

С. В. Горчаков^{1,2}, И. В. Правосудов¹, С. В. Васильев³, В. В. Олейник^{2,3},
М. В. Оношко³, Д. Е. Попов³, К. В. Голубев², О. А. Жуков³

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,

Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

² СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница №2,

Российская Федерация, 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Российская Федерация, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

На основании литературных данных выполнен анализ современных подходов к лечению колоректального рака (КРР) с метастазами в печень. В течение последних 10–15 лет значительно изменилось отношение к пациентам с диссеминированными формами КРР благодаря прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени и появлению новых лекарственных препаратов. Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством специалистов. Показано, что использование неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии позволило снизить частоту местных рецидивов, увеличить частоту лечебного патоморфоза и уменьшить частоту отдаленного метастазирования. Использование неоадьювантной лучевой терапии вместе с современными схемами химиотерапии (FOLFOX, XELOX) рассматривается в отношении лечения прогностически «благоприятных» групп диссеминированных больных, которым можно выполнить операции в «радикальном» объеме и увеличить частоту сфинктеросохранных операций, улучшая качество жизни. Наиболее перспективным направлением в лечении синхронных внутрипеченочных метастазов является выполнение хирургических вмешательств, при которых одновременно осуществляется удаление первичной опухоли и метастазов в печени. Сделан вывод о необходимости дальнейших исследований для повышения клинической эффективности и безопасности лечения пациентов КРР с изолированными метастазами в печени. Библиогр. 42 назв.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, резекция, химиотерапия, адьювантная терапия.

MODERN APPROACH TO TREATMENT OF COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER METASTASES (LITERATURE REVIEW)

S. V. Gorchakov^{1,2}, I. V. Pravosudov¹, S. V. Vasiljev³, V. V. Oleynik^{2,3},
M. V. Onoshko³, D. E. Popov³, K. V. Golubev², O. A. Zhukov³

¹ St. Petersburg State University, 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² SPb GBUZ Municipal multi-field hospital №2,

5, Uchebny pereulok, St. Petersburg, 194354, Russian Federation

³ St. Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov,

6/8, ul. L'va Tolstogo, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

We performed an analysis of long-term results of treatment 268 patients with colorectal cancer (CRC) with synchronous liver metastases. The patients were divided into 4 groups: group 1 (n = 11) — patients who received only symptomatic treatment (all bilobar multiple metastases); group 2 (n = 58), patients with liver metastases who received only polychemotherapy; group 3 (n = 134) — patients who had palliative surgery (removal of only the primary tumor without removing metastases); group 4 (n = 65) — patients who underwent cytoreductive surgery. Median survival was: group 1 — 5.4 months; 2nd group — 13.0 months; group 3 — 16.8 months (3-year cumulative survival rate — 5.2%); 4 group — 35.5 months (5-year survival rate — 30.8%). In the latter group, the 5-year survival of patients with solitary metastases stood significantly higher than that in the subgroups with single and multiple metastases. Subgroup of patients (group 4), who underwent anatomic resection of the liver showed a better cumulative survival rate in all periods of the study, compared to a subgroup of patients (from the same group) who under-

went liver atypic resection. At all levels of survival time of patients who performed cytoreductive surgery (Group 4), were significantly higher compared to those in the group of patients who performs palliative surgery (Group 3). Multivariate regression analysis showed that the most important prognostic factors in patients with colorectal cancer are number and size of metastases and the presence bilobar lesions, as well as low-grade tumor, tumor in the rectum and the patient's age. Refs 42.

Keywords: colorectal cancer, metastases, liver resection, chemotherapy, adjuvant therapy.

Ежегодно от рака толстой кишки умирает около 50 тыс. человек [1]. В 2009 г. в России зарегистрировано 32 334 новых случая рака ободочной кишки и 25 029 новых случаев рака прямой кишки (РПК) [2, 3]. В общей сложности 20% пациентов с колоректальным раком (КРР) на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, а примерно у 25–30% из них обнаруживаются изолированные метастазы в печени. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения составляет менее 1 года, а при синхронном метастазировании — 4,5 месяца с момента установления диагноза [4, 5].

Прогноз в отношении больных с метастатическим колоректальным раком значительно улучшился за последние 10–15 лет в связи с появлением эффективных схем химиотерапии, позволяющих перевести значительное количество пациентов в кандидаты для хирургического вмешательства [5]. Тем не менее лечение больных КРР с метастатическим поражением печени остается сложной задачей и, по мнению большинства специалистов, должно быть комбинированным, включающим хирургический метод, химиотерапию (ХТ), иммунотерапию. Метод лечения выбирается в зависимости от общего состояния больного, клинического течения, гистологической характеристики, размеров, анатомической локализации первичной опухоли и отдаленных метастазов, взаимосвязи с соседними органами, количества опухолевых узлов в паренхиме печени, а также количества пораженных метастазами органов.

Цель работы — анализ современных подходов к лечению колоректального рака с метастазами в печень.

Если в конце прошлого века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность и, как правило (до 80%), сопровождалась формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов [3–5], то в течение последних 10–15 лет значительно изменилось отношение к лечению пациентов с диссеминированными формами КРР. Это стало возможным благодаря как прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени, так и появлению новых лекарственных препаратов. Несмотря на то, что на сегодня остается много нерешенных вопросов в выборе варианта, объема и сроков вмешательства, признано целесообразным выполнение резекций печени по поводу метастазов КРР. Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством специалистов [6, 7].

Использование неoadъювантной лучевой терапии наряду с современными схемами ХТ (FOLFOX, XELOX) рассматривается в отношении лечения прогностически «благоприятных» групп диссеминированных больных (например, при наличии солитарных метастазов), которым можно выполнить операции в радикальном объеме и увеличить частоту сфинктеросохранных операций, улучшая качество

жизни. При наличии синхронных внутривенных метастазов многие специалисты склоняются к одновременному удалению первичной опухоли и метастазов в печени [5, 7, 8]. Общая 5-летняя выживаемость после хирургического удаления метастазов в печень достигает 35–58% [8]. Пациенты с нелечеными метастазами КРР имеют медиану выживаемости примерно 12 месяцев [9]. С учетом того, что хирургическая резекция остается лучшим методом лечения, были пересмотрены критерии резектабельности у больных с колоректальными метастазами с использованием вспомогательных подходов.

Критерии резектабельности метастазов печени при колоректальном раке.

Еще в 1986 г. Н. Ekberg et al. предложили несколько общих противопоказаний к резекции печени при метастазах КРР: 4 или больше очагов, наличие внепеченочного распространения, большой размер (более 5 см) метастазов и невозможность достигнуть негативного края резекции в 1 см. Впоследствии эти положения были подвергнуты критике с клинических и методологических позиций. Совершенствование системной химиотерапии и развитие дополнительных методов лечения, таких как радиочастотная абляция, существенно изменили подходы к лечению этих пациентов. В настоящее время химиотерапия позволяет перевести нерезектабельные метастазы в печени в резектабельные, в связи с чем прежние «правила резектабельности» были пересмотрены. В результате этого количество резектабельных опухолей выросло с 10–15% до 20–30%, а общая 5- и 10-летняя выживаемость составили примерно 33% и 23% соответственно [10]. Резекция печени стала методом выбора при лечении пациентов с метастазом КРР в печени при наличии возможности ее выполнения. У пациентов, не подвергнутых хирургическому вмешательству, пятилетняя выживаемость составляет менее 10% [11].

В некоторых работах сообщалось, что важную роль в прогнозе заболевания играют размеры метастазов [12]. Другие авторы [13] не смогли продемонстрировать эту связь, обосновывая мнение, что размеры метастазов в печени не могут быть приняты в качестве критерия для отказа от оперативного лечения.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих общую выживаемость после резекции печени по поводу изолированного метастаза КРР, является так называемый отрицательный хирургический край (R0-резекция) [14, 15]. Хирургическое вмешательство не показано, когда хирург считает достижение данного уровня резекции невозможным. В таких случаях должна рассматриваться возможность проведения химиотерапии, цель которой состоит в достижении клинического регресса с дальнейшим рассмотрением вопроса о возможности и целесообразности хирургического лечения.

Требует дальнейшего изучения и ряд других факторов, в частности — какой объем печени должен остаться после резекции (планируемый остаток печени), его функциональное состояние. Если пациент подвергся интенсивной ХТ или у него имеется сопутствующее заболевание печени, следует оценивать гистопатологию «планируемого остатка печени». Резекцию следует выполнять лишь при условии, что после операции сохранится по крайней мере 25–30% функциональной паренхимы печени, а при наличии сопутствующего заболевания печени или предшествующей ХТ объем остаточной функциональной паренхимы должен составить 30–40% [9]. Кроме того, должны быть оставлены по меньшей мере два непораженных сегмента печени, в которых сохранились нормальный сосудистый приток и отток, а также желчный дренаж.

В качестве основных факторов риска послеоперационной печеночной недостаточности рассматриваются возраст старше 70 лет, цирроз, фиброз, гепатит, стеатоз, предоперационная химиотерапия, обструктивный холестаз и внутриоперационная кровопотеря или ишемия [16].

Согласно современным публикациям, оценка прогностического значения клинико-патологических факторов определения «резектабельности» является непоследовательной и противоречивой. Исследования последних лет значительно изменили подход к его оценке, в настоящее время резектабельность определяется по 4 основным критериям:

1. Опухоль должна быть полностью резецирована. Резекции R0 как внутри-, так и внепеченочных метастазов должны быть выполнены.

2. Существует возможность оставить по меньшей мере два смежных сегмента печени.

3. Существует возможность сохранения сосудов и желчного дренажа от оставшихся сегментов.

4. Объем печени, оставшейся после резекции, должен быть адекватным, обычно не менее 20% от общего объема печени для нормальной паренхимы, 30–60% при поражении печени в результате химиотерапии, стеатоза или гепатита или 40–70% при наличии цирроза печени, в зависимости от степени дисфункции печени [17].

Увеличению количества больных КРР с резектабельными метастазами в печень способствовали возможности комбинации резекции с местным воздействием на опухолевые очаги, а также уменьшением остаточной доли печени. У части пациентов с множественными метастазами КРР выполняют резекцию правой доли и 4-го сегмента печени, при этом удаляется около 84% объема печени при отсутствии компенсаторной гипертрофии, вызываемой ростом опухоли [8].

Двухэтапная резекция печени может быть единственным лечебным подходом у пациентов с обширными билатеральными колоректальными метастазами в печень, которые не могут быть прооперированы одномоментно из-за недостаточного остаточного объема печени. Первоначальный опыт двухэтапной резекции печени без выполнения эмболизации воротной вены (PVE) был связан с высокой частотой развития печеночной недостаточности и высокой летальностью (9–15%). Позже появились данные о двухэтапной резекции печени, объединенной с PVE, свидетельствующие об отсутствии послеоперационной летальности [18]. С учетом того, что узлы в оставшемся объеме печени после PVE могут прогрессировать более быстро, метастазы в латеральных секторах обычно резецируются на первом этапе. Затем, если показано, выполняется PVE, и печень гипертрофируется в течение 3–4 недель [16].

В последние годы было продемонстрировано, что одновременная резекция печени столь же безопасна, как и пошаговая, при этом сокращается время пребывания пациента в стационаре [19, 20]. В то же время при больших объемах резекции печени при одновременном вмешательстве выявлен высокий уровень летальности [20], поэтому при обширных резекциях печени, например при трисегментэктомии, следует прибегать к двухэтапным операциям.

Особенности проведения неoadьювантной химиотерапии при резектабельных метастазах в печени. До настоящего времени дискутируется вопрос о наличии преимуществ проведения предоперационной ХТ, назначаемой перед операцией по удалению резектабельных метастазов в печени. Исследование Европейской органи-

зации по исследованиям и лечению рака (EORTC) 40983 является на данный момент единственным рандомизированным исследованием III фазы, в котором было выполнено сравнение эффективности сочетания предоперационной ХТ и хирургического вмешательства с проведением только хирургического вмешательства. 364 пациента, у которых было не более четырех метастазов в печени, были случайным образом разделены на две группы, пациенты одной из которых подверглись исключительно оперативному лечению, а пациентам второй группы было назначено по шесть пре- и постоперационных курсов 5-фторурацила и оксалиплатина (FOLFOX4) [21].

Было установлено, что абсолютные значения выживаемости без прогрессирования увеличились на 9,2% в группе, получавшей химиотерапию ($p = 0,025$). В общей сложности 84% всех больных завершили курс предоперационной химиотерапии, в то время как 76% пациентов, перенесших резекцию, прошли полный постоперационный курс. Предоперационная химиотерапия способствовала уменьшению размеров метастазов в печени у 30% и 43% пациентов, у которых проявился объективный ответ на лечение (у 3% — полный ответ, у 40% — частичный), в то время как у 7% пациентов на фоне предоперационной химиотерапии опухоль продолжала прогрессировать. Частота осложнений была выше в группе, получавшей химиотерапию (25% против 16%, $p = 0,04$), однако это не повлияло на уровень постоперационной смертности данной категории больных [12]. Согласно обновленным результатам этого исследования, выживаемость при среднем наблюдении в течение более 8,5 лет является практически одинаковой, при этом пятилетняя выживаемость составила 50% в обеих группах [14].

Следует отметить, что на сегодняшний момент в доступной литературе отсутствуют сообщения об исследованиях по оценке эффективности таргетных лекарственных средств (ЛС) к VEGF или рецепторам EGFR при лечении больных с первоначально резектабельными метастазами в печени.

R. Adam et al. (2010) провели ретроспективное обследование 1471 пациента с одиночными метастазами в печени, 169 из которых получили предоперационную ХТ, 1302 не получали такого лечения. Доля R0-резекций была приблизительно одинакова в обеих группах, показатель пятилетней выживаемости составил примерно 60% в обеих группах. Назначение предоперационной ХТ не повлияло на выживаемость, однако были выделены факторы, оказывающие негативное влияние на выживаемость, в частности возраст старше 70 лет, поражение лимфоузлов первичной опухолью, срок от выявления опухоли до появления метастазов менее 12 месяцев, уровень РЭА более 5 нг/мл в момент постановки диагноза, диаметр опухоли более 5 см, отсутствие послеоперационной химиотерапии. Назначение послеоперационной химиотерапии существенно улучшило пятилетнюю выживаемость среди пациентов с метастазами в печени более 5 см в диаметре (58% против 33%, $p < 0,01$). Исследователи пришли к выводу, что пациентам с резектабельными метастазами в печени не следует назначать предоперационную ХТ, послеоперационная ХТ должна назначаться только пациентам с негативными прогностическими признаками [15].

Были также опубликованы данные ряда открытых несравнительных исследований, проведенных на небольших группах пациентов с первично резектабельными метастазами в печени, которые получали неoadъювантную терапию. Результаты свидетельствуют о высокой частоте резекций (85%) [22, 23]. В исследовании, проведенном O. Bathe et al. (2009), 35 пациентам пред- и послеоперационно были на-

значены курсы 5-фторурацила и сочетания с иринотеканом (FOLFIRI), при этом опухоль продолжала прогрессировать у 7 пациентов, поэтому 4 из них хирургического лечения проведено не было [22].

Существует опасение, что при назначении ХТ пациентам, которые, очевидно, не нуждаются в ней для достижения R0-резекции, есть вероятность упустить возможность своевременного лечения. Несмотря на то, что такое лечение может способствовать усилению агрессивных свойств опухоли, у больных, новообразования которых прогрессируют при ХТ, были отмечены более высокие показатели выживаемости после хирургического лечения, чем у пациентов, которым вмешательство выполнено не было [20–22]. В связи с этим некоторые исследователи считают нецелесообразным проведение предоперационной химиотерапии у «резектабельных» пациентов при количестве метастазов в печени не более 4 и при условии, что их локализация дает возможность выполнить резекцию [20].

В недавнем обзоре была подвергнута анализу международная интернет-база данных LiverMetSurvey, содержащая данные пациентов, которым выполнена резекция печени по поводу метастазов КРП. Анализ показал наличие зависимости между выживаемостью пациентов и ответом на предоперационную ХТ. Показатели 5-летней выживаемости для 4581 пациента, у которых наблюдался полный ответ, частичный ответ, стабилизация опухоли и прогрессирование опухоли, составили соответственно 62, 48, 44 и 29% [24]. Несмотря на то, что пациенты с прогрессирующим заболеванием меньше выигрывают от хирургического вмешательства, показатель их 5-летней выживаемости оказывается выше, чем у пациентов, получающих исключительно ХТ по поводу метастатического процесса (10%) [11].

Было показано, что уровень общей выживаемости у пациентов, изначально считающихся «резектабельными», отличается незначительно от такового у пациентов, изначально не входящих в данную категорию, но потом переведенных в нее. Эти данные подтверждают, что хирургическое лечение должно осуществляться при любой возможности. Анализ данных 10 940 пациентов из базы LiverMetSurvey свидетельствует о том, что 5-летняя выживаемость первоначально «резектабельных» пациентов составляет 46% против 33% у первоначально «нерезектабельных» [24].

Менее понятно, что делать с пациентами при наличии более четырех метастазов в печени, поскольку такие пациенты не вошли в исследование EORTC 40983. R. Adam et al. (2012) изучили данные 131 пациента с четырьмя и более метастазами в печени, при этом часть больных были изначально резектабельными, а часть — нерезектабельными (соотношение не представлено). Пациенты, у которых был отмечен ответ на лечение (уменьшение опухоли больше чем на 50%) либо произошла стабилизация опухоли (увеличение не более чем на 25% либо уменьшение не более чем на 49%), по сравнению с пациентами, опухоль у которых прогрессировала (увеличение более чем на 25%) несмотря на лечение, имели гораздо большую среднюю выживаемость, которая составила соответственно 37, 30 и 8%. Было показано отсутствие зависимости данного результата от вида лечения, однако такие факторы, как прогрессия опухоли на фоне предоперационной химиотерапии, количество резецированных метастазов, повышенный уровень маркера СА 19–9 и количество линий проводимой ХТ существенно влияли на показатели выживаемости. Данные этого исследования позволяют рассматривать целесообразность назначения предоперационной ХТ и отмены оперативного вмешательства при прогрессировании опухоли, поскольку в случае

выполнения резекции такие пациенты имеют пятилетнюю выживаемость, равную 8%, что не отличается от выживаемости при проведении только ХТ [24].

Известно, что предоперационная ХТ может вызвать токсическое поражение печени и тем самым ограничить резектабельность опухоли, увеличивая вероятность развития послеоперационных осложнений, в частности печеночной недостаточности. Показано, что ХТ 5-фторурацилом связана с развитием стеатоза. Терапия иринотеканом связана с повышенным риском развития стеатогепатита и повышенной 90-дневной смертностью по данным одного из исследований [25]. Воздействие оксалиплатина может вызвать сосудистые поражения, такие как сосудистая дилатация [26], однако это не приводит к повышению смертности [25, 27]. Поэтому количество предоперационных циклов химиотерапии должно быть ограничено двенадцатью неделями или меньше, если это возможно. Временной интервал между химиотерапией и операцией менее четырех недель также ассоциируется с повышенным риском осложнений, поэтому некоторые исследователи предпочитают выждать 6–8 недель после завершения химиотерапии перед тем как выполнять операцию [28].

Применяется и послеоперационная ХТ, хотя при этом не было показано улучшения выживаемости, частично по причине относительно небольшого количества пациентов, а также из-за использования в опубликованных исследованиях устаревших схем химиотерапии [28]. В исследовании с включением 306 больных, в котором сравнивались схема терапии FOLFIRI и сочетание 5-фторурацила с лейковорином, не было отмечено существенных различий по уровню безрецидивной выживаемости в течение 22 и 25 месяцев соответственно [29].

В настоящее время нет сведений, подтверждающих необходимость включения биологических препаратов в схему послеоперационной химиотерапии. Рекомендации NCCN в качестве варианта предлагают стандартную адьювантную терапию, которая в течение шести месяцев проводится пациентам со второй или третьей стадией заболевания и резецированным метастазом в печени [30]. Однако возможности такой схемы в предотвращении рецидивов и лечении микрометастазов, оставшихся после метастазэктомии, весьма ограничены у больных, ранее получавших оксалиплатин в составе химиотерапии в качестве вспомогательного средства на второй и третьей стадиях заболевания.

Практика показывает, что если у больного не больше четырех резектабельных метастазов и он при этом может быть прооперирован, не следует откладывать хирургическое вмешательство для проведения ХТ [23, 27]. Менее очевидно влияние предоперационной химиотерапии в случае большего количества метастазов в печени (более четырех), поскольку на сегодня нет никаких проспективных данных, которые могли бы помочь в принятии решения о назначении химиотерапии.

Современная индукционная химиотерапия при нерезектабельных метастазах КРР в печени. Пациентам с изолированными нерезектабельными или пограничными резектабельными метастазами в печени следует назначать индукционную терапию, целью которой является достижение резектабельности с отрицательным хирургическим краем.

Показано, что назначение только 5-фторурацила (5-ФУ) редко позволяет достичь уменьшения опухоли, достаточного для ее перевода в резектабельную, при этом частота стойкого ответа составила примерно 20%. После регистрации новых цитостатиков в 1996 г. применение схем химиотерапии FOLFOX и FOLFIRI в каче-

стве первой линии позволило добиться стойкого ответа у 50–60% пациентов [31]. Схема лечения, включающая 5-ФУ, иринотекан, лейковорин и оксалиплатин, приводила к ответу на лечение у 60–70% больных [29], а при добавлении к этой схеме бевацизумаба частота ответа возрастала до 80% [32].

По данным ряда исследований, у пациентов КРР с солитарными метастазами в печени после индукционной ХТ доля резекций составила 10–40% [29]. В этих исследованиях участвовало небольшое количество пациентов (не более 50), — как правило, это была только одна группа. В исследовании CELIM сравнивалась эффективность схем FOLFOX и FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом — обе схемы показали примерно одинаковую частоту конверсии (60%) [33]. Была выявлена достоверная корреляция между частотой ответа на лечение и частотой резекций как в селективных, так и в неселективных исследованиях [10, 33]. Исследователи делают вывод, что назначение схем ХТ, сопровождающееся высокой частотой объективных ответов, приводит к повышению частоты резекций у таких пациентов. Полагают, что необходимо назначать по меньшей мере 4 курса химиотерапии с регулярным наблюдением и оценкой эффекта лечения методами визуализации каждые два месяца [20].

В крупнейшем ретроспективном исследовании, в которое было включено 1104 нерезектабельных пациентов, получавших 5-ФУ и лейковорин в сочетании с оксалиплатином (70% пациентов), с иринотеканом (7%) или с обоими препаратами (4% пациентов), было показано, что 12,5% пациентов, у которых был выявлен хороший ответ на лечение, были прооперированы по поводу метастазов в печени, однако у 80% из них в течение 48,7 месяцев возник рецидив [10]. Схема лечения FOLFOXIRI приводила к максимальной частоте ответов по сравнению с другими схемами химиотерапии, как продемонстрировали результаты двух неселективных исследований фазы III и одного селективного исследования, в которые были включены больные с изолированными метастазами в печени.

Следует отметить, что остается невыясненным, будет ли допустимым добавление таргетных препаратов к схемам из трех лекарственных средств, однако в настоящее время такие исследования активно проводятся, в частности исследования CHARTA, PERIMAX [34].

До сих пор не установлен эффект от дополнения индукционной терапии таргетными препаратами. Показано, что бевацизумаб, назначаемый в дополнение к оксалиплатин- или иринотекан-содержащей химиотерапии, увеличивает частоту ответов на лечение до 10%, при этом средняя общая выживаемость повысилась на 2–6 месяцев у всех без исключения пациентов с метастазами [35]. Соответственно назначение ингибиторов рецепторов EGF (цетуксимаб или панитумумаб) в дополнение к первой линии химиотерапии увеличило частоту ответов на лечение на 10–20% при увеличении общей выживаемости на 2–3 месяца [36, 37].

Пока не было выполнено ни одного рандомизированного исследования, в котором было бы проведено сравнение эффективности схемы FOLFOX в сочетании с бевацизумабом и без него. По данным исследования NO16966, в сочетании со схемами FOLFOX и CAPEOX бевацизумаб умеренно увеличил процент резектабельности (6,1% без бевацизумаба, 8,4% при комбинации с бевацизумабом). Кроме того, 47% пациентов, получавших FOLFOX без бевацизумаба, и 29% больных, получавших химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, подвергались лечению

до прогрессирования заболевания, и дополнительное назначение бевацизумаба не увеличило частоту ответов на лечение [38].

В рамках несравнительного исследования, в которое были включены 65 пациентов, оценивалась эффективность бевацизумаба в сочетании со схемой FOLFIRI. Было установлено, что у 65% пациентов развился ответ на лечение, у 9% пациентов впоследствии была проведена резекция печени [5].

В исследовании CELIM II фазы была оценена эффективность цетуксимаба в сочетании с оксалиплатин- и иринотекан-содержащими схемами при лечении нерезектабельных пациентов с изолированными метастазами в печени (не менее 5 очагов, резекция технически невозможна либо из-за малого планируемого остатка печени, либо из-за инфильтрации воротной вены и/или печеночной артерии, либо из-за поражения всех крупных вен печени). Частота ответа на лечение составила 68% и 57% соответственно для оксалиплатин- и иринотекан-содержащей схем терапии в сочетании с цетуксимабом. R0-резекция была достигнута в 38% и 30% случаев соответственно, однако не было проведено сравнения с группой пациентов, не получавших цетуксимаб [33].

В рандомизированном исследовании, результаты которого были продемонстрированы на ежегодном съезде ESMO в 2012 г., 116 пациентов с диким типом гена KRAS были распределены на две группы, каждая из которых получала терапию по схемам mFOLFOX6 или FOLFIRI с добавлением цетуксимаба и без него соответственно. Уровень ответов на лечение составил 66% и 33% соответственно, процент R0-резекций был выше в группе, получавшей цетуксимаб (31% против 9%), средняя общая выживаемость у прооперированных пациентов, получавших цетуксимаб, составила 46,6 месяцев [39].

Результаты рандомизированных исследований, целью которых была оценка эффективности блокаторов рецепторов EGF в сочетании с цитотоксической терапией, демонстрируют, что добавление блокаторов EGFR дает минимальный эффект [40, 41]. В единственной работе, в которой оценивалось влияние панитумумаба на частоту резекций, было продемонстрировано, что этот показатель не изменяется независимо от наличия или отсутствия в составе терапии панитумумаба. Было продемонстрировано, что при назначении этого ЛС в сочетании со схемой CAPEOX частота ответов на лечение у пациентов с типом KRAS составила 54%, частота конверсии опухоли составила 31% [42].

Следует отметить, что в настоящее время неясно, какой из таргетных препаратов является наиболее эффективным при назначении одновременно с цитотоксической терапией. Как было показано в ряде исследований, бевацизумаб увеличивает степень некроза опухоли и снижает токсическое воздействие оксалиплатина, однако на данный момент отсутствуют сведения о неблагоприятных эффектах при дополнении химиотерапии ингибиторами EGFR. В качестве таргетного агента, который дополняет цитотоксическую химиотерапию, рассматривают бевацизумаб, однако все сходится во мнении о необходимости дальнейших исследований этого вопроса.

Таким образом, лечение колоректального рака с отдаленными метастазами до настоящего времени не имеет единых стандартов, не разработана унифицированная тактика в отношении данной категории пациентов. В современной литературе недостаточно полно отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения у больных с метастазами в печень. В России пово-

дом для повышенного интереса к лечению данной патологии является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости КРР, а с другой — высокая частота запущенности опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов.

Современный подход к лечению данной категории больных метастатическим раком толстой кишки включает в себя комбинацию всех возможных методов лечения, направленных на улучшение выживаемости и качества жизни пациентов. Развитие хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощных антибактериальных препаратов, достижения ХТ (появление новых препаратов и схем лечения) позволяют расширить показания к оперативным вмешательствам при КРР с метастазами в печень, однако необходимо проведение дальнейших углубленных исследований для совершенствования подходов и повышения эффективности и безопасности лечения данной категории больных.

Литература

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // *CA Cancer J. Clin.* 2013. Vol. 63. P. 11–30.
2. Алиев В. А., Барсуков Ю. А., Николаев А. В. и др. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы — взгляд хирурга // *Онкологическая колопроктология.* 2012. № 4. С. 15–20.
3. Воздвиженский М. О., Дудко С. М. Современные подходы к резекции метастазов в печень при колоректальном раке // *Вестн. Рос. Военно-мед. академии.* 2012. № 1 (37). С. 291–295.
4. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status // *Cancer.* 2009. Vol. 115 (15). P. 3483–3488.
5. Kopetz S., Chang G., Overman M. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 3677–3683.
6. Патютко Ю. И., Чучуев Е. С., Подлужный Д. В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень // *Онкологическая колопроктология.* 2011. № 2. С. 13–19.
7. Van Dijk T. H. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumour and metastases in primary stage IV rectal cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (suppl. 1). Post 98. P. 51.
8. Abdalla E., Adam R., Bilchik A. et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. P. 1271–1280.
9. Abdalla E. K., Vauthey J. N. Colorectal metastases: resect or ablate? // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. P. 602–603.
10. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 1052–1061.
11. Sanoff H., Sargent D., Campbell M. et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N 9741 // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 5721–5727.
12. Nordlinger B. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie // *Cancer.* 1996. Vol. 77. P. 1254–1262.
13. Choti M. A. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 235. P. 759–766.
14. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: long-term survival results // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (Suppl.). Abstr. 3508.
15. Adam R., Frilling A., Elias D. et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients // *Br. J. Surg.* 2010. Vol. 97. P. 366–376.
16. Clavien P.-A., Petrowsky H., DeOliveira M., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation // *New Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 1545–1559.

17. Ferrero A. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: Where is the limit? Results of a prospective study // *World. J. Surg.* 2007. Vol. 31. P. 1643–1651.
18. Jaeck D. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 1037–1049.
19. Martin R., Augenstein V., Reuter N. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 208. P. 842–850.
20. Reddy S., Pawlik T., Zorzi D. et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis // *Ann Surg Oncol.* 2007. Vol. 14. P. 3481–3491.
21. Sorbye H., Mauer M., Gruenberger T. et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOLX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983) // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. P. 534–539.
22. Bathe O., Ernst S., Sutherland F. et al. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 156.
23. Chiappa A., Bertani E., Makuuchi M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by hepatectomy for primarily resectable colorectal cancer liver metastases // *Hepatogastroenterology.* 2009. Vol. 56. P. 829–834.
24. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. P. 1225–1239.
25. Vauthey J.N., Zimmiti G., Kopetz S. et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 2013. Vol. 258. P. 619–626.
26. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 299–304.
27. Welsh F., Tilney H., Tekkis P. et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 96. P. 1037–1042.
28. Mitry E., Fields A., Bleiberg H. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4906–4911.
29. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1964–1970.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer (2013). Version 1. 2013. Fort Washington, PA: NCCN; 2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
31. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOLX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 394–400.
32. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase II trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 845–852.
33. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase II trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 38–47.
34. Stein A., Glockzin G., Wienke A. et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature // *BMC Cancer.* 2012. Vol. 12. P. 356.
35. Giantonio B., Catalano P., Meropol N. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 1539–1544.
36. Maughan T., Adams R., Smith C. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase III MRC COIN trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. P. 2103–2114.
37. Van Cutsem E., Kohne C., Lang I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 2011–2019.
38. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 2013–2019.

39. Xu J, Ye L, Ren L, Wei Y. A randomized, controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastasis // Proceedings of the ESMO Meeting. 2012. P.643.

40. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. P. 1535–1546.

41. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (15). P. 1755–1762.

42. Leone F, Marino D, Artale S. et al. Phase II trial of panitumumab in combination with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy as 1st line therapy in patients with colorectal cancer and advanced liver metastases: the Metapan study // Proceedings of the ESMO Meeting. 2012. 605 P.

References

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J. Clin.* 2013, vol. 63, pp. 11–30.

2. Aliev V.A., Barsukov Iu.A., Nikolaev A.V. i dr. Kolorektal'nyi rak s sinkhronnymi otdalennymi metastazami: obosnovanie tsitoreduktivnykh operatsii i perspektivy — vzgliad khirurga [Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgery and its perspectives — a surgeons view]. *Onkologicheskaiia koloproktologiiia [Oncological Coloproctology]*, 2012, no. 4, pp. 15–20. (In Russian)

3. Vozdvizhenskii M. O., Dudko S.M. Sovremennye podkhody k rezektsii metastazov v pechen' pri kolorektal'nom rake [Modern approaches to resection of liver metastases in colorectal cancer]. *Vestn. Ros. Voenno-med. akademii [Vestnik Ross. Military med. Academy]*, 2012, no. 1 (37), pp. 291–295. (In Russian)

4. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*, 2009, vol. 115 (15), pp. 3483–3488.

5. Kopetz S., Chang G., Overman M. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 27, pp. 3677–3683.

6. Patiutko Iu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyi D.V. i dr. Khirurgicheskaiia taktika v lechenii bol'nykh kolorektal'nykh rakom s sinkhronnymi metastazami v pechen' [Surgical tactics in the treatment of patients with colorectal cancer with synchronous liver metastases]. *Onkologicheskaiia koloproktologiiia [Oncology Coloproctology]*, 2011, no. 2, pp. 13–19. (In Russian)

7. Van Dijk T.H. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumour and metastases in primary stage IV rectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2010, vol. 21 (suppl. 1), post 98, p. 51.

8. Abdalla E., Adam R., Bilchik A. et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, vol. 13, pp. 1271–1280.

9. Abdalla E.K., Vauthey J.N. Colorectal metastases: resect or ablate? *Ann. Surg. Oncol.*, 2006, vol. 13, pp. 602–603.

10. Adam R., Pascal G., Castaing D. et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases. *Ann. Surg.*, 2004, vol. 240, pp. 1052–1061.

11. Sanoff H., Sargent D., Campbell M. et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N 9741. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, pp. 5721–5727.

12. Nordlinger B. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. *Cancer*, 1996, vol. 77, pp. 1254–1262.

13. Choti M.A. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.*, 2002, vol. 235, pp. 759–766.

14. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: long-term survival results. *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (Suppl.). Abstr. 3508.

15. Adam R., Frilling A., Elias D. et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br. J. Surg.*, 2010, vol. 97, pp. 366–376.

16. Clavien P.-A., Petrowsky H., DeOliveira M., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *New Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, pp. 1545–1559.

17. Ferrero A. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: Where is the limit? Results of a prospective study. *World. J. Surg.*, 2007, vol. 31, pp. 1643–1651.

18. Jaeck D. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 2004, vol. 240, pp. 1037–1049.
19. Martin R., Augenstein V., Reuter N. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J. Am. Coll. Surg.*, 2008, vol. 208, pp. 842–850.
20. Reddy S., Pawlik T., Zorzi D. et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.*, 2007, vol. 14, pp. 3481–3491.
21. Sorbye H., Mauer M., Gruenberger T. et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLF- OX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann. Surg.*, 2012. Vol. 255, pp. 534–539.
22. Bathe O., Ernst S., Sutherland F. et al. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. *BMC Cancer*, 2009, vol. 9, pp. 156.
23. Chiappa A., Bertani E., Makuuchi M. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by hepatectomy for primarily resectable colorectal cancer liver metastases. *Hepatogastroenterology*, 2009, vol. 56, pp. 829–834.
24. Adam R., De Gramont A., Figueras J. et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*, 2012, vol. 17, pp. 1225–1239.
25. Vauthey J.N., Zimmiti G., Kopetz S. et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 2013, vol. 258, pp. 619–626.
26. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann. Oncol.*, 2007, vol. 18, pp. 299–304.
27. Welsh F., Tilney H., Tekkis P. et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 96, pp. 1037–1042.
28. Mitry E., Fields A., Bleiberg H. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, pp. 4906–4911.
29. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2009, vol. 20, pp. 1964–1970.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer (2013). Version 1. 2013. Fort Washington, PA: NCCN; 2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
31. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer — a GERCOR study. *J. Clin. Oncol.*, 2006, vol. 24, pp. 394–400.
32. Masi G., Loupakis F., Salvatore L. et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Lancet Oncol.*, 2010, vol. 11, pp. 845–852.
33. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase II trial. *Lancet Oncol.*, 2010, vol. 11, pp. 38–47.
34. Stein A., Glockzin G., Wienke A. et al. Treatment with bevacizumab and FOLFOXIRI in patients with advanced colorectal cancer: presentation of two novel trials (CHARTA and PERIMAX) and review of the literature. *BMC Cancer*, 2012, vol. 12, pp. 356.
35. Giantonio B., Catalano P., Meropol N. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.*, 2007, vol. 25, pp. 1539–1544.
36. Maughan T., Adams R., Smith C. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase III MRC COIN trial. *Lancet*, 2011, vol. 377, pp. 2103–2114.
37. Van Cutsem E., Kohne C., Lang I. et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol.*, 2011, vol. 29, pp. 2011–2019.
38. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26, pp. 2013–2019.

39. Xu J., Ye L., Ren L., Wei Y. A randomized, controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Proceedings of the ESMO Meeting*, 2012, pp. 643.

40. Bokemeyer C., Bondarenko I., Hartmann J. et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann. Oncol.*, 2011, vol. 22, pp. 1535–1546.

41. Tveit K., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J. Clin. Oncol.*, 2012, vol. 30 (15), pp. 1755–1762.

42. Leone F., Marino D., Artale S. et al. Phase II trial of panitumumab in combination with oxaliplatin and capecitabine chemotherapy as 1st line therapy in patients with colorectal cancer and advanced liver metastases: the Metapan study. *Proceedings of the ESMO Meeting*, 2012. 605 pp.

Статья поступила в редакцию 28 мая 2015 г.

Контактная информация

Горчаков Сергей Васильевич — врач-хирург хирургического отделения ГМПБ № 2, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГОУ ВПО СПбГУ; ncage@mail.ru

Правосудов Игорь Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей желудочно-кишечного тракта НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова

Васильев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, главный колопроктолог СПб

Олейник Василий Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета ФГОУ ВПО СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова, заведующий хирургическим отделением ГМПБ № 2

Оношко Михаил Викторович — доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета

Попов Дмитрий Евгеньевич — доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета

Голубев Кирилл Владимирович — врач-хирург хирургического отделения

Жуков Олег Александрович — клинический ординатор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета

Gorchakov Sergei V. — doctor-surgeon, Saint Petersburg City Hospital № 2, General Surgery Department; Assistant Lecturer, Saint Petersburg State University, Faculty of Medicine, Sub-faculty of Hospital Surgery; ncage@mail.ru

Pravosudov Igor' V. — Doctor of Medicine, Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; a leading researcher at the Department of tumors of the gastrointestinal tract, Oncology Research Institute n.a. Petrov N. N.

Vasil'ev Sergei V. — Doctor of Medicine; Professor, Head of Sub-faculty of Surgical Diseases, St. Petersburg Chief coloproctologist

Oleinik Vasilii V. — Doctor of Medicine; Professor, Sub-faculty of Surgical Diseases in Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Faculty of Dentistry; Head of General Surgery Department in Saint Petersburg City Hospital № 2

Onoshko Mikhail V. — Candidate of Medicine; Associate professor

Popov Dmitrii E. — Candidate of Medicine; Associate professor

Golubev Kirill V. — doctor-surgeon

Zhukov Oleg A. — Clinical intern, Sub-faculty of Surgical Diseases