

На правах рукописи

Алимова Юлия Васильевна

**ПАЛЛИАТИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ
ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И СИНХРОННЫХ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

профессор РАН, доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Рыбаков Евгений Геннадиевич
Кашников Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Стойко Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, институт усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургии с курсом хирургической эндокринологии

Кузьмичев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «05» июня 2025 года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.030.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (123423, Москва, ул. Саляма Адиля, дом 2) и на сайте <http://www.new.gnck.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Суровегин Евгений Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На момент постановки диагноза 20–25% больных колоректальным раком (КРР) имеют IV стадию заболевания, при этом большинство из них – это больные с нерезектабельными синхронными метастазами (Cook A.D. et al., 2005; Cronin K.A. et al., 2018; Siegel R. et al., 2014).

До недавнего времени предпочтительным подходом в лечении больных КРР с нерезектабельными метастазами была паллиативная резекция толстой кишки с последующей системной химиотерапией, что было обосновано опасениями онкологов в отношении развития возможных осложнений со стороны первичной опухоли на фоне паллиативной химиотерапии. По данным статистики Национального института рака в США с 1988 по 2000 гг. паллиативная резекция была выполнена 66% пациентам (Cook A.D. et al., 2005). Однако доля пациентов, перенесших данное оперативное вмешательство, в последующие годы снизилась и на 2013 год составила 45,9% (Huang Y. et al., 2020).

В отсутствие убедительной доказательной базы на смену старой парадигмы пришла новая, согласно которой паллиативная резекция рекомендована только при наличии таких осложнений со стороны первичной опухоли, как перфорация, острое кровотечение или кишечная непроходимость. У пациентов с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью рекомендуется не удалять первичную опухоль, а начать лечение с системной химиотерапии.

Однако, вопрос о необходимости выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными метастазами остается нерешенным. По данному вопросу инициированы единичные рандомизированные клинические исследования (РКИ), но окончательные результаты этих исследований пока не доступны (Rahbari N.N. et al., 2012; T'Lam-Boer J. et al., 2014; Mehdi K. et al., 2014; Chen G. et al., 2014; Kim C.W. et al., 2016; Biondo S. et al., 2017; Moritani K. et al., 2020). В настоящее время опубликованы только результаты нерандомизированных сравнительных исследований. Некоторые из исследований демонстрируют значимое преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости (Ruo L. et al., 2003; Galizia G. et al., 2008; Ahmed S. et al., 2015; Wang Z. et al., 2016; Urvay S. et al., 2020; Leone N. et al., 2023), в то время как другие не показывают явных преимуществ (Benoist S. et al., 2005; Boselli C. et al., 2013; Matsumoto T. et al., 2014; Watanabe A. et al., 2014; Niitsu H. et al., 2015; Doah K.Y. et al., 2021). Ряд исследователей сообщают, что паллиативная резекция связана с высоким уровнем послеоперационных осложнений и летальностью (Scoggins C.R. et al., 1999; Park E.J et al., 2020; Kanemitsu Y. et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования

В рамках диссертационной работы выполнен метаанализ данных эффективности выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами в сравнении с паллиативной химиотерапией (Алимова Ю.В. и др., 2023). Результаты проведенного метаанализа показали преимущество паллиативной резекции перед паллиативной химиотерапией: паллиативная резекция значительно улучшает общую выживаемость и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. Однако стоит отметить, что этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследований и данных досрочно завершенных РКИ.

Результаты проведенного метаанализа, а также имеющиеся сложности с организацией рандомизированных исследований послужили поводом для проведения многоцентрового ретроспективного сравнительного исследования с применением метода псевдорандомизации.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами.

Задачи исследования

1. Провести метаанализ эффективности выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами в сравнении с паллиативной химиотерапией.
2. Сравнить 30-дневную летальность после паллиативной резекции с последующей химиотерапией и системной химиотерапией в качестве первичного лечения по поводу КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами.
3. Сравнить частоту повторных хирургических вмешательств по поводу осложнений паллиативных резекций с частотой симптоматических операций у больных с паллиативной химиотерапией.
4. Сравнить общую выживаемость после паллиативной резекции с последующей химиотерапией и системной химиотерапией в качестве первичного лечения по поводу КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами.
5. Определить факторы риска, влияющие на общую выживаемость больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами.

Научная новизна

Впервые в России проведено многоцентровое ретроспективное исследование с псевдорандомизацией (propensity score matching), оценивающее результаты лечения больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами после выполнения паллиативной резекции толстой кишки с последующей химиотерапией в сравнении с системной химиотерапией в качестве первичного лечения. Выявлены прогностические факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения данной категории больных. Сделан вывод о различиях в показателях выживаемости между группами сравнения в зависимости от того, выполнялась или нет операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования показали, что паллиативная резекция толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами в сравнении с системной химиотерапией в качестве первичного лечения:

1. Является безопасным методом с приемлемым уровнем послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности;
2. Не ухудшает общую выживаемость больных;
3. Позволяет увеличить продолжительность жизни больных с метастазами в печени в случае выполнения резекции печени при конверсии нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе системной химиотерапии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде многоцентрового ретроспективного сравнительного исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Для уменьшения систематической ошибки отбора был применен статистический метод псевдорандомизации (propensity score matching) с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 for MacOS (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA) при соотношении пациентов каждой группы 1:1, с допуском совпадения (match tolerance) равным 0,02, без замены наблюдений. Проведен систематический анализ литературы и сетевой метаанализ нерандомизированных сравнительных исследований, в результате которого определены положения, выносимые на защиту. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации. Количественные данные были представлены в виде медианы с указанием диапазона максимальных и минимальных значений. Категориальные данные в виде абсолютных и относительных частот. Анализ выживаемости проводили по методу

Каплана–Майера, кривые выживаемости сравнивали при помощи лог-рангового критерия. Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость, проводили с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 27 (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA). Кривые выживаемости были построены с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 10 for macOS.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение паллиативной резекции толстой кишки у пациентов с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами КРР является более предпочтительным подходом в сравнении с системной химиотерапией в качестве первичного лечения.
2. Паллиативная резекция является безопасным методом с приемлемым уровнем послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования Алимовой Юлии Васильевны включает изучение эффективности и безопасности хирургического лечения КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами, а именно влияние паллиативной резекции толстой кишки на результаты лечения больных в медицинских учреждениях Российской Федерации, что соответствует пункту 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.9. Хирургия, а также пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность сформулированных выводов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, продолжительностью наблюдения за пациентами после лечения, использованием объективных методов инструментальной диагностики, а также применением методов медицинской статистики. Выводы подкреплены данными, представленными в рисунках и таблицах и закономерно вытекают из полученных результатов.

Апробация диссертации состоялась 26.12.2024 года на совместной научно-практической конференции с участием сотрудников отделения онкопроктологии и отделения онкологии и

хирургии ободочной кишки ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Диссертационное исследование одобрено 29.10.2020 года локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Материалы исследования доложены на следующих научных форумах:

- конференция «Съезд колопроктологов России», г. Москва 12-13 октября 2023 г. Тема доклада «Бессимптомная опухоль и нерезектабельные метастазы: паллиативная резекция или системная химиотерапия»;
- конференция «Российский конгресс по колоректальному раку 2023», г. Москва 30 ноября-2 декабря 2023 г. Тема доклада «Паллиативная резекция толстой кишки при колоректальном раке с синхронными нерезектабельными метастазами»;
- конференция «Второй Всероссийский междисциплинарный конгресс по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения (ЗОНТ-2023)», г. Москва 14 декабря 2023 г. Тема доклада «Выбор тактики лечения у пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, а также в клиническую работу хирургического отделения ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер».

Личный вклад автора

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и метаанализ данных по исследуемой теме. На основании имеющихся литературных данных и актуальности изучаемой темы автором был разработан дизайн исследования. Вместе с тем, соискателем были изучены все анамнестические и демографические данные, клинические проявления болезни и ее последствия, проанализированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Автор принимал личное участие в хирургических вмешательствах, послеоперационном ведении пациентов и статистическом анализе полученных результатов. Выполнен полный математический анализ полученных данных, а также изложены практические рекомендации по результатам исследования. Кроме того, для исключения систематической ошибки отбора ретроспективного исследования автором был применен статистический метод псевдорандомизации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в периодических журналах, рецензируемых и рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 5 отечественных и 68 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Систематический обзор литературы и метаанализ данных

Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (Moher D. et al., 2009). Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed и Cochrane Database of Systematic reviews с использованием следующей стратегии поиска: (colon OR colorectal OR rectal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasms OR carcinoma) AND (“palliative surgery” OR “primary tumor resection”). Ограничения по языку, году или статусу публикации не применялись. На предмет дополнительных релевантных исследований вручную были просмотрены все литературные источники отобранных публикаций, а также систематических обзоров или метаанализов.

Всего было обнаружено 749 публикаций за период с сентября 1954 года по март 2022 года. После скрининга осталось 78 статей. Далее были исключены обзоры литературы, метаанализы – 19 публикаций, полнотекстовые статьи не на английском языке – 5 публикаций. После оценки статей на возможность включения в метаанализ, были исключены 36 публикаций, которые не соответствовали критериям включения и исключения. В результате было отобрано и включено в метаанализ 18 исследований: 2 исследования случай-контроль, 2 проспективных когортных исследования, 12 ретроспективных когортных исследований, 2 РКИ, которые были досрочно завершены (промежуточные данные). Общее число включенных участников 2999 больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами (1737 пациентов в группе ПР и 1262 пациента в группе ХТ/ЛТ). Исходные характеристики включенных исследований представлены в таблице 1. Основные характеристики пациентов – в таблице 2, режимы химиотерапии – в таблице 3.

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Первый автор, год публикации	Страна	Период исследования	Тип исследования	Пациенты (n)		NOS
				ПР	ХТ/ЛТ	
Scoggins 1999	США	1985 – 1997	РК	66	23	6
Ruo 2003	США	1996 – 1999	РК	127	103	6
Michel 2004	Франция	1996 – 1999	РК	31	23	6
Benoist 2005	Франция	1997 – 2002	ИСК	32	27	7
Galizia 2008	Италия	1995 – 2005	ИСК	42	23	6
Seo 2010	Корея	2001 – 2008	ПК	144	83	6
Cetin 2013	Турция	2006-2010	РК	53	46	6
Boselli 2013	Италия	2010-2011	РК	17	31	6
Yun 2014	Корея	2000-2008	РК с PSM	113	113	8
Matsumoto 2014	Япония	2005-2011	РК	41	47	7
Watanabe 2014	Япония	2002-2009	РК	46	112	6
Ahmed 2015	Канада	1992-2005	РК	521	313	6
Niitsu 2015	Япония	2007-2013	РК	42	15	7
Wang 2016	Китай	2011-2013	ПК	118	73	7
Urvay 2020	Турция	2009-2016	РК	139	76	6
Doah 2021	Корея	2001-2018	РК	98	48	7
Park 2020	Корея	2013-2016	Досрочно завершенное РКИ	26 (23)*	22 (21)**	8
Kanemitsu 2021	Япония	2012-2019	Досрочно завершенное РКИ	81	84	8

Примечание: ПР — паллиативная резекция; ХТ/ЛТ — химиотерапия с/без лучевой терапии; n — количество пациентов; ПК — проспективное когортное исследование; РК — ретроспективное когортное исследование; ИСК — исследование случай-контроль; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; NOS — шкала Ньюкасла-Оттавы, PSM — propensity score matching; * потеряны в периоде наблюдения n = 3; ** потеряны в периоде наблюдения n = 1.

Таблица 2. Основные характеристики пациентов

Первый автор	Возраст (средняя ± СО/медиана)		Пол (М/Ж)		ECOG/WHO PS (0-1/ ≥2)		Локализация первичной опухоли (ОК/ПК или РСО)		Локализация метастазов (печень± другие органы/внепеченочно)	
	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ
Scoggins	64 ± 13	64,75 ± 12,25	NA	NA	NA	NA	52/14	12/11	56/10	20/3
Ruo	64 ± 10,83	61 ± 10,5	81/46	57/46	NA	NA	90/37	66/37	97/30	53/50
Michel	59.8*	58.9*	17/14	16/7	25/6	21/2	28/3	15/8	31/0	23/0
Benoist	60 ± 13	61 ± 12	19/13	18/9	NA	NA	23/9	23/4	32/0	27/0
Galizia	62 ± 13	59 ± 14	28/14	15/8	31/11	17/6	35/7	18/5	42/0	23/0
Seo	58*	56*	94/50	52/31	133/11	70/13	71/73	56/27	109/35	67/16
Cetin	55 ± 11,25	52 ± 12,75	29/24	27/19	NA	NA	39/14	26/20	53/0	46/0
Boselli	70 ± 7,5	73 ± 6,75	NA	NA	14/3	23/8	11/6	13/18	17/0	31/0
Yun	59 ± 10,67	60 ± 8,67	73/40	68/45	NA	NA	70/43	79/34	96/17	100/13
Matsumoto	66 ± 9,98	62,3 ± 8,39	25/16	33/14	38/3	44/3	29/12	36/11	NA	NA
Watanabe	63 ± 10	60 ± 8,83	25/21	71/41	NA	NA	39/7	88/24	34/12	93/19
Ahmed	69 ± 11,83	71 ± 9,5	297/224	186/127	419/102	200/113	365/156	196/117	400/121	243/70
Niitsu	61.5 ± 4,13	59,8 ± 5,25	8/34	7/8	42/0	15/0	31/11	4/11	NA	NA
Wang	57 ± 9,17	58 ± 8,5	65/53	43/30	103/15	61/12	73/45	42/31	NA	NA
Urvay	59 ± 10,5	62 ± 9,83	85/54	51/25	101/38	44/32	NA	NA	NA	NA
Doah	68 ± 14,29	67,8 ± 9,92	49/49	29/19	NA	NA	68/30	27/21	72/26	31/17
Park	62.3 ± 11,8	58.8 ± 12,1	21/5	12/10	25/1	20/2	17/9	18/4	NA	NA
Kanemitsu	64,3 ± 7,54	65 ± 9,04	45/36	45/39	81/0	84/0	75/6	78/6	60/21	60/24

Примечание: ПР – паллиативная резекция; ХТ/ЛТ – химиотерапия с/без лучевой терапии; СО – стандартное отклонение; ECOG/WHO PS – шкала для оценки соматического статуса больного, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака/Всемирной Организацией Здравоохранения; М – мужчина; Ж – женщина; ОК – ободочная кишка; ПК – прямая кишка; РСО – ректосигмоидный отдел толстой кишки; NA – нет данных; * – медиана.

Таблица 3. Режимы химиотерапии

Первый автор	Паллиативная резекция	Химиотерапия +/- лучевая терапия
Scoggins	NA	5-FU-based CT ± ЛТ
Ruo	NA	5-FU ± leucovorin ± ЛТ
Michel	Oxaliplatin/irinotecan	Oxaliplatin/irinotecan ± ЛТ
Benoist	5-FU ± leucovorin ± irinotecan	5-FU ± leucovorin ± irinotecan
Galizia	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan
Seo	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan
Cetin	IFL + bevacizumab/XELOX + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	XELOX + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab
Boselli	FOLFOX ± bevacizumab	FOLFOX ± bevacizumab
Yun	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targeted agents	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targeted agents
Matsumoto	FOLFOX/FOLFIRI/oxaliplatin + S-1 (SOX)/ CPT-11 +UFT/LV/simplifiedLV5FU2/UFT/LV	FOLFOX ± bevacizumab/FOLFOX ± cetuximab/ FOLFIRI ± bevacizumab/irinotecan + S-1 (IRIS)/ oxaliplatin + S-1 + bevacizumab ± ЛТ
Watanabe	5-FU/ IFL/ FOLFOX/FOLFIRI + SOL/FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab	5-FU/ IFL/ FOLFOX/FOLFIRI + SOL/FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab
Ahmed	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/irinotecan- based CT ± bevacizumab	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/irinotecan-based CT ± bevacizumab ± ЛТ
Niitsu	mFOLFOX6 ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/XELOX ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/FOLFIRI	mFOLFOX6 ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/XELOX ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/FOLFIRI
Wang	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab ± ЛТ
Urvay	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)
Doah	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil ocapecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil or capecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)
Park	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)

Продолжение таблицы 3

Kanemitsu	mFOLFOX6 + bevacizumab/CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1	mFOLFOX6 + bevacizumab/CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1
Примечание: ЛТ – лучевая терапия; NA – нет данных; FOLFIRI = 5-FU + leucovorin + irinotecan; FOLFOX = 5-FU + leucovorin + oxaliplatin; S-1 = tegafur + gimeracil + oteracilpotassium; CapeOX = capecitabine + oxaliplatin.		

Нерандомизированным клиническим исследованиям, оцененным по шкале NOS, было присвоено от 6 до 8 баллов, что соответствовало хорошему качеству исследования. Риск систематической ошибки исследований, оцененный с помощью инструмента ROBINS-I показал следующие результаты: "низкий риск" – 3 исследования, «умеренный риск» – 12 исследований, «серьезный риск» – 3 исследования, «критический риск» – 0 исследований.

Анализ данных выполняли в программе Review Manager 5.3. Для исходов лечения рассчитывали показатель отношения шансов и 95% доверительный интервал. Показатели отношения шансов оценивали по модели случайных эффектов. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Если среднее значение и стандартное отклонение не были представлены, их рассчитывали по методу, описанному Wan et al. (Wan X. et al., 2020). Статистическую неоднородность исследований оценивали с помощью критерия однородности χ^2 и коэффициента гетерогенности I^2 . Считали, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$.

Результаты проведенного метаанализа показали, что паллиативная резекция толстой кишки при бессимптомной первичной опухоли и нерезектабельных метастазах КРР значительно улучшает общую выживаемость больных (2-летняя ОВ: 38,2% против 21,1%, $p < 0,0001$; 5-летняя ОВ: 12,7% против 5,3%, $p = 0,04$) (рисунок 1) и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли (хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения: 2,3% против 14,53%, $p < 0,0001$) (рисунок 2). Паллиативная резекция не связана с увеличением послеоперационной летальности по сравнению с паллиативной химиотерапией (1,7% против 1%, $p = 0,15$) (рисунок 3).

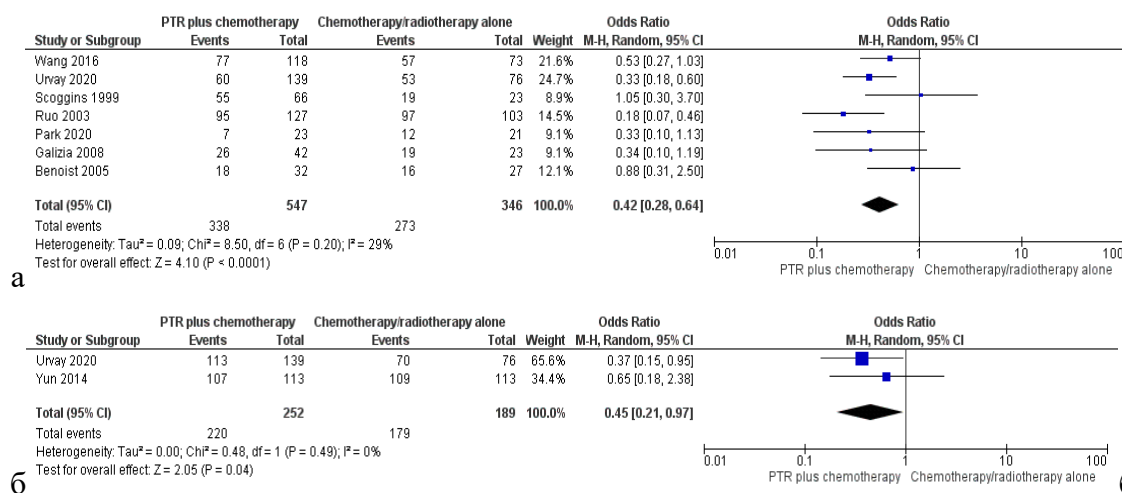


Рисунок 1. Древоидный график, оценивающий 2-летнюю общую выживаемость (а) и 5-летнюю общую выживаемость (б)

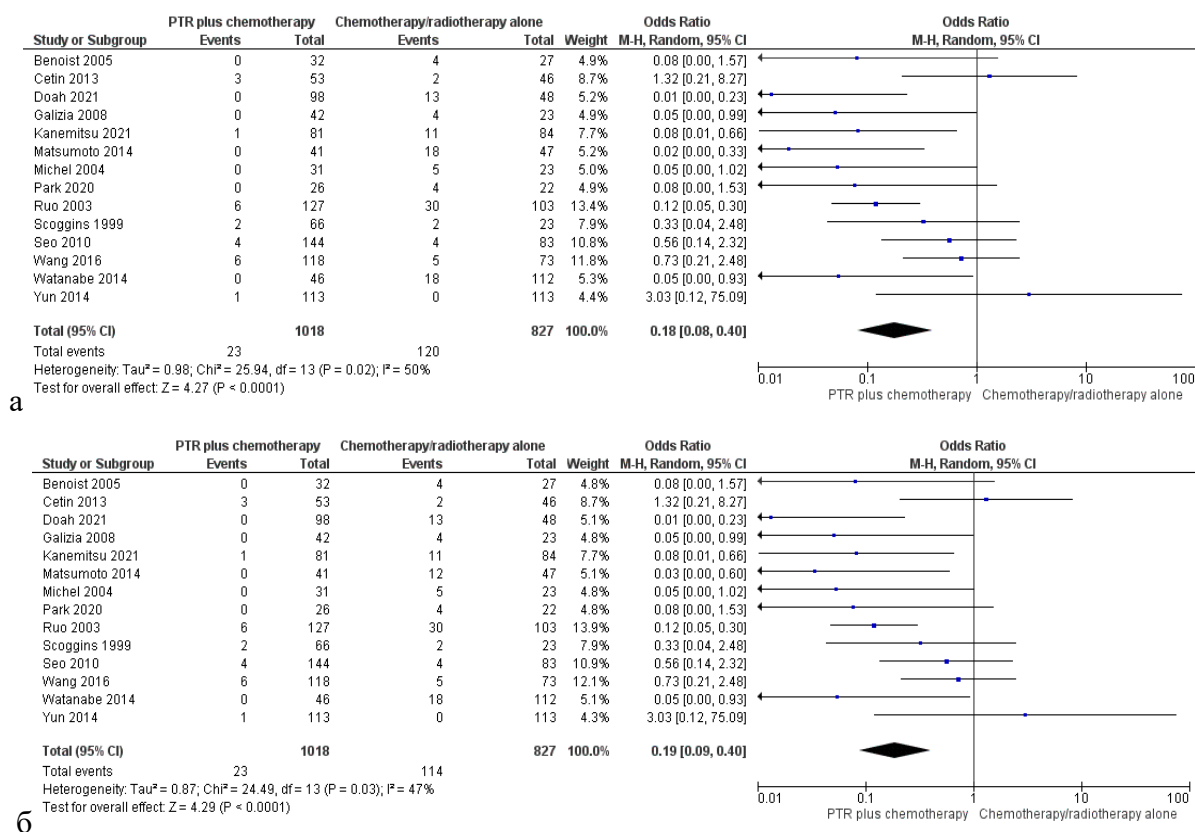


Рисунок 2. Древоидный график, оценивающий частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (а) и частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения с включением в группу ХТ/ЛТ только пациентов, которым потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (б)

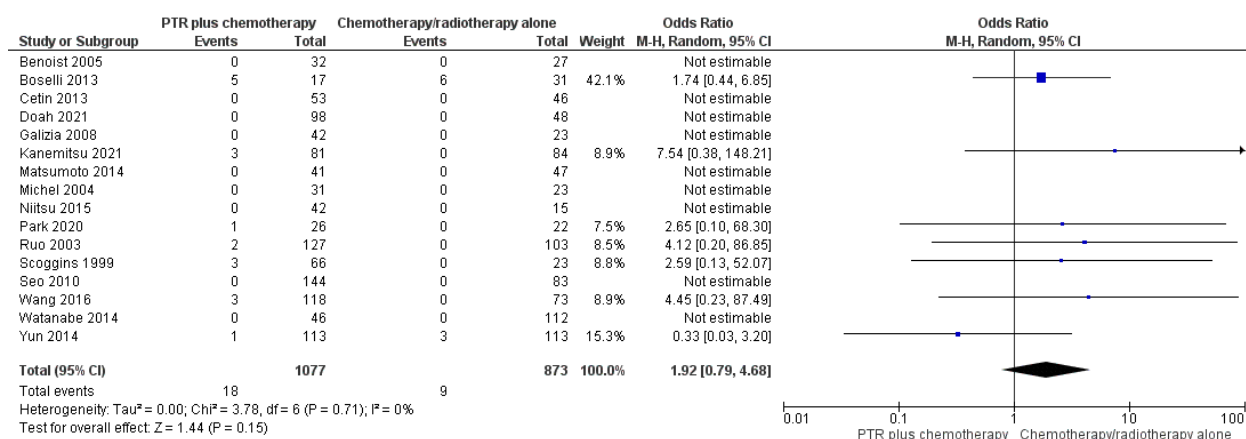


Рисунок 3. Древовидный график, оценивающий 30-дневную летальность

В представленном метаанализе гетерогенность исследований варьировала от 0% до 66%. Данный метаанализ имел некоторые ограничения. Большинство пациентов, включенных в анализ, имели хороший соматический статус (ECOG PS 0-1) и поэтому являлись кандидатами как для агрессивной химиотерапии, так и для паллиативной хирургии. Во всех включенных исследованиях преобладали пациенты с метастазами в печени, однако, степень их распространения в значительной степени варьировала, что могло повлиять на онкологические результаты лечения. Несмотря на то, что большинство исследований использовали схемы химиотерапии с применением фторурацила в сочетании с таргетными препаратами, режимы химиотерапии включенных исследований были неоднородны.

Материалы и методы исследования

В период с февраля 2021 по сентябрь 2023 гг. проведено многоцентровое сравнительное ретроспективное клиническое исследование, основанное на анализе баз данных (январь 2016 – май 2022 гг.) трех клинических центров (НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, ММКЦ «Коммунарка», МКНЦ имени А.С. Логинова) с применением метода псевдорандомизации. В исследование было включено 180 больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами. Нерезектабельными считались метастазы при невозможности выполнения резекции с сохранением адекватной функциональной способности соответствующего органа. Бессимптомный характер опухоли определяли как отсутствие признаков перфорации, острого кровотечения или клинически значимого нарушения кишечной проходимости. Отсутствие признаков нарушения кишечной проходимости определяли на основании субъективных и объективных данных больного (жалобы, оценка состояния при подготовке к колоноскопии, рентгенологические методы исследования). Все больные, включенные в исследование, были разделены на 2 группы, в зависимости от выбранного метода лечения. В первую группу были включены 90 пациентов, которым была выполнена паллиативная

резекция толстой кишки с последующим проведением химиотерапии, во вторую группу – 90 пациентов, у которых лечение было начато с системной химиотерапии. Учитывая тот факт, что группы сравнения статистически значимо различались по некоторым отобранным клинико-морфологическим характеристикам, для уменьшения систематической ошибки отбора был применен статистический метод псевдорандомизации (propensity score matching). Расчет значений индекса соответствия производился с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ методом PSM был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 for MacOS (SPSS. Inc, Chicago, IL, USA) при соотношении пациентов каждой группы 1:1, с допуском совпадения (match tolerance) равным 0,02, без замены наблюдений. В качестве ковариат в регрессионную модель были отобраны пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям Т, N и М. Выбор ковариат осуществлялся на основании данных ранее запущенных сравнительных РКИ (Kanemitsu Y. et al., 2021; Park E.J. et al., 2020). После применения данного метода было отобрано 100 пациентов, по 50 пациентов в каждую группу, при этом группы сравнения были сопоставимы по всем отобранным характеристикам: пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям Т, N и М. Дизайн исследования представлен на рисунке 4. Основные характеристики пациентов в группах, сформированных методом псевдорандомизации представлены в таблице 4.

Критерии включения в исследование:

- больные раком толстой кишки с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами

- гистологически подтвержденная аденокарцинома толстой кишки

Критерии не включения в исследование:

- синхронные злокачественные опухоли
- хирургические вмешательства в анамнезе по поводу первичной опухоли или отдаленных метастазов

Первичная конечная точка исследования:

- общая выживаемость

Вторичные конечные точки исследования:

- 30-дневная летальность
- частота хирургических вмешательств по поводу осложнений первичного лечения (паллиативной резекции или паллиативной химиотерапии).

Таблица 4. Основные характеристики пациентов в группах, сформированных методом псевдорандомизации

Переменные	Выборка (n = 100)		
	ПР (n = 50)	ХТ (n = 50)	Р-значение
Возраст, median (range)	60,5 (29-83)	58 (33-80)	0,55
Пол (%)			1,00
Мужской	25 (50)	26 (52)	
Женский	25 (50)	24 (48)	
Соматический статус ECOG (%)			1,00
0-1	50 (100)	50 (100)	
2	0 (0)	0 (0)	
Локализация первичной опухоли (%)			0,84
Ободочная кишка	28 (56)	26 (52)	
Прямая кишка	22 (44)	24 (48)	
Клиническая Т стадия (%)			0,50
T2	0	0	
T3	38 (76)	36 (72)	
T4a	10 (20)	9 (18)	
T4b	2 (4)	5 (10)	
Клиническая N стадия (%)			0,77
N0-1	44 (88)	42 (84)	
N2	6 (12)	8 (16)	
Клиническая М стадия (%)			0,60
M1a	40 (80)	43 (86)	

Продолжение таблицы 4

M1b	10 (20)	7 (14)	
Локализация метастазов (%)			0,68
Печень	37 (74)	42 (84)	
Легкие	3 (6)	1 (2)	
Печень + легкие	6 (12)	3 (6)	
Печень + забрюшинные лимфоузлы	2 (4)	2 (4)	
Множественная локализация, включая печень	2 (4)	2 (4)	
Таргетная терапия (первая линия химиотерапии) (%) *			1,00
Нет	26 (53,1)	26 (52)	
Да	23 (46,9)	24 (48)	
Радикальная операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии (%) ***			1,00
Нет	33 (66)	32 (64)	
Да	17 (34)	18 (36)	
Примечание: ПР – паллиативная резекция, ХТ – химиотерапия, PSM – propensity score matching; * в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** 1 пациент из группы ПР не получал адъювантную ХТ в связи с летальным исходом в течение 30 дней после оперативного вмешательства; *** в группе ПР – удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0.			

После формирования групп методом псевдорандомизации средний возраст для 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) составил 60 лет (29-83). Медиана наблюдения – 25,5 (0,4-77,3) месяца. Все пациенты имели соматический статус (ECOG 0-1). По локализации первичной опухоли в обеих группах наблюдалось примерно равное соотношение опухолей ободочной и прямой кишки: в группе ПР опухоли ободочной кишки встречались у 28/50 (56%) пациентов, прямой кишки – у 22/50 (44%) пациентов; в группе ХТ опухоли ободочной кишки встречались у 26/50 (52%) пациентов, прямой кишки – у 24/50 (48%) пациентов. Кроме того, по клинической стадии по критериям Т, N, М в обеих группах преобладали пациенты с Т3, N0-1, M1a. В группе ПР пациентов с Т3 стадией было 38/50 (76%), 88%, N0-1 – 44/50 (88%), M1a – 40/50 (80%); в группе ХТ с Т3 – 36/50 (72%), N0-1 – 42/50 (84%), M1a – 43/50 (86%). По локализации метастазов в обеих группах преобладали пациенты с изолированным поражением печени: в группе ПР – 37 (74%) пациентов, в группе ХТ – 42 (84%) пациента.

Пациенты перед началом лечения проходили амбулаторное комплексное клинко-инструментальное обследование. Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию с биопсией опухоли, при локализации опухоли в прямой кишке – ректороманоскопию. Также всем больным выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, при раке прямой кишки – магнитно-резонансную томографию (МРТ)

органов малого таза с/без внутривенного контрастирования. МРТ органов брюшной полости с контрастированием выполняли, когда КТ не позволяла в полной мере высказаться о распространенности процесса в печени и с целью дифференциального диагноза очагового поражения печени, природа которого по данным КТ была не определена. После получения всех данных обследования проводился онкологический консилиум с участием онкологов, радиотерапевтов, рентгенологов, химиотерапевтов, на котором решался вопрос о выборе метода лечения.

Хирургическое лечение (группа паллиативной резекции с последующей химиотерапией)

Хирургическое лечение больных проводили в зависимости от локализации первичной опухоли и степени распространенности в плановом порядке. При локализации опухоли в ободочной кишке выполняли следующие паллиативные оперативные вмешательства: правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция левых отделов ободочной кишки, операция Гартмана/по типу операции Гартмана. Диссекцию осуществляли вдоль эмбриональных (фасциальных) слоев, стремясь обеспечить целостность фасции мезоколон. Правостороннюю гемиколэктомию выполняли с лигированием у основания подвздошно-ободочной, правой ободочной, средней ободочной артерии либо правой ветви средней ободочной артерии. Левостороннюю гемиколэктомию – с лигированием у основания левой ободочной артерии, средней ободочной артерии либо левой ветви средней ободочной артерии. Резекцию сигмовидной кишки – с высокой перевязкой нижней брыжеечной артерии. При локализации опухоли в прямой кишке выполняли паллиативные оперативные вмешательства: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, операция Гартмана. Лигирование нижней брыжеечной артерии осуществляли у места отхождения от аорты, либо ниже уровня отхождения левой ободочной артерии, перевязка нижней брыжеечной вены – ниже тела поджелудочной железы. Мобилизацию прямой кишки выполняли с соблюдением принципов тотальной или частичной мезоректумэктомии с сохранением тазовых вегетативных нервов. При распространении опухоли за пределы мезоректальной фасции выполняли экстрафасциальное удаление прямой кишки. При вовлечении в опухолевый процесс соседних органов и/или структур выполняли комбинированные оперативные вмешательства. Операции выполняли как открытым доступом, так и с использованием лапароскопического доступа. Виды оперативных вмешательств представлены в таблице 5.

Таблица 5. Виды операций до и после применения метода псевдорандомизации (PSM)

Операции	Выборка (n = 90)	Выборка после PSM (n = 50)
Правосторонняя гемиколэктомия (%)	14 (15,6)	5 (10)
Левосторонняя гемиколэктомия (%)	4 (4,4)	2 (4)
Резекция левых отделов ободочной кишки (%)	24 (26,7)	17 (34)
Передняя резекция прямой кишки (%)	6 (6,7)	4 (8)
Низкая передняя резекция прямой кишки (%)	7 (7,8)	5 (10)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (%)	1 (1,1)	-
Операция Гартмана/ по типу операции Гартмана (%)	34 (37,8)	17 (34)
Комбинированные операции* (%)	24 (26,7)	14 (28)
Примечание: * комбинированные операции из вышеуказанных – удаление первичной опухоли с резекцией/удалением органов и/или структур, вовлеченных в опухолевый процесс.		

Химиотерапевтическое лечение в группах сравнения (химиотерапия после паллиативной резекции в сравнении с самостоятельной химиотерапией)

Пациентам в обеих группах были проведены следующие схемы химиотерапии первой линии: FOLFOX-6/XELOX ± таргетные препараты, FOLFOXIRI ± таргетные препараты, FOLFIRI ± таргетные препараты. В качестве таргетных препаратов при отсутствии мутации в генах семейства RAS использовали цетуксимаб или панитумумаб, в других случаях – бевацизумаб. Схемы первой линии химиотерапии в группах сравнения были неоднородны. При этом стоит отметить, что схема первой линии химиотерапии не использовалась в качестве ковариаты при сопоставлении групп методом PSM. Несмотря на то, что отсутствовал единый подход к лекарственному лечению в 1-й линии терапии, большая доля больных (60-80%) в обеих группах получала химиотерапию по схеме FOLFOX-6/XELOX, при этом почти половине больным в каждой группе проводили основную схему лечения в сочетании с таргетными препаратами (таблица 6).

Таблица 6. Схемы первой линии химиотерапии в группах сравнения, сформированных методом псевдорандомизации (PSM)

Режимы	Группа ПР (n = 49)*	Группа ХТ (n = 50)
FOLFOX-6/XELOX ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	41 (83,7%)	31 (62%)
FOLFOXIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	3 (6,1%)	16 (32%)

Продолжение таблицы 6

FOLFIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	5 (10,2%)	3 (6%)
Добавление бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаба к основной схеме химиотерапии	23 (46,9%)	24 (48%)
Примечание: * – один пациент в группе ПР умер в течение 30 дней на фоне послеоперационных осложнений; ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия.		

Результаты исследования и их обсуждение

Осложнения и летальность первичного лечения в группах пациентов, сформированных методом псевдорандомизации

В группе паллиативной резекции частота хирургических осложнений IIIb степени по классификации Clavien-Dindo составила 8% (n=4). Повторные хирургические вмешательства были выполнены по поводу ятрогенной перфорации кишки в области концевой колостомы (n=1), спаечной кишечной непроходимости (n=2), несостоятельности анастомоза (n=1). В 2% (n=1) случаев повторное оперативное вмешательство по поводу кишечной непроходимости на фоне спаечной болезни, привело к задержке очередного курса химиотерапии на 16 недель. Однако, в данном случае задержка химиотерапии в большей степени была связана не с осложнениями паллиативной резекции, потребовавших выполнения повторных операций, а с последующим оперативным вмешательством на печени. Тридцатидневная летальность на фоне осложнения V степени Clavien-Dindo составила 2% (n=1) и была связана с осложнением в виде несостоятельности колоректального анастомоза.

Частота симптоматических операций в группе паллиативной химиотерапии составила 10% (n=5) и во всех случаях оперативные вмешательства были выполнены по поводу возникшей кишечной непроходимости на фоне опухолевого стеноза. В группе химиотерапии 30-дневная летальность не наблюдалась. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения и 30-дневной летальности. Однако, в химиотерапевтической группе в 4% (n=2) случаев из-за возникших осложнений со стороны первичной опухоли, потребовавших выполнения симптоматических операций, химиотерапия была прервана с задержкой очередного курса, что могло потенциально оказать отрицательное влияние на онкологический результат. Результаты лечения продемонстрированы в таблице 7.

Таблица 7. Хирургические вмешательства по поводу осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность в группах пациентов, сформированных методом псевдорандомизации

Переменные	Выборка (n = 100)		
	ПР (n = 50)	ХТ (n = 50)	P-значение
Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (%)	4 (8)	5 (10)	1,00
30-дневная летальность (%)	1 (2)	0 (0)	1,00
Примечание: ПР – паллиативная резекция, ХТ – химиотерапия.			

Отдаленные результаты лечения в группах сравнения, сформированных методом псевдорандомизации

Периоды наблюдения в группах сравнения были сопоставимы (27,3 месяца против 23,5 месяцев, $p = 0,17$). Не было получено статистически значимых различий между паллиативной резекцией и паллиативной химиотерапией в отношении 3-летней общей выживаемости (45,2% против 26,1%, $p = 0,47$). Однако при выполнении паллиативной резекции отмечена тенденция к улучшению общей выживаемости. Возможно отсутствие статистически значимых различий связано с недостаточной мощностью исследования.

Мы провели анализ общей выживаемости в группах сравнения, в зависимости от выполнения операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные. После начала первичного лечения у 35% пациентов произошла конверсия нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние, в связи с чем этим больным было проведено радикальное хирургическое лечение (в группе паллиативной резекции – удаление всех метастазов, в группе химиотерапии – удаление всех метастазов и первичной опухоли). При этом стоит отметить, что все больные, которым в дальнейшем было проведено радикальное хирургическое лечение, имели метастатическую болезнь, ограниченную печенью. В первую группу вошли больные, которым была выполнена паллиативная резекция толстой кишки с последующей химиотерапией, а затем резекция печени после конверсии нерезектабельных метастазов в резектабельные; во вторую – больные, у которых лечение было начато с системной химиотерапии, а после конверсии нерезектабельных метастазов в резектабельные была выполнена резекция печени и удаление первичной опухоли; в третью – больные после паллиативной резекции с последующей химиотерапией; в четвертую – больные, которым проводилась только системная химиотерапия. Общая выживаемость в группах отражена на рисунке 5.

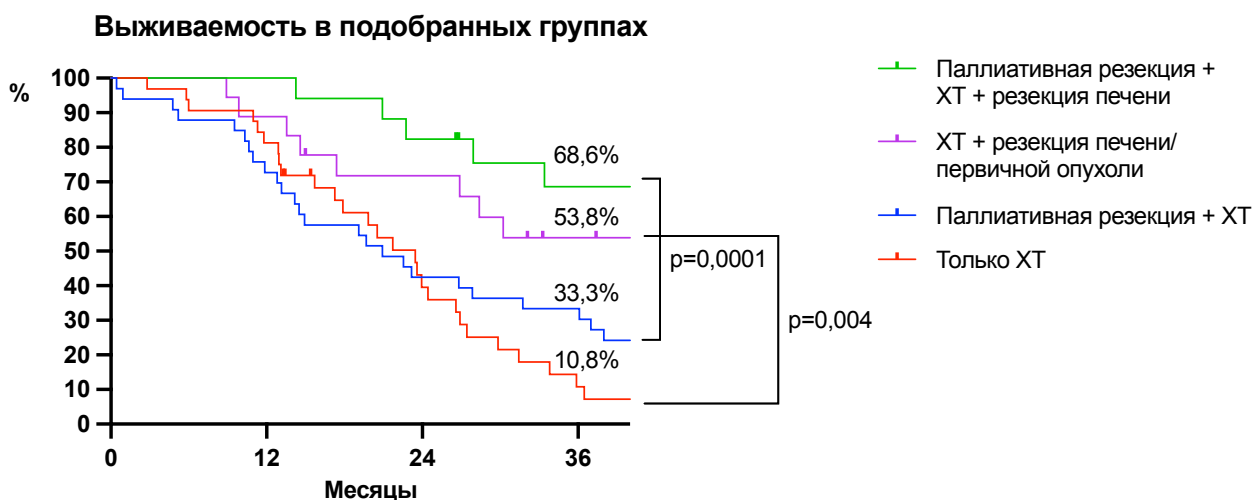


Рисунок 5. Общая выживаемость в подобранных группах (PSM)

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в отношении 3-летней общей выживаемости в группах (ПР + ХТ + резекция печени vs ХТ + резекция печени и удаление первичной опухоли; 68,6% против 53,8%, $p = 0,44$), у пациентов из группы паллиативной резекции, которым в последующем была выполнена резекция печени, медиана выживаемости почти на 13 месяцев была выше (57,8 месяцев против 45,2 месяцев), что может оказаться значительным сроком продления жизни для онкологического больного с IV стадией заболевания.

Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость у больных колоректальным раком с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами

При однофакторном анализе общей выживаемости статистически значимым прогностическим фактором являлось выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. При этом риск смерти больного возрастал почти в четыре раза, если было невозможно провести хирургическое лечение и ликвидировать все проявления онкологического заболевания (HR 3,64; 95% ДИ 2,09-6,35; $p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8. Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость после применения метода псевдорандомизации

Факторы	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	Р-значение
Возраст		0,22
<60	1,00	
≥ 60	1,33 (0,84-2,10)	
Пол		0,38
Женский	1,00	

Продолжение таблицы 8

Мужской	1,22 (0,78-1,92)	
Локализация первичной опухоли		0,72
Ободочная кишка	1,00	
Прямая кишка	1,09 (0,69-1,71)	
Клиническая Т стадия		0,45
T3	1,00	0,46
T4a	1,11 (0,64-1,95)	0,71
T4b	1,71 (0,73-3,99)	0,22
Клиническая N стадия		0,72
N0-1	1,00	
N2	1,13 (0,58-2,21)	
Клиническая M стадия		0,10
M1a	1,00	
M1b	1,57 (0,91-2,70)	
Локализация метастазов		0,46
Печень	1,00	0,48
Легкие	0,96 (0,30-3,06)	0,94
Печень + легкие	1,39 (0,69-2,81)	0,36
Печень + забрюшинные лимфоузлы	2,25 (0,81-6,23)	0,12
Множественная локализация, включая печень	1,55 (0,56-4,31)	0,40
Паллиативная резекция толстой кишки		0,47
Да	1,00	
Нет	1,18 (0,75-1,87)	
Таргетная терапия (первая линия) *		0,91
Да	1,00	
Нет	0,98 (0,62-1,64)	
Операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		<0,001
Да	1,00	
Нет	3,64 (2,09-6,35)	
Примечание: ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия; ДИ – доверительный интервал; HR – hazard ratio; * – в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** – в группе ПР – удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0.		

В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составил меньше или равно 0,1. В многофакторный анализ было включено два фактора: клиническая стадия М ($p = 0,1$) и выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения ($p < 0,001$). Единственным независимым прогностическим фактором было выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. При этом риск смерти больного возрастал почти в четыре раза, если было невозможно провести

хирургическое лечение и ликвидировать все проявления онкологического заболевания (отношение рисков (HR) 3,63; 95% ДИ 2,04-6,45; $p < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9. Многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость после применения метода псевдорандомизации

Факторы	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		-
<60	-	
≥60	-	
Пол		-
Женский	-	
Мужской	-	
Локализация первичной опухоли		-
Ободочная кишка	-	
Прямая кишка	-	
Клиническая T стадия		-
T3	-	-
T4a	-	-
T4b	-	-
Клиническая N стадия		-
N0-1	-	
N2	-	
Клиническая M стадия		0,98
M1a	1,00	
M1b	1,01 (0,58-1,76)	
Локализация метастазов		-
Печень	-	-
Легкие	-	-
Печень + легкие	-	-
Печень + забрюшинные лимфоузлы	-	-
Множественная локализация, включая печень	-	-
Паллиативная резекция толстой кишки		-
Да	-	
Нет	-	
Таргетная терапия (первая линия) *		-
Да	-	
Нет	-	
Операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		<0,001
Да	1,00	
Нет	3,63 (2,04-6,45)	
Примечание: ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия; ДИ – доверительный интервал; HR – hazard ratio; * – в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** – в группе ПР – удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0		

Несмотря на применение метода псевдорандомизации, данное исследование имело ограничения в виде ретроспекции. Тем не менее сходство полученных результатов с данными проведенного метаанализа позволяет сделать вывод, что паллиативная резекция является безопасным методом, не ухудшает общую выживаемость и может быть рассмотрена как предпочтительная опция у больных с метастазами в печени, которые потенциально могут стать резектабельными в процессе системной химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного метаанализа показали, что паллиативная резекция в сравнении с паллиативной химиотерапией у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными метастазами: значительно улучшает 2-летнюю ОВ (38,2% против 21,1%; ОШ 0,42; 95% ДИ 0,28 – 0,64; $p < 0,0001$) и 5-летнюю ОВ (12,7% против 5,3%; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21 – 0,97; $p = 0,04$). Частота повторных хирургических вмешательств по поводу осложнений паллиативных резекций статистически значимо ниже, чем частота симптоматических операций по поводу осложнений первичной опухоли в процессе паллиативной химиотерапии (2,3% против 13,8%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09 – 0,40; $p < 0,0001$). Паллиативная резекция не связана с увеличением послеоперационной летальности в сравнении с паллиативной химиотерапией (1,7% против 1%; ОШ 1,92; 95% ДИ 0,79 – 4,68; $p = 0,15$).

2. Паллиативная резекция является безопасным методом: 30-дневная летальность в группе паллиативной резекции составила 2% в сравнении с 0% в группе паллиативной химиотерапии ($p = 1,00$).

3. Частота повторных хирургических вмешательств по поводу осложнений паллиативных резекций и симптоматических операций по поводу осложнений первичной опухоли в процессе паллиативной химиотерапии не отличалась: 8% против 10% ($p = 1,00$). Также отсутствовали различия в частоте прерывания химиотерапии (2% против 4%; $p = 0,62$).

4. Паллиативная резекция не ухудшает общую выживаемость, а в некоторых случаях позволяет улучшить показатели выживаемости в сравнении паллиативной химиотерапией (3-летняя ОВ: 45,2% против 26,1%, $p = 0,47$). У больных с метастатическим поражением печени, в случае конверсии метастазов в резектабельные и выполнения радикальной операции на печени, паллиативная резекция позволяет увеличить продолжительность жизни на 13 месяцев (медиана ОВ: 57,8 месяцев против 45,2 месяцев).

5. При многофакторном анализе независимым прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость, являлось удаление первичной и вторичных опухолей при

переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после системной химиотерапии (отношение рисков (HR) 3,63; 95% ДИ 2,04-6,45; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Паллиативную резекцию по поводу КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами следует рассмотреть как опцию предпочтительную у больных с метастазами в печени, которые потенциально могут стать резектабельными в процессе системной химиотерапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алимова, Ю.В. Оправданы ли паллиативные резекции ободочной и прямой кишки при малосимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака? (систематический обзор) / Ю.В. Алимова, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // Колопроктология. – 2022. – № 3 (21). – С. 99-110.
2. Алимова, Ю.В. Паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией (метаанализ) / Ю.В. Алимова, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков [и др.] // Колопроктология. – 2023. – № 2 (22). – С. 126-140.
3. Алимова, Ю.В. Влияние паллиативной резекции толстой кишки на общую выживаемость при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака: результаты сравнительного исследования / Ю.В. Алимова, С.И. Ачкасов, Ю.А. Шельгин [и др.] // Колопроктология. – 2023. – № 4 (22). – С. 10-23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИСК – исследования случай-контроль

КРР – колоректальный рак

ЛТ – лучевая терапия

ОВ – общая выживаемость

ОК – ободочная кишка

ОШ – отношение шансов

ПК – проспективное когортное исследование

ПК – прямая кишка

ПР – паллиативная резекция

РК – ретроспективное когортное исследование

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РСО – ректосигмоидный отдел толстой кишки

СО – стандартное отклонение

ХТ – химиотерапия

ХТ/ЛТ – химиотерапия с/без лучевой терапии

NA – нет данных

NOS – шкала Ньюкасла-Оттавы

NS – нет значимых различий ($P > 0,05$)

PSM – метод псевдорандомизации

HR – отношение рисков