

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени
А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
проф. РАН, д.м.н. Е.Г. Рыбаков
д.м.н. В.Н. Кашников

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Колоректальный рак: заболеваемость, летальность и прогноз	13
1.2 Тактика лечения больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами	15
1.3 Метаанализ: паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией	19
1.3.1 Материалы и методы	20
1.3.2 Критерии включения и исключения	20
1.3.3 Извлечение данных и оценка качества	21
1.3.4 Статистический анализ	22
1.3.5 Частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения	26
1.3.6 Общая выживаемость: 2-летняя и 5-летняя	32
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Дизайн исследования	38
2.2 Диагностические методы исследования	41
2.3 Характеристика больных в исследуемых группах	43
2.4 Методы лечения	47
2.5 Статистическая обработка данных	54
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МАЛОСИМПТОМНОЙ (БЕССИМПТОМНОЙ) ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И СИНХРОННЫМИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ	56
3.1 Осложнения и летальность первичного лечения	56
3.2 Осложнения и летальность первичного лечения в группах пациентов, сформированных методом псевдорандомизации	68

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С БЕССИМПТОМНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И СИНХРОННЫМИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ.....	70
4.1 Отдаленные результаты лечения в общей популяции	70
4.2 Отдаленные результаты лечения в группах сравнения, сформированных методом псевдорандомизации.....	72
4.3 Анализ факторов, влияющих на общую выживаемость у больных колоректальным раком с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами	74
4.3.1 Однофакторный анализ.....	74
4.3.2 Многофакторный анализ	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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 [22, 23, 57]. На сегодняшний день паллиативная резекция при нерезектабельном метастатическом КРР рекомендована только при наличии осложнений со стороны первичной опухоли (перфорация, кишечная непроходимость, острое кровотечение). При неосложненном КРР согласно российским [4, 5] и зарубежным клиническим рекомендациям NCCN [43, 44] и ESMO [28, 66] показана системная химиотерапия. Вопрос о необходимости выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами остается нерешенным, так как имеются только результаты нерандомизированных сравнительных исследований. Некоторые из исследований демонстрируют значимое преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости [7, 27, 36, 52, 65, 68], в то время как другие не показывают явных преимуществ [12, 14, 15, 24, 38, 40, 45, 54, 55, 69, 73]. Кроме того, ряд исследователей в своих работах сообщают, что паллиативная резекция связана с высоким уровнем послеоперационных осложнений [32, 46, 54], что потенциально может отсрочить начало паллиативной химиотерапии и уменьшить продолжительность жизни. В 2015 году Ahmed S. и соавт. [7] представили результаты сравнительного ретроспективного когортного исследования по изучению роли паллиативной резекции в лечении больных IV стадии КРР с бессимптомной первичной опухолью. В исследование вошло 834 пациента с нерезектабельными метастазами рака ободочной и прямой кишки. Исследователи продемонстрировали преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости. В группе паллиативной резекции медиана общей выживаемости составила 19,7 месяцев (95% ДИ 16,9-22,6) в сравнении с 8,4 месяцами (95% ДИ 6,9-10,0) в группе химиотерапии ($p < 0,0001$). При проведении многофакторного

анализа удаление первичной опухоли являлось независимым значимым прогностическим фактором, связанным с улучшением общей выживаемости (HR 0,47; 95% ДИ 0,39-0,57). Также авторы изучили влияние удаления первичной опухоли на выживаемость в каждой подгруппе пациентов в зависимости от клинической M стадии. Более благоприятный эффект от удаления первичной опухоли наблюдался у больных с IVA стадией, медиана выживаемости у данной группы больных составила 22,4 месяца (95% ДИ 18,5-26,2) против 12,7 месяцев (95% ДИ 7,7-17,6) у больных с IVB стадией. Похожие результаты в 2020 году продемонстрировали Urvay S. и соавт. [65] в своем ретроспективном когортном исследовании, включившем 215 больных, из которых у 64,7 % первичная опухоль была удалена. Пациентов с неоперабельным синхронным метастатическим КРР с бессимптомной первичной опухолью, перенесших паллиативную резекцию с последующей системной химиотерапией, сравнивали с пациентами, получавшими системную химиотерапию в качестве первичного лечения. Исследователи выявили выраженные различия в показателях продолжительности жизни в пользу пациентов с удаленной первичной опухолью (29,6 месяцев против 14,2 месяца, $p < 0,001$). Двухлетняя, 3-летняя и 5-летняя общая выживаемость составили 57%, 35%, 19% для группы паллиативной резекции и 30%, 16%, 8% для группы химиотерапии, все результаты были статистически значимыми в пользу удаления первичной опухоли. При оценке прогностической роли удаления первичной опухоли в проспективно проведенном исследовании Wang Z. и соавт., также отмечена более высокая выживаемость пациентов при выполнении паллиативной резекции [68]. В исследование вошли данные 191 пациента, из которых у 61,8 % первичная опухоль была удалена. Авторы выявили значимое преимущество в удалении бессимптомной первичной опухоли в лечении больных с неоперабельной IV стадией КРР. В группе паллиативной резекции медиана продолжительности жизни составила 22,5 месяцев против 17,8 месяцев в группе химиотерапии ($p < 0,01$). В отличие от предыдущих исследований, ретроспективное исследование Doah K. и соавт. [24], включившее 146 больных, не показало статистически значимых различий между группами в отношении общей выживаемости. Медиана общей

выживаемости в группе паллиативной резекции составила 18 месяцев, в группе химиотерапии – 5 месяцев ($p = 0,15$). Однако при проведении многофакторного кокс-регрессионного анализа факторов, влияющих на общую выживаемость, авторы выявили существенное снижение риска смерти у больных после удаления первичной опухоли по сравнению с больными, у которых в качестве первичного лечения проводилась системная химиотерапия без удаления первичной опухоли (HR 0,61; 95% ДИ 0,40-0,94). Yun J. и соавт. [73], оценив прогностическую роль удаления первичной опухоли в ретроспективно проведенном исследовании, пришли к выводу, что паллиативная резекция не связана с улучшением общей выживаемости по сравнению с системной химиотерапией в качестве первого этапа лечения. В анализ включили данные 416 больных нерезектабельным КРР с бессимптомной первичной опухолью, из которых у 52,4 % первичная опухоль была удалена. Изначально при сравнении 5-летней общей выживаемости в группе паллиативной резекции и химиотерапии были выявлены значимые различия в пользу выполнения паллиативной резекции (7,9% против 3,0%; $p < 0,001$). Однако, после применения метода псевдорандомизации, при котором было отобрано по 113 пациентов в каждую группу, показатели выживаемости оказались сопоставимы. Общая выживаемость в течение 5 лет была 4,9% для группы паллиативной резекции и 3,5% для группы химиотерапии ($p = 0,27$), медиана продолжительности жизни составила 17,2 и 14,4 месяца, соответственно ($p = 0,16$).

Принимая во внимание противоречивые результаты опубликованных исследований и отсутствие окончательных результатов рандомизированных исследований, с февраля 2021 года по сентябрь 2023 года мы провели многоцентровое ретроспективное клиническое исследование с псевдорандомизацией, оценивающее влияние паллиативной резекции толстой кишки с последующей химиотерапией на результаты лечения больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами.

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 химиотерапии 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 химиотерапии 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».

Личный вклад автора

Соискателем был выполнен систематический обзор литературы и мета-анализ 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. 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

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.

Выражаю благодарность директору ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, член-

корреспонденту РАН, Сергею Ивановичу Ачкасову и научному руководителю ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Юрию Анатольевичу Шельгину за предоставленную возможность выполнить настоящее исследование.

Считаю своим долгом выразить искреннюю благодарность моим научным руководителям, доктору медицинских наук, профессору РАН, руководителю отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России Евгению Геннадиевичу Рыбакову и заместителю директора по инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктору медицинских наук Владимиру Николаевичу Кашникову за неоценимую помощь в разработке научного исследования и написании данной работы.

Хочу выразить огромную признательность всему коллективу отдела онкопроктологии за поддержку и помощь на всех этапах в проведении данного исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Колоректальный рак: заболеваемость, летальность и прогноз

КРР занимает третье место среди злокачественных новообразований и является второй ведущей причиной смерти от рака во всем мире [61]. Согласно мировой статистике в 2020 году зарегистрировано более 1,9 млн случаев рака толстой кишки, что составляет 10,7% всех случаев злокачественных новообразований. Общее число умерших в 2020 году достигло 935,2 тыс. человек. По уровню смертности КРР уступает только раку легких. Наиболее агрессивен рак ободочной кишки. Именно он вносит наибольший вклад как в заболеваемость, так и в смертность населения от рака толстой кишки. Рак ободочной кишки был выявлен более чем у 1,1 млн пациентов, при этом погибло более 576 тыс. человек. В 2020 году было выявлено 732 тыс. случаев заболевания раком прямой кишки, общее число умерших – 339 тыс. человек. Показатели заболеваемости и смертности от рака ободочной кишки приблизительно сопоставимы среди мужчин и женщин, однако при раке прямой кишки заболевание в 1,5 раза чаще встречается у мужчин (443,4 тыс. против 288,9 тыс.). Случаев смерти от рака прямой кишки среди мужчин также примерно в 1,5 раза больше, чем среди женщин (204,1 тыс. против 134,9 тыс.). По прогнозам, распространенность рака ободочной кишки и смертность от него будут расти. К 2040 году общее число заболевших в мире может увеличиться в 1,7 раза (с 1,15 млн до 1,92 млн), общее число умерших – в 1,8 раза (с 577 тыс. до 1,02 млн). Также ожидается рост показателей заболеваемости раком прямой кишки и смертности от него. К 2040 году заболеваемость вырастет с 732 тыс. до 1,16 млн, а общее число умерших – с 339 тыс. до 571 тыс. [61].

В России, как и во всем мире, заболеваемость КРР входит в тройку наиболее распространенных онкологических заболеваний [3]. Заболеванию наиболее подвержены люди старшей возрастной группы. Средний возраст заболевших мужчин составляет 65,5–67,0 года, женщин – 67,3–69,3 года. В 2021 году в

Российской Федерации зарегистрировано 65,5 тыс. новых случаев КРР. Прирост данного показателя за последние 10 лет составил 18,5%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 21,6%, при этом выявлено снижение летальности за последние 10 лет на 7,5%. У 24,5% больных КРР выявлена четвертая стадия заболевания, однако за последние 10 лет снижение удельного веса IV стадии заболевания составило 1,2%. В России нет статистики по удельному весу пациентов с нерезектабельными метастазами КРР. В регистре ГНЦК им. А.Н. Рыжих за период 1990 – 2002 гг. из 517 больных метастатическим КРР синхронные нерезектабельные метастазы выявлены у 438 (85%) пациентов [2]. Ограничением при выполнении анализа эпидемиологических показателей КРР в России является тот факт, что в представленных статистических данных МНИОИ им. П.А. Герцена рак ректосигмоидного соединения и прямой кишки объединены с раком анального канала. Выделить отдельно данные рака ректосигмоидного соединения и прямой кишки от данных рака анального канала технически не представляется возможным, в связи с чем здесь представлены объединенные данные в том виде, как они изложены в первоисточнике. Стоит отметить, что рак анального канала встречается редко, во всем мире за 2020 год выявлено всего 50,9 тыс. случаев данного заболевания и зарегистрировано 19,3 тыс. смертей, поэтому неточность представленных эпидемиологических показателей КРР, как мы предполагаем, является не существенной [71].

Основной путь отдаленного метастазирования при КРР – гематогенный. Наиболее часто выявляют метастазы в печени и легких. Характер метастазирования связан в основном с особенностями оттока крови от толстой кишки в портальную систему. По данным канцер-регистра США среди исследованных 8 347 пациентов с IV стадией КРР за период 2010 – 2011 гг. изолированное поражение печени обнаружено в 17,7% случаев; изолированное поражение легких – 2,5%; поражение легких и печени – 5,1%, отдаленные метастазы в другие органы – 74,7%. Также авторы обнаружили, что при раке ободочной кишки чаще выявляются метастазы в печень (13,8% против 12,3%, $p <$

0,001), а при раке прямой кишки – метастазы в легкие (5,6% против 3,7%, $p < 0,001$) [48].

1.2 Тактика лечения больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами

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 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), статистической базы данных Национального института рака в США, с 1988 по 2000 гг. паллиативная резекция была выполнена 66% пациентам [22]. Однако доля пациентов, перенесших данное оперативное вмешательство, в последующие годы снизилась и на 2013 год составила 45,9% [31]. В отсутствие убедительной доказательной базы на смену старой парадигмы пришла новая, согласно которой паллиативная резекция в настоящее время рекомендована только в случае осложненного течения со стороны первичной опухоли, а именно в случае острого кровотечения, перфорации или кишечной непроходимости. При малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли, согласно российским [4, 5] и зарубежным клиническим рекомендациям NCCN [43, 44] и ESMO [28, 66], в качестве первого этапа лечения показано проведение системной химиотерапии с периодической оценкой резектабельности метастазов.

В настоящее время не существует единого мнения о необходимости выполнения паллиативной резекции у пациентов с малосимптомным КРР и синхронными нерезектабельными метастазами. С одной стороны, выполнение паллиативной резекции позволяет предотвратить возможные осложнения со стороны первичной опухоли в процессе химиотерапии, улучшить психологический статус больного, а также, по данным ряда исследований, увеличить продолжительность жизни [7, 27, 36, 52, 65, 68]. С другой стороны, существуют

потенциальные риски послеоперационных осложнений, которые могут привести к смерти больного, потребовать длительного лечения и, тем самым, отсрочить начало системной химиотерапии и способствовать прогрессированию заболевания [30, 34], а также, по данным некоторых исследований, ухудшить показатели выживаемости [10, 18, 26]. Так в работе Hendren и соавторов [30] послеоперационные осложнения у пациентов с III стадией КРР, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, привели к задержке адъювантной химиотерапии ($p < 0,0001$), что, по мнению авторов, может повлиять на отдаленные онкологические результаты. Однако Кокрановский систематический обзор, опубликованный Claassen и соавторами [20], включивший 3 РКИ (351 пациент), показал, что рано начатая химиотерапия не имеет явного преимущества в выживаемости по сравнению с отсроченной химиотерапией при бессимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах КРР (HR = 1,17; 95% ДИ 0,93–1,46; $p = 0,18$). Кроме того, имеются публикации, указывающие на то, что удаление первичной опухоли у больных метастатическим КРР может стимулировать метастатический процесс. Так, в исследовании Peeters С. и соавт. проведенный анализ данных 40 больных, в котором оценивались индекс апоптоза и пролиферации Ki-67, показал увеличение перитуморальной неоваскуляризации и ускоренный рост метастазов печени после паллиативной резекции [47]. Scheer М. и соавт. в своей работе по данным позитронно-эмиссионной томографии показали значимое усиление метаболической активности в метастазах печени после паллиативной резекции [53].

Следует отметить, что выводы относительно неэффективности паллиативной резекции были сделаны на основании ретроспективных аудитов. Лишь единичные рандомизированные клинические исследования были инициированы, но окончательные результаты этих исследований пока не доступны (таблица 1).

Таблица 1 – Рандомизированные контролируемые исследования

Название РКИ	Страна	Первичная точка (ОВ)	Выборка	Запланированное начало/завершение исследования	Статус
SYNCHRONOUS [50]	Германия	3-летняя	800 → 392	2011-2019	Продолжается/ набор пациентов закончен
CAIRO4 [62]	Нидерланды	5-летняя	360	2012-2020	Набор пациентов продолжается
CCRe-IV [13]	Испания	2-летняя	336	2013-2018	Продолжается/ набор пациентов закончен
CLIMAT [39]	Франция	2-летняя	278	2014-2018	Набор пациентов продолжается
PTR Trial [33]	Корея	2-летняя	480	2013-2016	Досрочно завершено*
China multicenter [16]	Китай	3-летняя	480	2015-2019	Набор пациентов продолжается
JCOG1007 [42]	Япония	3-летняя	770 → 280	2012-2020	Досрочно завершено*

Примечание: * – исследование было досрочно завершено из-за возникших сложностей с набором пациентов, ОВ – общая выживаемость, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Два из этих исследований [33, 42] досрочно прекращены, были опубликованы два промежуточных анализа. Результаты первого промежуточного анализа [32], включившего 165 пациентов из 280 запланированных, показали, что паллиативная резекция не увеличивает продолжительность жизни и связана с высокой послеоперационной летальностью. Общая выживаемость в течение 3 лет в группе паллиативной резекции и самостоятельной химиотерапии была сопоставима и составила 32,9% и 33%, соответственно. Медиана продолжительности жизни в группе паллиативной резекции была 25,9 месяцев, в группе химиотерапии – 26,4 месяца. Три пациента (4%) в группе паллиативной резекции умерли в течение 30 дней из-за возникших послеоперационных осложнений. Однако, в химиотерапевтической группе частота осложнений, требующих хирургических вмешательств, была выше, чем в группе паллиативной резекции (13% против 1,2%). Из-за выявленной высокой 30-дневной летальности и отсутствием значимых различий в медиане продолжительности жизни по решению комитета по мониторингу данных и безопасности исследование было досрочно

завершено, в связи с чем запланированная 70% статистическая мощность исследования не была достигнута.

Результаты второго промежуточного анализа [46], включившего 44 пациента из 480 запланированных, продемонстрировали противоположные результаты. Исследователи выявили преимущество паллиативной резекции в отношении 2-летней канцероспецифической выживаемости (72,3% против 47,1%; $p = 0,049$). И хотя не было выявлено статистических различий между группами в отношении общей выживаемости ($p = 0,058$), в группе паллиативной резекции 2-летняя общая выживаемость была выше на 25% (69,5% против 44,8%). Несмотря на то, что послеоперационная летальность в группе паллиативной резекции составила 3,8%, осложнения, потребовавшие выполнения хирургических вмешательств, были выявлены только в химиотерапевтической группе, частота хирургических вмешательств составила 18,2%. Исследование было досрочно прекращено из-за возникших сложностей с набором пациентов и финансированием.

На симпозиуме ASCO 2022 были представлены предварительные результаты исследований SYNCHRONOUS (ISRCTN30964555) [49] и CCRe-IV (NCT02015923) [13]. Из-за схожести критериев отбора, вмешательств и конечных точек данные двух исследований были объединены (295 пациентов из SYNCHRONOUS и 98 из CCRe-IV). Оба исследования сравнивали паллиативную резекцию с последующей химиотерапией с самостоятельной химиотерапией у пациентов с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными метастазами КРР. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении общей выживаемости не наблюдалось (медиана общей выживаемости 16,7 и 18,6 месяцев, соответственно; HR 0,95; 95% ДИ 0,74–1,22; $p = 0,69$) [49]. Полная публикация этих исследований ожидается.

Также за последнее время было опубликовано несколько сравнительных исследований на основе крупных баз данных национальных регистров. Ряд из них показал значимое преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости [63, 64, 17, 72], другие — отсутствие эффекта [8]. Однако многие из

них не предоставляли информацию о характеристике первичной опухоли (симптомная или бессимптомная).

1.3 Метаанализ: паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией

Большинство предыдущих метаанализов, оценивавших роль паллиативной резекции для больных КРР с синхронными нерезектабельными метастазами, включали данные пациентов как с симптомными, так и бессимптомными первичными опухолями [21, 29, 35, 58]. Первый метаанализ, включивший только бессимптомных пациентов, был опубликован Cirocchi R. и соавт. в 2012 году [19]. Авторы включили только семь нерандомизированных исследований (1086 пациентов), из которых общая выживаемость была проанализирована только в 4 исследованиях (443 пациента). Исследователи сообщили, что паллиативная резекция не улучшает общую выживаемость в сравнении с системной химиотерапией и не позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. Однако, с 2012 года по настоящее время были опубликованы результаты новых исследований, которые могли бы изменить результаты и выводы данного метаанализа. Так, опубликованный метаанализ Sterpetti A. и соавт. в 2020 году продемонстрировал значимое улучшение общей выживаемости после выполнения паллиативной резекции у больных КРР с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами [60]. В 2022 году Shu Y. и соавт. [56] в своем метаанализе, основанном на нерандомизированных исследованиях, также показали преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости (ОВ: разность средних (MD) 6,76 [3,39; 10,12]; I² = 77%; P < 0,0001). Кроме того, 2-, 3-, 5-летняя общая выживаемость в группе паллиативной резекции была значительно

выше (ОШ 2,35 [1,74; 3,18]; I2 = 0%; P < 0,00001; ОШ 3,61 [2,35; 5,54]; I2 = 0%; P < 0,00001; ОШ 3,02 [1,72; 5,33]; I2 = 48%; P = 0,0001, соответственно).

С целью сравнительной оценки эффективности двух тактик лечения (паллиативная резекция толстой кишки с последующей химиотерапией и системная химиотерапия в качестве первичного лечения) при бессимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах КРР нами проведен метаанализ [1].

1.3.1 Материалы и методы

Метаанализ проводили в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org/>) [41]. 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. Поиск исследований осуществлялся с сентября 1954 года по март 2022 года.

1.3.2 Критерии включения и исключения

В соответствии с критериями PICOS (популяция, вмешательство, сравнение, исходы и дизайн исследования) [51] для включения публикаций в метаанализ были выбраны следующие критерии отбора.

Критерия включения:

а) популяция: бессимптомные пациенты с КРР (аденокарцинома) и синхронными нерезектабельными метастазами

б) вмешательство: хирургия; химиотерапия (с/без лучевой терапии при раке прямой кишки)

в) сравнение: паллиативная резекция толстой кишки с последующей химиотерапией и химиотерапия (с/без лучевой терапии при раке прямой кишки)

г) исходы: общая выживаемость, частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность

д) дизайн исследования: проспективные/ретроспективные когортные исследования или исследования случай-контроль с размером выборки более 15, данные досрочно завершённых сравнительных РКИ

Критерии исключения:

а) отсутствие достаточных данных или интересующих результатов

б) дублирующая публикация

в) синхронные опухоли

г) отсутствие данных по поводу изначальной характеристики опухоли (симптомная или бессимптомная)

д) несравнимые исследования, обзоры, метаанализы, письма, отчеты о случаях или тезисы конференций

1.3.3 Извлечение данных и оценка качества

Для каждого исследования была собрана следующая информация:

а) характеристика исследования: первый автор, страна, год публикации, период исследования, количество пациентов, тип исследования

б) исходные характеристики пациента: возраст, пол, соматический статус (ECOG/WHO PS), локализация первичной опухоли и метастазов, режимы химиотерапии

в) результаты исследования: общая выживаемость, частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность

Оценку качества отобранных нерандомизированных сравнительных исследований выполняли с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы (NOS) [70], согласно которой каждому исследованию присваивали баллы (максимум 9 баллов). Оценка ≥ 6 указывала на хорошее качество исследования [37].

Качество включенных исследований определяли путем изучения трех факторов: отбор пациентов, сопоставимость исследуемых групп и оценка результатов. Для оценки риска систематической ошибки исследований, включенных в анализ, был использован Кокрановский инструмент ROBINS-I [59].

Метаанализ был зарегистрирован в международном проспективном регистре систематических обзоров (PROSPERO), регистрационный номер – CRD 42022325629.

1.3.4 Статистический анализ

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. [67]. Статистическую неоднородность исследований оценивали с помощью критерия однородности χ^2 и коэффициента гетерогенности I^2 . Считали, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$.

1.3.5 Результаты

При первоначальном поиске литературы в базах данных было обнаружено 749 публикаций. Всего было найдено 54 полнотекстовых статьи, из них 36 были исключены, так как они не соответствовали критериям включения. Некоторые исследования были исключены из-за отсутствия группы сравнения, другие – из-за отсутствия информации по поводу изначальной характеристики опухоли

(бессимптомная/малосимптомная или симптомная). В итоге, 18 исследований [7, 12, 14, 15, 24, 27, 32, 38, 40, 45, 46, 52, 54, 55, 65, 68, 69, 73] были включены в мета-анализ (рисунок 1), в которых приняли участие 2999 больных КРР с малосимптомной (бесимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами (1737 пациентов в группе ПР и 1262 пациента в группе ХТ/ЛТ). Было проведено 2 исследования случай-контроль [12, 27], 2 проспективных когортных исследования [55, 68], 12 ретроспективных когортных исследований [7, 14, 15, 24, 36, 38, 40, 45, 52, 54, 65, 69, 73] и 2 РКИ (промежуточные данные), которые были досрочно завершены [32, 46]. Исходные характеристики включенных исследований представлены в таблице 2.

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.

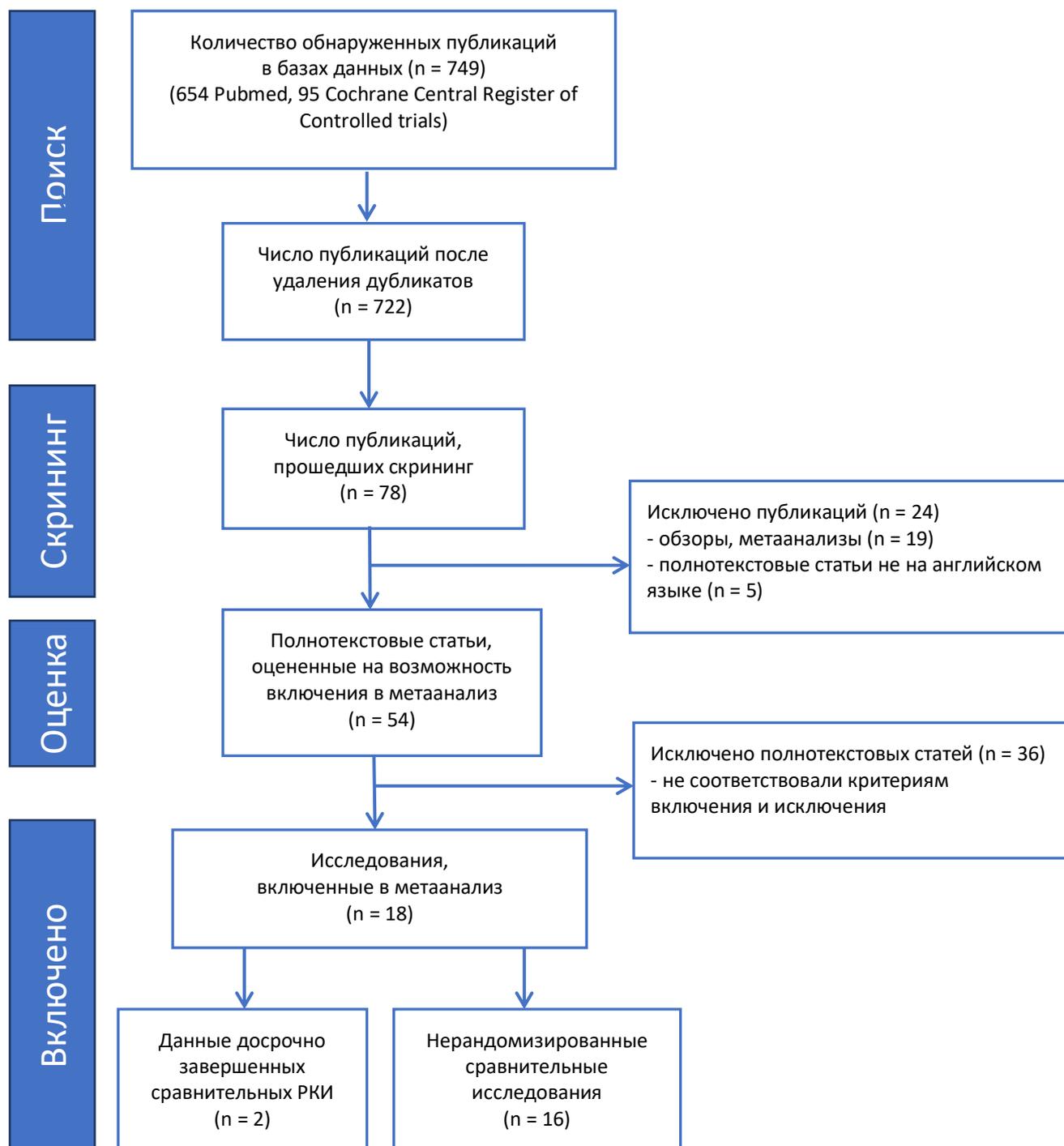


Рисунок 1 – Блок-схема поиска литературы для систематического обзора по PRISMA

Таблица 2 – Основные характеристики включенных исследований

Первый автор, год публикации	Страна	Период исследования	Тип исследования	Пациенты (n)		NOS
				ПР	ХТ/ЛТ	
Scoggins 1999 [54]	США	1985 – 1997	РК	66	23	6
Ruo 2003 [52]	США	1996 – 1999	РК	127	103	6
Michel 2004 [40]	Франция	1996 – 1999	РК	31	23	6
Benoist 2005 [12]	Франция	1997 – 2002	ИСК	32	27	7
Galizia 2008 [27]	Италия	1995 – 2005	ИСК	42	23	6
Seo 2010 [55]	Корея	2001 – 2008	ПК	144	83	6
Cetin 2013 [15]	Турция	2006-2010	РК	53	46	6
Boselli 2013 [14]	Италия	2010-2011	РК	17	31	6
Yun 2014 [73]	Корея	2000-2008	РК с PSM	113	113	8
Matsumoto 2014 [38]	Япония	2005-2011	РК	41	47	7
Watanabe 2014 [69]	Япония	2002-2009	РК	46	112	6
Ahmed 2015 [7]	Канада	1992-2005	РК	521	313	6
Niitsu 2015 [45]	Япония	2007-2013	РК	42	15	7
Wang 2016 [68]	Китай	2011-2013	ПК	118	73	7
Urvay 2020 [65]	Турция	2009-2016	РК	139	76	6
Doah 2021 [24]	Корея	2001-2018	РК	98	48	7
Park 2020 [46]	Корея	2013-2016	Досрочно завершенное РКИ	26 (23)*	22 (21)**	8

Продолжение таблицы 2

Kanemitsu 2021 [32]	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.						

1.3.5 Частота хирургических вмешательства на фоне осложнений первичного лечения

Основные характеристики пациентов и непосредственные результаты лечения представлены в таблицах 3–5. В 14 исследованиях [12, 15, 24, 27, 32, 38, 40, 46, 52, 54, 55, 68, 69, 73] была представлена частота хирургических вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (1018 пациентов в группе ПР and 827 пациентов в группе ХТ/ЛТ). По полу, возрасту, локализации первичной опухоли, локализации отдаленных метастазов, соматическому статусу (ECOG/WHO PS) пациенты в группах сравнения были сопоставимы. Мужчин было 571/952 (60%) в группе ПР и 486/804 (60%) в группе ХТ/ЛТ в 13 исследованиях ($p = 0,89$; тест на гетерогенность: $df = 12$ ($P = 0,50$), $I^2 = 0\%$), в 1 исследовании данные отсутствовали. В 12 исследованиях средняя разница в возрасте между двумя группами составила 0,90 (95% ДИ: от -0,30 до 2,10; $p = 0,14$; тест на гетерогенность: $df = 11$ ($P = 0,23$), $I^2 = 22\%$; $n = 1564$). В 14 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 309/1018 (30%) в группе ПР и 243/827 (29%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,46$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,005$), $I^2 = 57\%$). В 11 исследованиях в обеих группах преобладали пациенты с метастатическим поражением печени: 682/833 (82%) и 543/685 (79%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,71$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$), в 3 исследованиях авторы не предоставили данных. В 7

исследованиях, в которых были доступны данные по оценке тяжести состояния пациента (ECOG/WHO PS), большинство пациентов в обеих группах имели баллы от 0 до 1: 436/483 (90%) пациентов в группе ПР и 317/355 (89%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,22$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,53$), $I^2 = 0\%$).

Между группами ПР и ХТ/ЛТ наблюдались значительные различия в частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (2,3% против 14,53%; ОШ 0,18; 95% ДИ 0,08 – 0,40; $p < 0,0001$; тест на гетерогенность: $df = 3$ ($P = 0,02$), $I^2 = 50\%$; $n = 1845$) (рисунок 2 а). Ста четырнадцати пациентам в группе ХТ/ЛТ потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (13,8%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09 – 0,40; $p < 0,0001$) (рисунок 2 б).

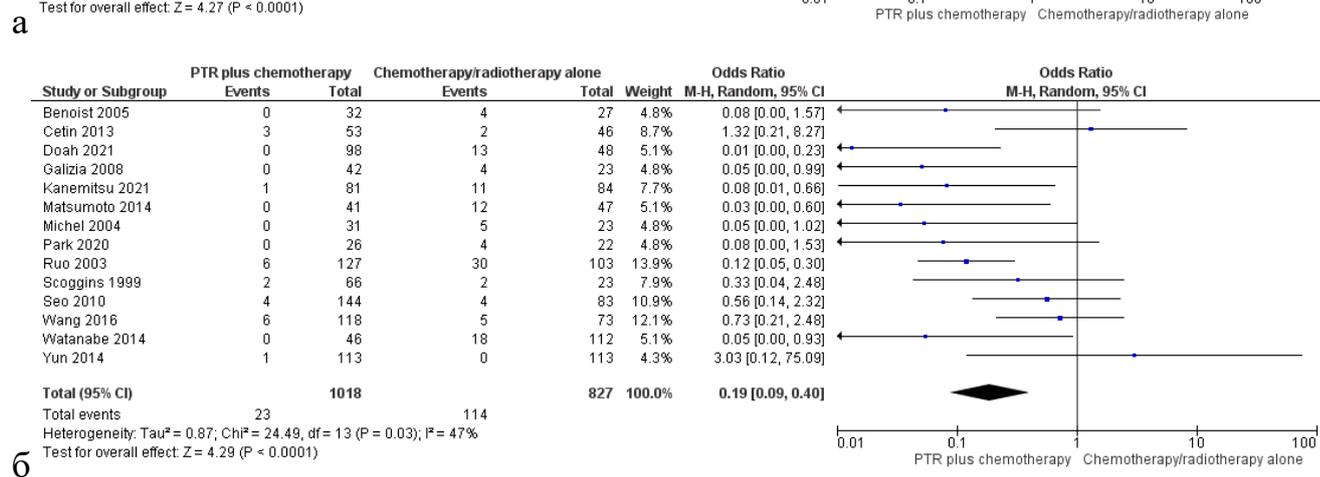
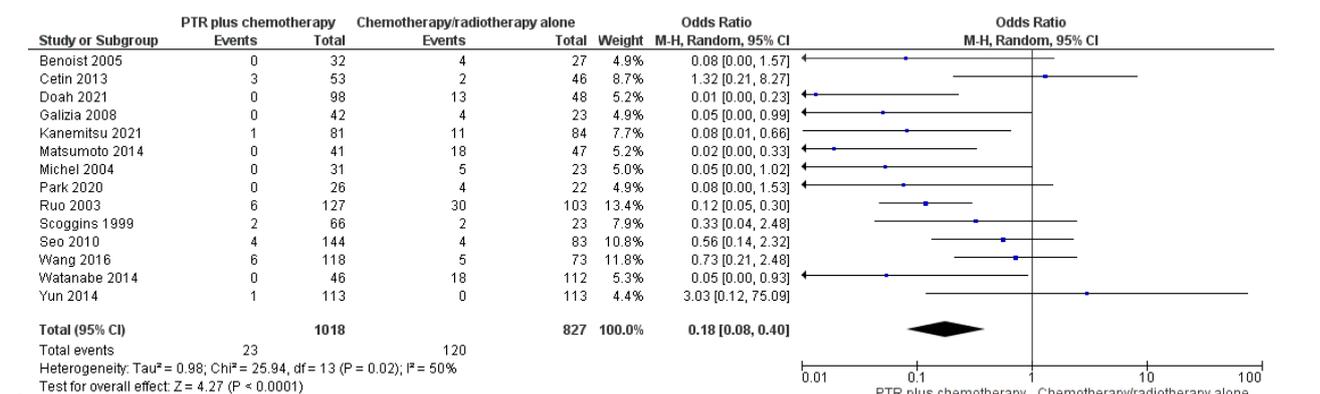


Рисунок 2 – Древовидный график, оценивающий частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (а) и частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения с включением в группу ХТ/ЛТ только пациентов, которым потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений,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

1.3.6 Тридцатидневная летальность

Основные характеристики пациентов, режимы химиотерапии и непосредственные результаты лечения представлены в таблицах 3–5.

В 16 исследованиях [12, 14, 15, 24, 27, 32, 38, 40, 45, 46, 52, 54, 55, 68, 69, 73] была выявлена 30-дневная летальность (18 из 1077 пациентов в группе ПР и 9 из 873 пациентов в группе ХТ/ЛТ). Сравнимые группы в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу по шкале ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов. В 14 исследованиях мужчин было 579/994 (58%) в группе ПР и 493/819 (60%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,6$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,29$), $I^2 = 15\%$), в 2 исследованиях данные были недоступны. В 14 исследованиях средняя разница в возрасте между двумя группами составила 0,77 (95% ДИ: от -0,36 до 1,91; $p = 0,18$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,18$), $I^2 = 25\%$; $n = 1669$). В 16 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 326/1077 (30%) в группе ПР и 272/873 (31%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,16$; тест на гетерогенность: $df = 15$ ($P = 0,0005$), $I^2 = 62\%$). Данные по локализации метастазов были доступны в 12 исследованиях: пациентов с метастатическим поражением печени было 699/850 (82%) и 574/716 (80%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,71$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$). В 9 исследованиях с представленными данными по ECOG/WHO PS большинство пациентов в обеих группах имели баллы от 0 до 1: 492/542 (91%) в группе ПР и 355/401 (89%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,17$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,65$), $I^2 = 0\%$).

Не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности (1,7% против 1%; ОШ 1,92; 95% ДИ 0,79 – 4,68; $p = 0,15$; тест на неоднородность: $df = 6$ ($P = 0,71$), $I^2 = 0\%$; $n = 1950$) (рисунок 3)

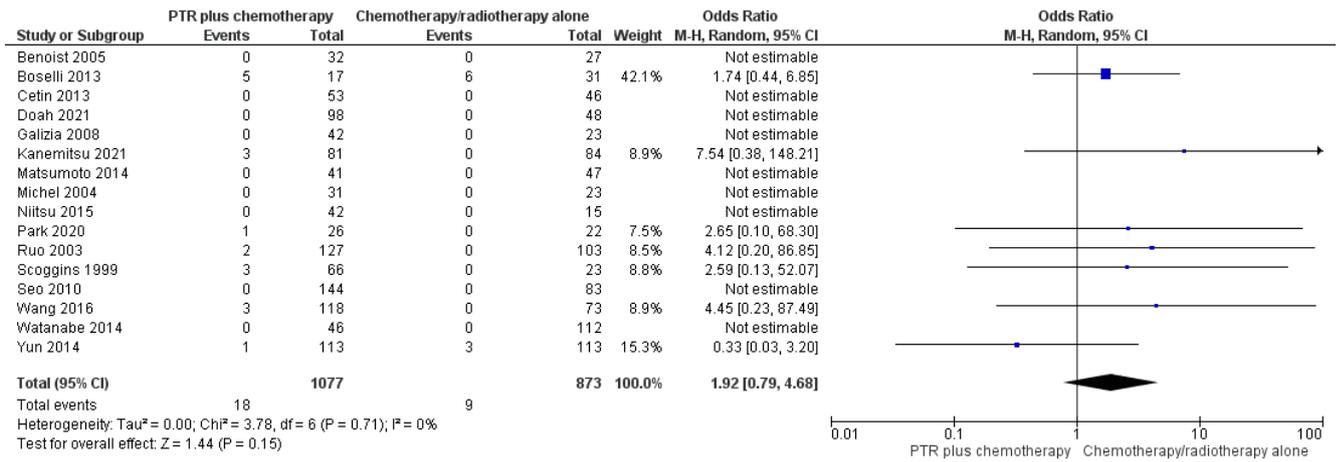


Рисунок 3 – Древоподобный график, оценивающий 30-дневную летальность

Таблица 3 – 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 [54]	64 ± 13	64,75 ± 12,25	NA	NA	NA	NA	52/14	12/11	56/10	20/3
Ruo [52]	64 ± 10,83	61 ± 10,5	81/46	57/46	NA	NA	90/37	66/37	97/30	53/50
Michel [40]	59.8*	58.9*	17/14	16/7	25/6	21/2	28/3	15/8	31/0	23/0
Benoist [12]	60 ± 13	61 ± 12	19/13	18/9	NA	NA	23/9	23/4	32/0	27/0
Galizia [27]	62 ± 13	59 ± 14	28/14	15/8	31/11	17/6	35/7	18/5	42/0	23/0
Seo [55]	58*	56*	94/50	52/31	133/11	70/13	71/73	56/27	109/35	67/16
Cetin [15]	55 ± 11,25	52 ± 12,75	29/24	27/19	NA	NA	39/14	26/20	53/0	46/0
Boselli [14]	70 ± 7,5	73 ± 6,75	NA	NA	14/3	23/8	11/6	13/18	17/0	31/0
Yun [73]	59 ± 10,67	60 ± 8,67	73/40	68/45	NA	NA	70/43	79/34	96/17	100/13
Matsumoto [38]	66 ± 9,98	62,3 ± 8,39	25/16	33/14	38/3	44/3	29/12	36/11	NA	NA
Watanabe [69]	63 ± 10	60 ± 8,83	25/21	71/41	NA	NA	39/7	88/24	34/12	93/19
Ahmed [7]	69 ± 11,83	71 ± 9,5	297/224	186/127	419/102	200/113	365/156	196/117	400/121	243/70
Niitsu [45]	61.5 ± 4,13	59,8 ± 5,25	8/34	7/8	42/0	15/0	31/11	4/11	NA	NA
Wang [68]	57 ± 9,17	58 ± 8,5	65/53	43/30	103/15	61/12	73/45	42/31	NA	NA
Urvay [65]	59 ± 10,5	62 ± 9,83	85/54	51/25	101/38	44/32	NA	NA	NA	NA
Doah [24]	68 ± 14,29	67,8 ± 9,92	49/49	29/19	NA	NA	68/30	27/21	72/26	31/17
Park [46]	62.3 ± 11,8	58.8 ± 12,1	21/5	12/10	25/1	20/2	17/9	18/4	NA	NA
Kanemitsu [32]	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 4 – Режимы химиотерапии

Первый автор	Паллиативная резекция	Химиотерапия +/- лучевая терапия
Scoggins [54]	NA	5-FU-based CT ± ЛТ
Ruo [52]	NA	5-FU ± leucovorin ± ЛТ
Michel [40]	Oxaliplatin/irinotecan	Oxaliplatin/irinotecan ± ЛТ
Benoist [12]	5-FU ± leucovorin ± irinotecan	5-FU ± leucovorin ± irinotecan
Galizia [27]	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan
Seo [55]	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan
Cetin [15]	IFL + bevacizumab/XELOX + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	XELOX + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab
Boselli [14]	FOLFOX ± bevacizumab	FOLFOX ± bevacizumab
Yun [73]	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 [38]	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 [69]	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 [7]	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/irinotecan- based CT ± bevacizumab	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/irinotecan-based CT ± bevacizumab ± ЛТ
Niitsu [45]	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 [68]	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab ± ЛТ
Urvay [65]	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)
Doah [24]	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil ocapecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil or capecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)
Park [46]	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)
Kanemitsu [32]	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		

Таблица 5 – Результаты: частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность

Первый автор	Пациенты (n)		Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (%)		30-дневная летальность (%)	
	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ
Scoggins [54]	66	23	3	8,7	4,6	0
Ruo [52]	127	103	4,7	29	1,6	0
Michel [40]	31	23	0	21,7	0	0
Benoist [12]	32	27	0	14,8	0	0
Galizia [27]	42	23	0	17,4	0	0
Seo [55]	144	83	2,8	4,8	0	0
Cetin [15]	53	46	5,7	4,4	0	0
Boselli [14]	17	31	NA	NA	29,4	19,3
Yun [73]	113	113	0,9	0	0,9	2,7
Matsumoto [38]	41	47	0	38,3	0	0
Watanabe [69]	46	112	0	16	0	0
Ahmed [7]	521	313	NA	NA	4,8	NA
Niitsu [45]	42	15	NA	20	0	0
Wang [68]	118	73	5,1	6,6	2,5	0
Urvay [65]	139	76	NA	NA	NA	9,2
Doah [24]	98	48	0	27,1	0	0
Park [46]	26	22	0	18,2	3,8	0
Kanemitsu [32]	81	84	1,2	13	4	0

Примечание: ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; NA – нет данных; n – количество пациентов.

1.3.6 Общая выживаемость: 2-летняя и 5-летняя

Основные характеристики пациентов, режимы химиотерапии и отдаленные онкологические результаты лечения представлены в таблицах 3, 4, 6. О двухлетней общей выживаемости сообщалось в 7 исследованиях [12, 27, 46, 52, 54, 65, 68], включающих 547 пациентов в группе ПР и 346 пациентов в группе ХТ/ЛТ. Сравнимые группы в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичной опухоли и метастазов. В 6 исследованиях мужчин было 299/484 (62%) в группе ПР и 196/324 (60%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,75$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,25$), $I^2 = 24\%$), в 1 исследовании данные были

недоступны. В 7 исследованиях средняя разница в возрасте между группами составила 0,13 (95% ДИ: от -2,05 до 2,31; $p = 0,91$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,07$), $I^2 = 49\%$; $n = 897$). В 6 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 121/411 (29%) в группе ПР и 92/271 (34%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,48$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,12$), $I^2 = 3\%$), в 1 исследовании данные не были представлены. В 4 исследованиях в обеих группах преобладали пациенты с метастатическим поражением печени: 227/267 (85%) and 123/176 (70%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,3$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,09$), $I^2 = 65\%$), данные были недоступны в 3 исследованиях. В 4 исследованиях с доступными данными по соматическому статусу (ECOG/WHO PS) группы сравнения статистически значимо не различались: 260/325 (80%) пациентам в группе ПР и 142/194 (73%) в группе ХТ/ЛТ были присвоены баллы от 0 до 1 ($p = 0,03$; тест на гетерогенность: $df = 3$ ($P = 0,72$), $I^2 = 0\%$). Несмотря на то, что режимы химиотерапии различались, во всех исследованиях использовали схемы химиотерапии на основе 5-фторурацила с/без таргетными препаратами. Поскольку в большинстве исследований медиана наблюдения была представлена без указания амплитуды между наибольшим и наименьшим значениями (range), рассчитать среднее и стандартное отклонение по методу, описанному Wan et al, не представлялось возможным [67]. Период наблюдения занял от 15 до 24,6 месяцев.

Пятилетняя общая выживаемость была оценена в двух исследованиях [65, 73], которые включали 252 пациента в группе ПР и 189 пациентов в группе ХТ/ЛТ. Группы сравнения в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, периоду наблюдения. Мужчин было 158/252 (63%) в группе ПР и 119/189 (63%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,93$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,27$), $I^2 = 18\%$). Средняя разница в возрасте между группами составила -1,92 (95% ДИ: от -3,87 до 0,03; $p = 0,05$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,30$), $I^2 = 8\%$; $n = 441$). Средняя разница в периоде наблюдения между группами составила 0,00 (95% ДИ: от -3,98 до 3,98; $p = 1,00$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 1,00$), $I^2 = 0\%$; $n = 441$). Только в 1 исследовании были представлены данные о локализации первичной опухоли и

метастазов: пациентов с опухолью прямой кишки было 43/113 (38%) в группе ПР и 34/113 (30%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,52$); метастазы в печени были выявлены у 96/113 (85%) пациентов в группе ПР и 100/113 (88%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,43$). Только в одном исследовании были доступны данные по соматическому статусу пациента, большинство пациентов имели ECOG PS 0-1: 101/139 (73%) пациентов в группе ПР и 44/76 (58%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,12$).

Таблица 6 – Общая выживаемость, медиана выживаемости

Первый автор	Пациенты (n)		Период наблюдения (месяцы) средняя \pm СО/медиана	Общая выживаемость (%)		Медиана выживаемости (месяцы)		Р-значение
	ПР	ХТ/ЛТ		ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	
Scoggins [54]	66	23	NA	17 (2-летняя)	18 (2-летняя)	14,5	16,6	0,59
Ruo [52]	127	103	NA	25 (2-летняя)	6 (2-летняя)	16	9	0,001
Michel [40]	31	23	NA	NA	NA	21	14	0,718
Benoist [12]	32	27	24*	44 (2-летняя)	41 (2-летняя)	23	22	0,753
Galizia [27]	42	23	16*	38 (2-летняя)	17 (2-летняя)	15,2	12,3	0,03
Seo [55]	144	83	49*	NA	NA	22	14	NS
Cetin [15]	53	46	NA	NA	NA	23	17	0,322
Boselli [14]	17	31	7*	17,6 (1-летняя)	19,4 (1-летняя)	4	5	NS
Yun [73]	113	113	16 \pm 26,5	4,9 (5-летняя)	3,5 (5-летняя)	17,2	14,4	0,16
Matsumoto [38]	41	47	21,3*	NA	NA	23,9	22,6	NS
Watanabe [69]	46	112	26*	NA	NA	19,9	19	NS
Ahmed [7]	521	313	NA	NA	NA	19,7	8,4	<0,0001
Niitsu [45]	42	15	19,2/13,4*	NA	NA	23,9	13,4	0,093
Wang [68]	118	73	20*	NA	NA	22,5	17,8	<0,01
Urvay [65]	139	76	24,6 \pm 17,4	57 (2-летняя) 19 (5-летняя)	30 (2-летняя) 8 (5-летняя)	29,6	14,2	<0,001

Продолжение таблицы 6

Doah [24]	98	48	18*	NA	NA	18	15	0,15
Park [46]	23	21	15*	69,5 (2-летняя)	44,8 (2-летняя)	NA	NA	0,058
Kanemitsu [32]	81	84	22,1*	32,9 (3-летняя)	33 (3-летняя)	25,9	26,4	0,72

Примечание: ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; NA – нет данных; n – количество пациентов; ОВ – overall survival; NS – нет значимых различий ($P > 0.05$); СО – стандартное отклонение; * – медиана; ** – 19,2 месяцев в группе ПР и 13,4 в группе ХТ/ЛТ (медиана).

Между сравниваемыми группами в отношении 2-летней общей выживаемости наблюдались значительные различия в пользу паллиативной резекции (38,2% против 21,1%; ОШ 0,42; 95% ДИ 0,28 – 0,64; $p < 0,0001$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,20$), $I^2 = 29\%$; $n = 893$) (рисунок 4 а). Между сравниваемыми группами в отношении 5-летней общей выживаемости также были выявлены статистически значимые различия в пользу выполнения паллиативной резекции (12,7% против 5,3%; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21 – 0,97; $p = 0,04$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,49$), $I^2 = 0\%$; $n = 441$) (рисунок 4 б).

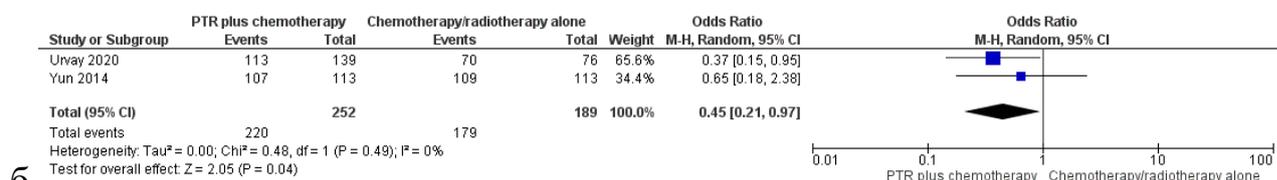
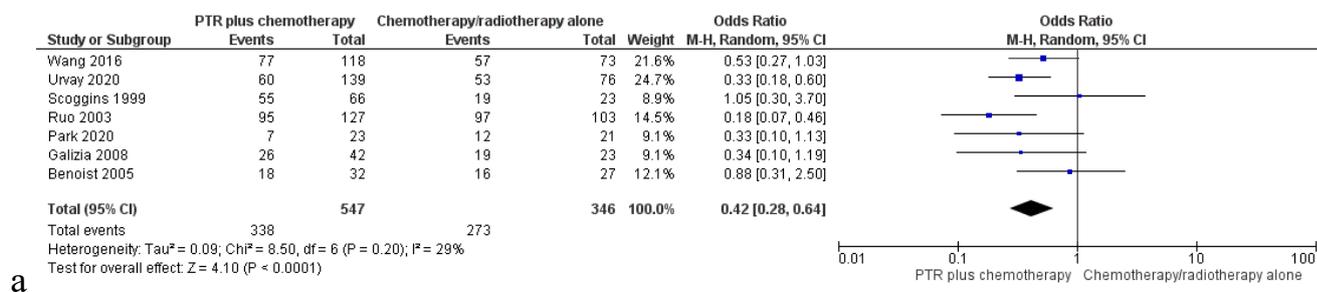


Рисунок 4 – Древоподобный график, оценивающий 2-летнюю общую выживаемость (а) и 5-летнюю общую выживаемость (б)

Резюме

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%, $p = 0,04$) и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли (хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения: 2,3% против 14,53%, $p < 0,0001$). Паллиативная резекция не связана с увеличением послеоперационной летальности по сравнению с паллиативной химиотерапией (1,7% против 1%, $p = 0,15$). Тем не менее, этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследований и данных досрочно завершенных РКИ, поэтому к полученным различиям следует относиться с осторожностью и для окончательного вывода необходимы дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные исследования.

В представленном метаанализе гетерогенность исследований варьировала от 0% до 66%. При анализе частоты хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения и 30-дневной смертности не было выявлено значительной гетерогенности между включенными исследованиями по полу, возрасту, ECOG/WHO PS. Однако, при анализе частоты хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения наблюдалась значительная гетерогенность по локализации первичной опухоли (ободочная кишка в сравнении с прямой кишкой/ректосигмоидным отделом толстой кишки) и метастазов (печеночная в сравнении с внепеченочной): $I^2 = 57\%$; $I^2 = 66\%$, соответственно. При анализе 30-дневной летальности значительная неоднородность также наблюдалась по локализации первичной опухоли (ободочная кишка в сравнении с прямой кишкой/ректосигмоидным отделом толстой кишки) и метастазов (печеночная в сравнении с внепеченочной): $I^2 = 62\%$; $I^2 = 66\%$, соответственно. При анализе 2-летней общей выживаемости по полу, возрасту, ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов не было выявлено значительной гетерогенности между включенными исследованиями. Однако, при анализе 5-летней общей

выживаемости были выявлены значительные различия между исследованиями по полу, возрасту, периоду наблюдения. Оценить гетерогенность по ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов не представлялось возможным, поскольку данные были доступны только в 1 из 2 исследований.

Данный метаанализ имеет 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. Проведенный метаанализ также был ограничен отсутствием данных в некоторых исследованиях. Мы не связывались с авторами для получения дополнительных данных, которые не были опубликованы, хотя потенциально это могло бы улучшить качество метаанализа.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн 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. Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT05322486). На основании базы данных ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с помощью программы генератора отчетов был создан запрос, идентифицирующий все записи пациентов, соответствующие кодам МКБ-10 C18-C20 с IV стадией заболевания. Далее вручную были просмотрены все истории болезни и отобраны пациенты, удовлетворяющие критериям отбора. В базах данных ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы и ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ» также проведен поиск историй болезни по тем же параметрам. После объединения полученных результатов была сформирована исследуемая популяция: 180 больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами. Согласно существующему определению, синхронными метастазами считаются метастазы, выявленные в течение 6 месяцев. В исследование включена только группа больных, у которых метастазы в печени выявлены на момент постановки диагноза. Нерезектабельность метастазов в печень и/или легкие определялась на заседании онкологического консилиума, включавшего врачей-онкологов, выполняющих оперативные вмешательства на печени и легких. Оценку резектабельности метастазов в печень проводили с помощью рентгенологических методов исследования согласно рекомендациям международного консенсуса по хирургическому лечению пациентов с метастазами КРР в печени [6]. Нерезектабельными считали метастазы при невозможности выполнения R0-резекции с сохранением адекватного объема

остаточной паренхимы печени $\geq 25\%$ – 30% . Нерезектабельность метастазов в легкие также определялась с помощью рентгенологических методов исследования. Нерезектабельными считались метастазы при невозможности выполнения R0-резекции с сохранением адекватной функциональной способности легких после резекции. 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 (группа ПР) вошли пациенты, которым была выполнена паллиативная резекция толстой кишки с последующим проведением химиотерапии ($n = 90$); во вторую группу (группа ХТ) – пациенты, которым лечение было начато с системной химиотерапии ($n = 90$). Были собраны основные характеристики пациентов, такие как пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям T, N и M, наличие таргетной терапии в первой линии химиотерапии, выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. Далее для исключения 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 T, N и M. Выбор ковариат осуществлялся на основании данных ранее

запущенных сравнительных РКИ [32, 46]. После сопоставления групп было отобрано 100 пациентов, по 50 пациентов в каждую группу.

В данных группах выполнен анализ основных клинических характеристик, проведен анализ факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения, изучена эффективность двух методов лечения (паллиативная резекция с последующей химиотерапией и самостоятельная химиотерапия). Выбор метода лечения в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих осуществляли на основании заключения онкологического консилиума методом голосования, в состав которого входили врачи-онкологи, врачи-радиотерапевты, врачи-хирурги, врачи-рентгенологи, врачи-химиотерапевты. Протокол исследования № 8 от 28.10.2020 года был рассмотрен и утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

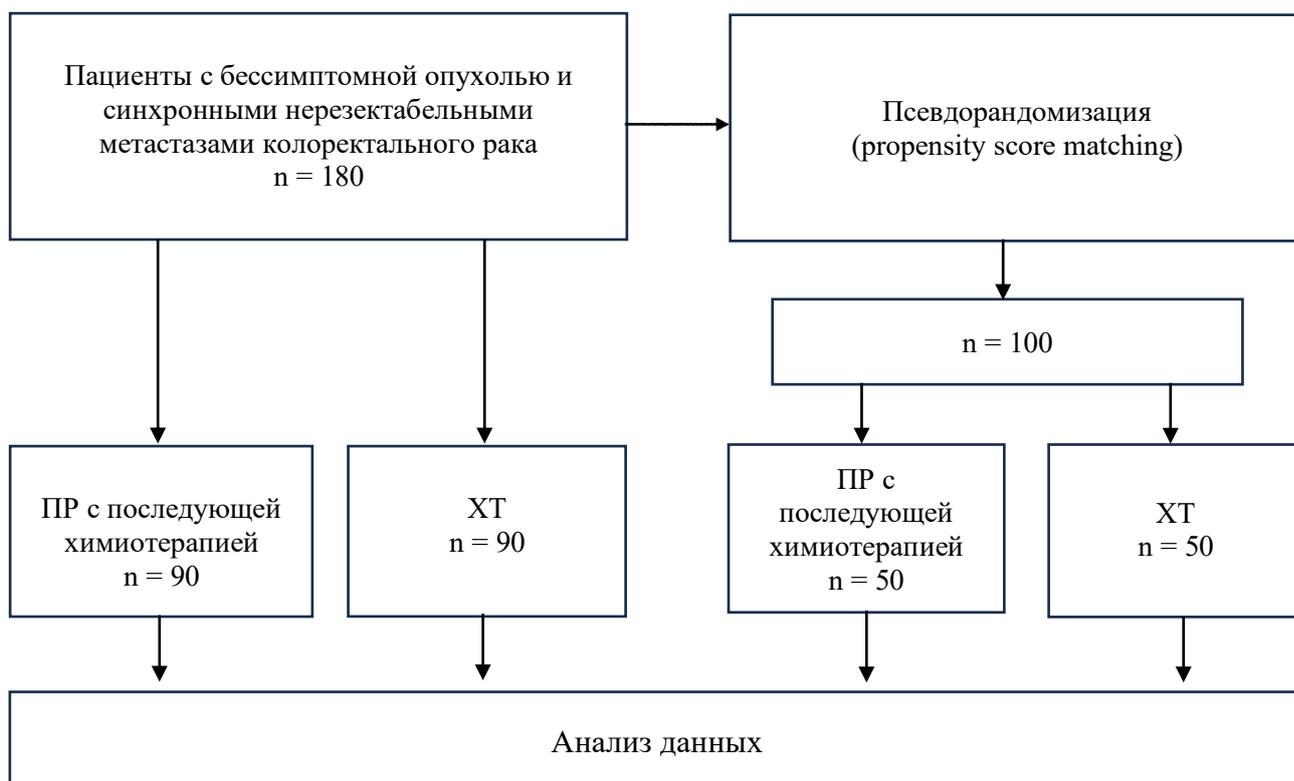


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследование:

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

Критерии невключения 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).

2.2 Диагностические методы исследования

Диагностические подходы менялись за рассматриваемый период времени, как за счет совершенствования оборудования, так и принципов обследования пациентов. Тем не менее, мы считаем необходимым выделить некоторые общие принципы, чтобы обосновать достоверность стадирования заболевания и обеспечить воспроизводимость полученных нами результатов.

Пациенты перед началом лечения проходили амбулаторное комплексное клиничко-инструментальное обследование. Осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, выполнялось пальцевое исследование прямой кишки и влагалища у женщин. Всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию с биопсией опухоли. При гастроскопии использовали гастроскопы Fujinon FG-1Z (Япония) и Olympus GIF N180 (Япония). Колоноскопию проводили с помощью аппаратов Olympus, Ehexa-III (Япония): CF-HQ190L, CF- N190L; Pentax EPKi (Япония): EC-34i10L, EC-38i10L. Для механической подготовки толстой кишки использовали

препараты полиэтиленгликоля (лавакол – Россия, фортранс – Франция), в соответствующей дозировке, согласно инструкции по их применению. При колоноскопии оценивали состояние слизистой оболочки всех отделов толстой кишки, а также терминального отдела подвздошной кишки на протяжении 10-15 см. При локализации опухоли в прямой кишке всем пациентам выполняли ректороманоскопию с использованием ректороманоскопов KarlStorz (Германия). 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. При КТ с в/в контрастированием использовали рентгеноконтрастные диагностические препараты: омнипак, ультравист. При МРТ с контрастированием вводили парамагнитные контрастные препараты: омнискан, гадовист. Позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) проводили в отдельных случаях с уточняющей целью – оценить распространенность диссеминатов КРР. Определяли уровень онкомаркеров сыворотки крови: раково-эмбриональный антиген (РЭА) и карбогидратный антиген (СА-19-9). Стадирование КРР проводили на основании классификации TNM 7-го издания [25] или 8-го издания [9], в зависимости от времени установления диагноза. Оценку соматического статуса пациентов проводили с использованием шкалы ECOG [11].

После получения всех данных обследования проводился онкологический консилиум с участием онкологов, радиотерапевтов, рентгенологов, химиотерапевтов, на котором решался вопрос о выборе метода лечения.

2.3 Характеристика больных в исследуемых группах

Для пациентов, включенных в исследование, медиана наблюдения составила 23,2 (0,4-77,3) месяца. Прослежена судьба всех 180 (100%) пациентов. Генетическое исследование на наличие микросателлитной нестабильности (MSI), мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF было выполнено только у 96 пациентов: у 27 пациентов (28,1%) выявлена мутация в гене KRAS, у 3 пациентов (3,1%) – мутация в гене NRAS, у 5 (5,2%) пациентов – мутация в гене BRAF, не было выявлено пациентов с MSI статусом. Учитывая отсутствие данных по генетическому исследованию у 46,7% пациентов, данная характеристика не учитывалась в группах сравнения. Общая характеристика больных в исследуемых группах представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Основные характеристики пациентов

Переменные	Выборка (n = 180)		
	ПР (n = 90)	ХТ (n = 90)	P- значение
Возраст, median (range)	61,5 (29-88)	59 (33-82)	0,10
Пол (%)			0,77
Мужской	45 (50)	48 (53,3)	
Женский	45 (50)	42 (46,7)	
Соматический статус ECOG (%)			1,00
0-1	88 (97,8)	89 (98,9)	
2	2 (2,2)	1 (1,1)	
Локализация первичной опухоли (%)			0,02
Ободочная кишка	61 (67,8)	45 (50)	
Прямая кишка	29 (32,3)	45 (50)	
Клиническая T стадия (%)			<0,0001
T2	0 (0)	9 (10)	
T3	43 (47,8)	61 (67,8)	
T4a	31 (34,4)	15 (16,7)	
T4b	16 (17,8)	5 (5,6)	
Клиническая N стадия (%)			0,002
N0-1	80 (88,9)	62 (68,9)	
N2	10 (11,1)	28 (31,1)	

Продолжение таблицы 7

Клиническая М стадия (%)			0,01
M1a	78 (86,7)	63 (70)	
M1b	12 (13,3)	27 (30)	
Локализация метастазов (%)			0,03
Печень	70 (77,8)	62 (68,9)	
Легкие	7 (7,8)	1 (1,1)	
Печень + легкие	8 (8,9)	17 (18,9)	
Печень + забрюшинные лимфоузлы	2 (2,2)	7 (7,8)	
Множественная локализация, включая печень	3 (3,3)	3 (3,3)	
Таргетная терапия (первая линия химиотерапии) (%) *			0,29
Нет	54 (60,7) **	47 (52,2)	
Да	35 (39,3)	43 (47,8)	
Операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии (%) ***			0,25
Нет	60 (66,7)	68 (75,6)	
Да	30 (33,3)	22 (24,4)	
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.			

Количество мужчин и женщин существенно не различалось в сравниваемых группах. Мужчин было 45 (50%) в группе ПР и 48 (53,3%) в группе ХТ, женщин – 45(50%) и 42 (46,7%) соответственно. Средний возраст больных составил 60 лет (29-88). При этом, число больных в возрасте до 60 лет составило 82 (45,6%). По возрасту и соматическому статусу ECOG группы сравнения не различались. Однако важно отметить, что большинство пациентов: 177 (98,3%), включенных в анализ, имели хороший соматический статус (ECOG 0-1) и всего лишь 3 пациента (1,7%) были со статусом ECOG 2. Наблюдались значительные различия между группами по локализации первичной опухоли, при этом в группе ПР преобладали больные раком ободочной кишки. Пациентов с опухолью ободочной кишки было 61 (67,8%) в группе ПР и 45(50%) в группе ХТ, прямой кишки – 29 (32,3%) и 45

(50%), соответственно. Статистически значимые различия были выявлены по клинической T стадии. Доля пациентов с T4a/b стадией была значимо выше в группе ПР (52,2% против 22,3%). Следует отметить, что с T2 стадией было всего 9 (5%) пациентов, которые встречались только в группе ХТ. Также наблюдались значительные различия между группами по клинической N стадии. Доля пациентов с N0-1 стадией была значимо выше в группе ПР (88,9% против 68,9%). По клинической M стадии группы также статистически значимо различались. Несмотря на то, что в обеих группах преобладали пациенты с IVA (M1a) стадией, доля пациентов с IVB (M1b) стадией была достоверно больше в группе ХТ (30%) в сравнении с группой ПТ (13,3%). Кроме того, статистически значимые различия были выявлены по локализации метастазов. В обеих группах преобладали пациенты с изолированным поражением печени; изолированное поражение легких чаще встречалось в группе ПР (7,8%), чем в группе ХТ (1,1%); метастатическое поражение двух и более органов чаще встречалось в группе ХТ (30%), чем в группе ПР (14,4%).

Учитывая тот факт, что группы сравнения были статистически неоднородны по локализации первичной опухоли, локализации метастазов, клинической стадии по критериям T, N, M, для исключения систематической ошибки отбора был применен статистический метод псевдорандомизации (propensity score matching). После применения данного метода группы были сопоставимы по всем 8 выбранным ковариатам: пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям T, N и M (таблица 8).

Таблица 8 – 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 T 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 M стадия (%)			0,60
M1a	40 (80)	43 (86)	
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

Продолжение таблицы 8

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.			

Средний возраст для 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) составил 60 лет (29-83). Медиана наблюдения – 25,5 (0,4-77,3) месяца. При этом стоит отметить, что все пациенты в новой выборке 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 T, N, M в обеих группах преобладали пациенты с T3, N0-1, M1a. В группе ПР пациентов с T3 стадией было 38/50 (76%), 88%, N0-1 – 44/50 (88%), M1a – 40/50 (80%); в группе ХТ с T3 – 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.

2.4 Методы лечения

Хирургическое лечение (группа паллиативной резекции с последующей химиотерапией)

Предоперационная подготовка больных включала в себя профилактику тромбообразования, которая выполнялась при помощи подкожного введения низкомолекулярного гепарина за 12 часов до операции, и подготовку операционного поля при помощи триммера для стрижки волос накануне операции.

В случае необходимости выполняли механическую подготовку кишечника при помощи 3 литров раствора полиэтиленгликоля. Все оперативные вмешательства выполняли под комбинированным эндотрахеальным наркозом с дополнительной эпидуральной анестезией.

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 непосредственно у места отхождения от аорты либо непосредственно 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: лапароскопический доступ – 65

пациентов, открытый доступ – 25 пациентов. Виды оперативных вмешательств представлены в таблице 9.

Таблица 9 – 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.		

Патоморфологическое изучение операционного препарата выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Удаленный операционный препарат фиксировали путем погружения в 5% раствор формалина на 24 часа. Через сутки проводили вскрытие препарата. При его изучении оценивали качество выполнения полной мезоколонэктомии (СМЕ) или мезоректумэктомии (ТМЕ), измеряли протяженность опухоли, расстояние от места перевязки магистральной артерии до опухоли. При патоморфологическом исследовании операционного материала указывали: гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии опухолью стенки кишки и окружающих тканей, наличие венозной,

перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии, наличие опухолевых депозитов, расстояние до проксимального, дистального, циркулярного краев резекции, количество исследуемых и пораженных лимфатических узлов, стадию по TNM, состояние краев резекции. У 16 (17,8%) пациентов паллиативная резекция толстой кишки была выполнена в объеме R1: опухоль в крае резекции влагалища (1); опухоль в крае резекции подвздошной кишки (1); опухолевые депозиты в крае резекции брыжейки (5); расстояние от пораженного лимфоузла/опухолевого депозита до циркулярного края резекции <1мм (5); опухолевые депозиты в циркулярном крае резекции (2); опухолевые эмболы в крае сосудистого пучка брыжейки (1); опухоль в крае дефекта стенки кишки на уровне аноректального перехода (1). После проведения морфологического исследования удаленных операционных препаратов медиана исследуемых лимфоузлов 30 (13-144), медиана пораженных лимфоузлов составила 7 (0-73).

Химиотерапевтическое лечение в группе паллиативной резекции

В послеоперационном периоде всем пациентам за исключением 1 пациента, который умер в течение 30 дней в связи с возникшим послеоперационным осложнением в виде несостоятельности анастомоза, 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 (n=1) или панитумумаб (n=4), в других случаях – бевацизумаб (n=30). Системная химиотерапия была начата в сроки не превышающие 2 месяца с момента выполнения паллиативной резекции.

Проводимые режимы химиотерапии:

- FOLFOX-6
- Оксалиплатин 100 мг/м² внутривенно; лейковорин 200 мг/м², 2-х часовая инфузия в 1-й день плюс 5-Фторурацил (5-ФУ) 400 мг/м² внутривенно струйно. Далее – инфузия 5-ФУ 2600-3000мг/м² 46 часов каждые 2 недели.
- XELOX

- Оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно 2-х часовая инфузия в 1-й день; капецитабин 1000 мг/м² per os с 1 по 14 день каждые 3 недели.
- FOLFIRI
- Иринотекан 180 мг/м² в первый день внутривенно; Лейковорин 200 мг/м² 2-х часовая инфузия в первый день; 5-ФУ 400 мг/м², внутривенно струйно. Далее 5-ФУ 2600-3000 мг/м² в/в 46 часов каждые 2 недели.
- FOLFOXIRI
- Иринотекан 165 мг/м² в первый день внутривенно; Оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно; Лейковорин 200 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно;
- 5-ФУ 400 мг/м² внутривенно струйно;
- Далее 5-ФУ 2400 мг/м² внутривенно 46 часов каждые 2 недели.

Несмотря на разнообразие режимов химиотерапии, подавляющему большинству больных (85%) была проведена первая линия химиотерапии по схеме FOLFOX-6/XELOX, при этом почти половина больных к основной схеме лечения получала таргетные препараты. Схемы химиотерапии первой линии представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Схемы первой линии химиотерапии в послеоперационном периоде до и после псевдорандомизации (PSM)

Режимы	Выборка (n = 89)*	Выборка после PSM (n = 49)*
FOLFOX-6/XELOX ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	76 (85,4%)	41 (83,7%)
FOLFOXIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	4 (4,5%)	3 (6,1%)
FOLFIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	9 (10,1%)	5 (10,2%)
Добавление бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаба к основной схеме химиотерапии	35 (39,3%)	23 (46,9%)
Примечание: * – один пациент в группе ПР умер в течение 30 дней на фоне послеоперационных осложнений.		

Химиотерапевтическое лечение в группе химиотерапии

Всем пациентам были проведены следующие схемы химиотерапии первой линии: FOLFOX-6/XELOX ± таргетные препараты (n=63), FOLFOXIRI ± таргетные препараты (n=22), FOLFIRI ± таргетные препараты (n=5). В качестве таргетных препаратов при отсутствии мутации в генах семейства RAS использовали цетуксимаб (n=12) или панитумумаб (n=11), в других случаях – бевацизумаб (n=20). В группе паллиативной химиотерапии 60-70% больным была проведена первая линия химиотерапии по схеме FOLFOX-6/XELOX, при этом почти половина больных к основной схеме лечения получала таргетные препараты (таблица 11). У всех пациентов химиотерапия была начата в сроки не превышающие 1 месяц после установления диагноза.

Таблица 11 – Схемы первой линии химиотерапии в группе ХТ до и после псевдорандомизации (PSM)

Режимы	Выборка (n = 90)	Выборка после PSM (n = 50)
FOLFOX-6/XELOX ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	63 (70%)	31 (62%)
FOLFOXIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	22 (24,4%)	16 (32%)
FOLFIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	5 (5,6%)	3 (6%)
Добавление бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаба к основной схеме химиотерапии	43 (47,8%)	24 (48%)

Химиотерапевтическое лечение в группах сравнения (химиотерапия после паллиативной резекции в сравнении с самостоятельной химиотерапией) до и после применения метода псевдорандомизации (propensity score matching).

До применения метода псевдорандомизации схемы первой линии химиотерапии в группах сравнения были неоднородны, однако 70-85% больных в обеих группах получали химиотерапию по схеме FOLFOX-6/XELOX (таблица 12).

Таблица 12 – Схемы первой линии химиотерапии до псевдорандомизации (PSM)

Режимы	Группа ПР (n = 89)*	Группа ХТ (n = 90)
FOLFOX-6/XELOX ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	76 (85,4%)	63 (70%)
FOLFOXIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	4 (4,5%)	22 (24,4%)
FOLFIRI ± бевацизумаб ± цетуксимаб/панитумумаб	9 (10,1%)	5 (5,6%)
Добавление бевацизумаба или цетуксимаба или панитумумаба к основной схеме химиотерапии	35 (39,3%)	43 (47,8%)
Примечание: * – один пациент в группе ПР умер в течение 30 дней на фоне послеоперационных осложнений; ПР – паллиативная резекция; ХТ – химиотерапия.		

После применения метода псевдорандомизации схемы первой линии химиотерапии в группах сравнения также 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 35-40% больным в каждой группе проводили основную схему лечения в сочетании с таргетными препаратами (таблица 13).

Таблица 13 – Схемы первой линии химиотерапии после 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%)
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.		

2.5 Статистическая обработка данных

Перед началом анализа количественных (непрерывных) данных, выполняли их проверку на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка. В связи с тем, что после проверки все переменные не имели нормального распределения, данные были представлены в виде медианы с указанием диапазона максимальных и минимальных значений. Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для непрерывных переменных сравнение групп выполняли при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни; для категориальных – при помощи критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера, кривые выживаемости сравнивали при помощи лог-рангового критерия. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего контакта с пациентом. Анализ факторов (однофакторный и многофакторный), влияющих на общую выживаемость, проводили с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса.

Категориальные переменные включали в Cox-регрессию с использованием повторяющегося кодировщика. Переменные со значением $p < 0,1$, выявленные в однофакторном Кокс-регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ. Все статистические тесты, используемые в статистическом анализе, были двусторонними и 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.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МАЛОСИМПТОМНОЙ (БЕССИМПТОМНОЙ) ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И СИНХРОННЫМИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

3.1 Осложнения и летальность первичного лечения

Осложнения паллиативных резекций

В группе паллиативной резекции 5 пациентам были выполнены повторные хирургические вмешательства по поводу послеоперационных осложнений и констатирован один летальный исход в течение 30-ти дней после операции в связи с сепсисом в результате несостоятельности анастомоза. Следует отметить, что это осложнение было единственным, связанным с анастомозом, и наиболее тяжелым.

В двух случаях поводом для повторного вмешательства стала спаечная кишечная непроходимость, купированная в одном наблюдении адгезиолизисом, в другом потребовалось выполнить два оперативных вмешательства: обструктивную резекцию участка тонкой кишки, на следующие сутки – релапаротомию с формированием энтеро-энтероанастомоза по типу «бок-в-бок». При этом в первом наблюдении химиотерапия была продолжена в запланированные сроки, во втором – продолжение химиотерапии было задержано на 16 недель, в связи с повторными оперативными вмешательствами по поводу возникших послеоперационных осложнений и выполнением в последующем оперативного вмешательства на печени в объеме перевязки правой ветви воротной вены, атипичной резекции S2,3,4а печени, холецистэктомии.

Раннее послеоперационное осложнение в виде некроза кишки, выведенной в качестве колостомы, потребовало выполнения резекции левых отделов ободочной кишки с формированием концевой колостомы. Это не отразилось на сроках пребывания больного в стационаре, а химиотерапия была начата в запланированные 5 недель после операции.

Ятрогенная перфорация кишки в области концевой колостомы, выявленная в раннем послеоперационном периоде, потребовала выполнения оперативного вмешательства в объеме релапаротомии, реколостомии, двуствольной илеостомии по Торнболлу, вскрытия и дренирования затеков на передней брюшной стенке. Химиотерапия была начата в запланированные сроки, через 4 недели после операции.

Осложнение в виде несостоятельности колоректального анастомоза после резекции сигмовидной кишки, потребовало разобщения колоректального анастомоза, ререзекции левых отделов ободочной кишки, формирования концевой колостомы. В результате развившегося сепсиса больной умер.

Осложнения паллиативных резекций представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Осложнения паллиативных резекций

Возраст/пол	Паллиативная операция	pTNM	П/о день	Осложнение	Повторные операции	Начало/ продолжение ХТ
55/м	ЛА операция Гартмана	pT4apN2a cM1a(HEP) ; L1, V1, Pn1, R0.	2	Некроз кишки в области колостомы	Релапаротомия, ревизия брюшной полости, резекция левых отделов ободочной кишки с формированием концевой трансверзостомы	Через 5 недель
79/м	Комбинированная операция Гартмана с резекцией семенных пузырьков, семявыносящих протоков	pT4bpN2b cM1a(HEP) ; Pn1, L1, V1, R0.	5	Перфорация стенки кишки в области концевой колостомы на уровне апоневроза с поступлением кишечного содержимого в рану и брюшную полость	Релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, реколостомия, двуствольная илеостомия по Торнболлу, дренирование брюшной полости, вскрытие и дренирование затеков на передней брюшной стенке	Через 4 недели
41/ж	Операция Гартмана	pT4apN2b cM1a(HEP) ; Pn1, L1, V1, R0.	114/ 115	Кишечная непроходимость на фоне спаечной болезни	1. Лапаротомия, обструктивная резекция участка тонкой кишки, дренирование брюшной полости 2. Релапаротомия, формирование энтеро-энтероанастомоза по типу «бок-в-бок»	Задержка** 16 недель
57/ж	Комбинированная НПР прямой кишки с резекцией S2-3 печени, илеостомия по Торнболлу	pT4apN2b pM1a(HEP) ; L1, V1, R0	127	Кишечная непроходимость на фоне спаечной болезни.	Лапаротомия, разделение спаек	Через 2 недели

Продолжение таблицы 14

61/м	Дистальная резекция сигмовидной кишки, биопсия образования S4 сегмента печени	pT3pN1a pM1a(HEP) ; L1, V1, R1(HEP).	6	Несостоятельность колоректального анастомоза с разлитым перитонитом	<ol style="list-style-type: none"> 1. Релапаротомия, разобщение колоректального анастомоза, резекция левых отделов ободочной кишки с формированием одноствольной трансверзостомы, санация и дренирование брюшной полости 2. Релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости 3. Релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости 	-
------	---	---	---	---	---	---

Таким образом, частота осложнений после паллиативных резекций, потребовавших выполнения повторных оперативных вмешательств, составила 5,6% (n=5), из которых частота хирургических осложнений IIIb степени по классификации Clavien-Dindo была 4,4% (n=4). Тридцатидневная летальность, возникшая на фоне осложнения V степени Clavien-Dindo, составила 1,1% (n=1).

С целью иллюстрации развития осложнений после паллиативной резекции, которые потребовали выполнения повторных хирургических вмешательств и прерывания послеоперационной химиотерапии, представлен клинический пример.

У пациентки Ф, 41 года, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России был диагностирован рак прямой кишки на 8 см от края ануса cT4aN1bM1b (HEP, LUNG). Множественные метастазы рака прямой кишки в S1/S6, S2/S3, S5, S6 печени. Метастазы (2) рака прямой кишки в правое легкое.

По данным биопсии и иммуногистохимического исследования опухоль представлена аденокарциномой кишечного типа с признаками микросателлитной стабильности. Больная обсуждена на онкологическом консилиуме с участием врача-онколога, выполняющего оперативные вмешательства на печени. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастированием выявленные метастазы в S1/S6, S2/S3, S5, S6 печени признаны нерезектабельными. Путем голосования принято решение о хирургическом лечении в объеме паллиативной резекции прямой кишки. В плановом порядке выполнена паллиативная операция Гартмана. Нижняя брыжеечная артерия лигирована и пересечена у места отхождения от аорты, нижняя брыжеечная вена – ниже тела поджелудочной железы. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании опухоль была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой, прорастающей все слои кишечной стенки и врастающей в мезоректальную клетчатку, с лимфоваскулярной, венозной и периневральной инвазией, прорастанием висцеральной брюшины. В мезоректальной клетчатке определялись опухолевые депозиты. В 8-ми лимфатических узлах из 69 исследованных были обнаружены метастазы опухоли,

объем резекции – R0. По данным молекулярно-генетического исследования выявлена мутация в гене KRAS; мутации в генах BRAF, NRAS не обнаружены. В послеоперационном периоде проведены 4 курса системной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб. После завершения 4 курса у пациентки развилась спаечная кишечная непроходимость, в связи с чем проводимая химиотерапия у пациентки была прервана и выполнены повторные хирургические вмешательства: обструктивная резекция участка тонкой кишки, на следующие сутки – релапаротомия с формированием энтеро-энтероанастомоза по типу «бок-в-бок». Повторно обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России для определения дальнейшей тактики лечения. При контрольном обследовании выявлена отрицательная динамика по печени в виде появления новых очагов. На основании онкологического консилиума в плановом порядке выполнен первый этап оперативного вмешательства на печени в объеме перевязки правой ветви воротной вены, атипичной резекции S2, S3, S4a печени, холецистэктомии. Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным гистологического исследования выявлен частичный морфологический регресс метастазов аденокарциномы толстой кишки в ткани печени. В послеоперационном периоде проведены 4 курса химиотерапии по схеме XELOX + бевацизумаб. В связи с повторными оперативными вмешательствами по поводу осложнений паллиативной резекции и выполнением в последующем оперативного вмешательства на печени продолжение химиотерапии было задержано на 16 недель. Несмотря на то, что в последующем больной были проведены еще 2 курса химиотерапии, при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества метастазов в печени и легких (рисунок 6–7). Из-за прогрессирования заболевания пациентка умерла через 19 месяцев после выполнения повторных оперативных вмешательств.

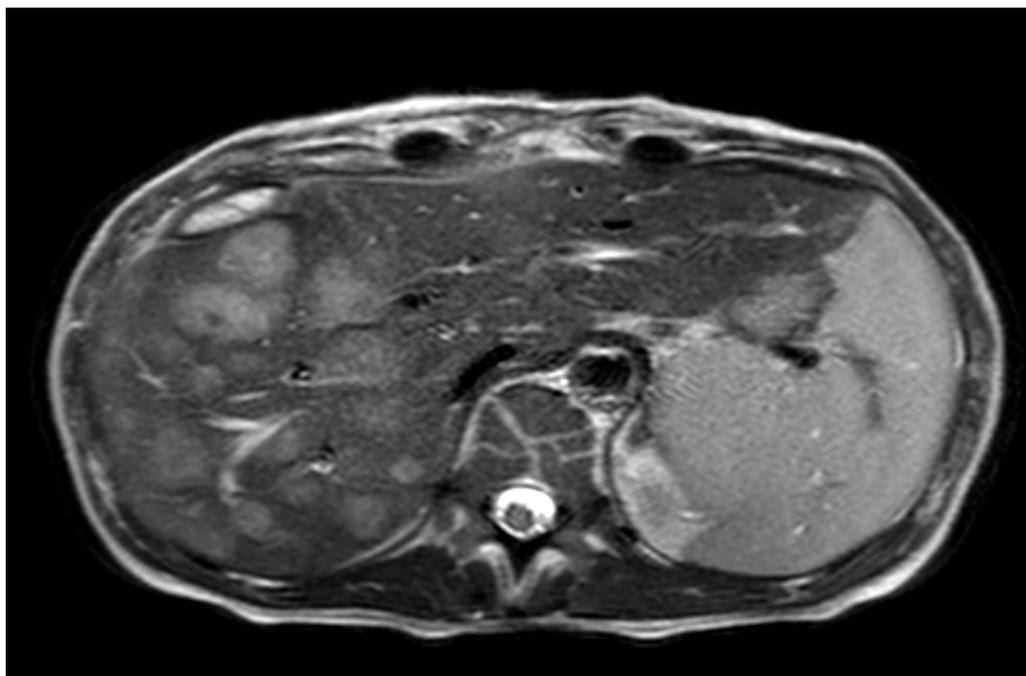


Рисунок 6 – МРТ органов брюшной полости с контрастированием: множественные сливающиеся метастатические очаги с участками распада до 10 см в Д; отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества метастазов в печени



Рисунок 7 – КТ органов грудной клетки: множественные метастазы в легких до 1 см в Д, отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества метастазов в легких

Осложнения паллиативной химиотерапии

Токсические реакции 1-2 степени по шкале NCI-CTC v5.0. определялись у 79 (87,8) пациентов. Токсические реакции 3-4 степени, обусловленные гематологической токсичностью, отмечены у 11 пациентов (12,2%). В химиотерапевтической группе хирургические вмешательства и эндоскопические интервенции были выполнены 10 пациентам и в большинстве случаев были связаны с осложнениями со стороны первичной опухоли: резекция толстой кишки по поводу кишечной непроходимости (n=2), резекция толстой кишки по поводу паратуморального абсцесса (n=1), стентирование опухолевого стеноза по поводу кишечной непроходимости (n=3), формирование стомы по поводу кишечной непроходимости (n=2), резекция толстой кишки в связи с перфорацией стенки кишки на уровне опухоли и перитонитом (n=1), чрескожная чреспеченочная холангиостомия по поводу возникшей механической желтухи (n=1). В группе химиотерапии 30-дневная летальность не наблюдалась.

В результате сравнительного анализа не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности. Также не было выявлено значительных различий между группами в частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, однако в химиотерапевтической группе у 4 пациентов на фоне возникших осложнений со стороны первичной опухоли химиотерапия была прервана, что могло потенциально оказать отрицательное влияние на онкологический результат. У четырех пациентов (4,4%) на фоне проведения паллиативной химиотерапии развились осложнения со стороны первичной опухоли, которые потребовали выполнения паллиативной резекции толстой кишки. Результаты лечения отражены в таблице 15.

Таблица 15 – Хирургические вмешательства по поводу осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность

Переменные	Выборка (n = 180)		
	ПР (n = 90)	ХТ (n = 90)	P-значение
Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (%)	5 (5,6)	10 (11,1)	0,28
30-дневная летальность (%)	1 (1,1)	0 (0)	1,00
Примечание: ПР – паллиативная резекция, ХТ – химиотерапия.			

С целью иллюстрации развития осложнений со стороны первичной опухоли в процессе химиотерапии, которые потребовали выполнения хирургических вмешательств и прерывания лечения, представлен клинический пример.

У пациентки 3, 63 лет, в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России был диагностирован рак слепой кишки cT4bN2aM1b (HEP, LYM). Метастазы рака слепой кишки в S5/S8 печени. По данным биопсии гистологически опухоль представлена аденокарциномой кишечного типа. Онкомаркеры: РЭА – 32,2 нг/мл, СА 19-9 – 26,1 Ед/мл. При молекулярно-генетическом исследовании ткани первичной опухоли выявлена мутация в гене KRAS, признаков микросателлитной нестабильности, мутаций в генах NRAS, BRAF не выявлено. Больная обсуждена на онкологическом консилиуме с участием врача-онколога, выполняющего оперативные вмешательства на печени. По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с контрастированием выявленные метастазы в S5/S8 печени с вовлечением области ворот печени и правой ветви воротной вены признаны нерезектабельными (рисунок 8).

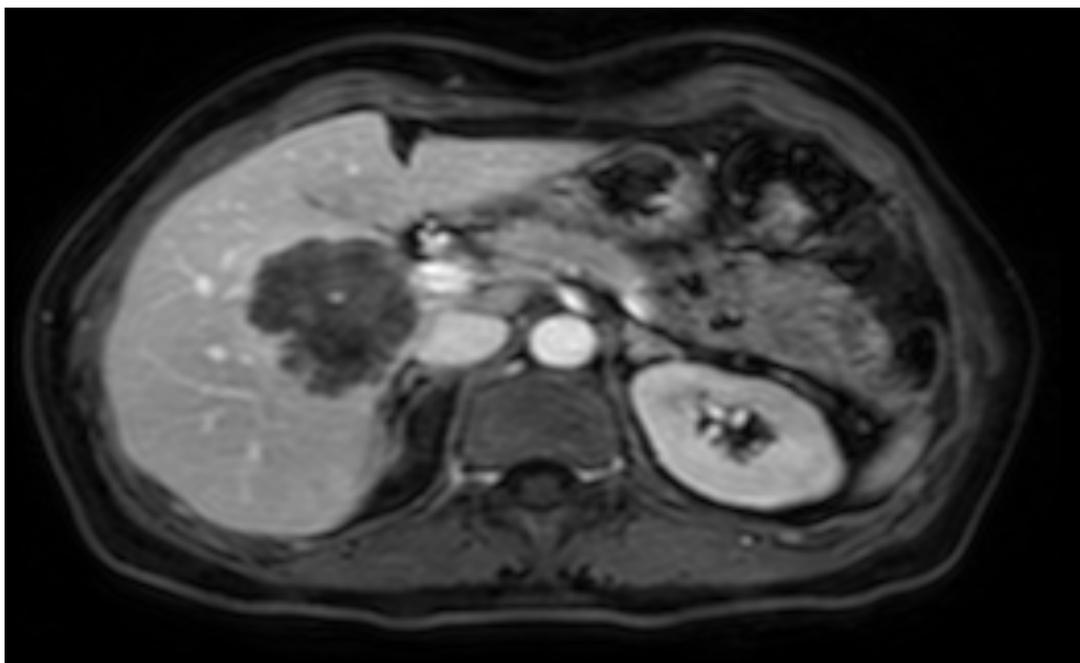


Рисунок 8 – МРТ органов брюшной полости с контрастированием до начала лечения: метастазы S5/S8 печени размерами до 51 мм с вовлечением области ворот печени и правой ветви воротной вены

Путем голосования принято решение о проведении 4 курсов системной химиотерапии по схеме FOLFOX-6 с последующим контрольным обследованием и решением вопроса о выполнении оперативного вмешательства в случае перехода нерезектабельных метастазов в резектабельные на фоне проведенного лечения. В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведен 1 курс химиотерапии по схеме FOLFOX-6. На фоне проводимой терапии у больной появились жалобы на повышение температуры тела до 38°C. При контрольной МРТ органов брюшной полости с контрастированием выявлен паратуморальный абсцесс (рисунок 9).

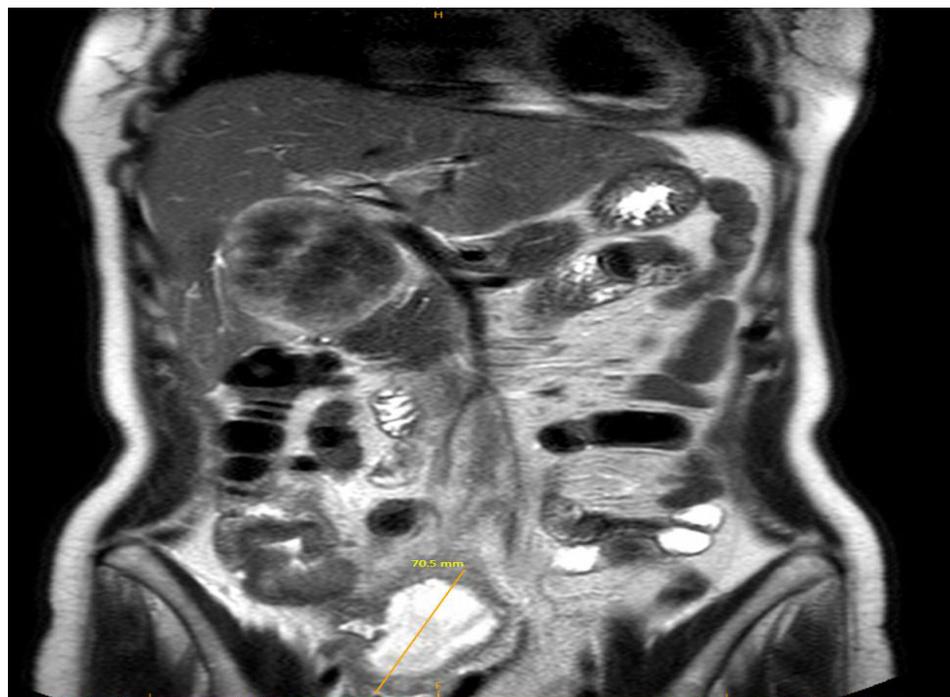


Рисунок 9 – МРТ органов брюшной полости с контрастированием после 1-го курса химиотерапии: осложненный характер первичной опухоли с наличием паратуморального абсцесса размерами 51x46 мм с толстой неравномерной капсулой до 2-3 мм

Больная повторно обсуждена на онкологическом консилиуме: учитывая осложненный характер опухоли, с целью дальнейшего продолжения системной химиотерапии, было рекомендовано хирургическое лечение в объеме паллиативной резекции ободочной кишки. В связи с чем проводимая химиотерапия у пациентки была прервана и выполнено оперативное вмешательство в объеме паллиативной лапароскопически-ассистируемой правосторонней гемиколэктомии, тубовариоэктомии справа. Подвздошно-ободочная, правая ветвь средней ободочной артерии были лигированы и пересечены у основания. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологическом исследовании опухоль была представлена умеренно-дифференцированной аденокарциномой, прорастающей все слои кишечной стенки и врастающей в клетчатку брыжейки, с выраженной сосудистой инвазией и периневральной инвазией, участками перифокального фиброза, распространяющимися на резецированные участки брюшины, большого сальника, маточную трубу и яичник,

без достоверных признаков врастания в них опухоли, и выраженного перифокального воспаления с формированием абсцесса в брыжейке слепой кишки. В 10-ти лимфатических узлах из 36 исследованных были обнаружены метастазы опухоли, объем резекции – R0.

Осложнение первичной опухоли, потребовавшее выполнения симптоматической операции, привело к задержке очередного курса химиотерапии на пять недель. И несмотря на то, что в последующем больной были проведены 2-й и 3-й курс химиотерапии по схеме FOLFOX-6, при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества метастазов в печени (рисунок 10). Из-за прогрессирования заболевания через два месяца пациентка умерла.

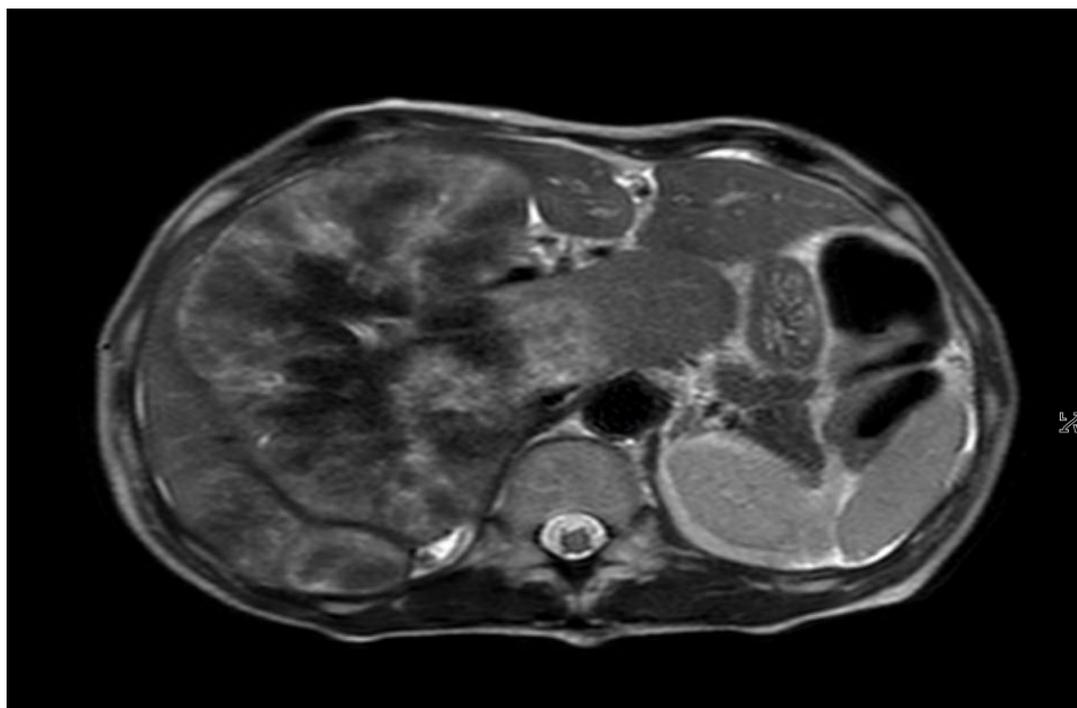


Рисунок 10 – Контрольная МРТ органов брюшной полости с контрастированием после 2-го и 3-го курсов химиотерапии: в правой и левой доле печени определяются множественные метастатические очаги размерами до 13,4 см в Д с участками некроза и распада в центральных отделах; метастатическое поражение лимфоузлов в брыжейке тонкой кишки

Клинический пример демонстрирует, что выполнение паллиативной резекции перед системной химиотерапией позволило бы избежать осложнений со стороны первичной опухоли и предотвратить прерывание лечения, создав более благоприятные условия для проведения системной химиотерапии.

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

Осложнения паллиативных резекций

После псевдорандомизации в группе паллиативной резекции повторные хирургические вмешательства по поводу возникших послеоперационных осложнений в виде ятрогенной перфорации кишки в области концевой колостомы (n=1), спаечной кишечной непроходимости (n=2), несостоятельности анастомоза (n=1) были выполнены 4 пациентам (№2, 3, 4, 5; табл. 14). Зарегистрирован один летальный исход в течение 30-ти дней после операции в связи с сепсисом в результате несостоятельности анастомоза.

Осложнения паллиативной химиотерапии

В химиотерапевтической группе хирургические вмешательства были выполнены 5 пациентам и во всех случаях были связаны с осложнениями со стороны первичной опухоли: резекция толстой кишки по поводу кишечной непроходимости (n=2), стентирование опухолевого стеноза по поводу острой кишечной непроходимости (n=2), формирование стомы по поводу кишечной непроходимости (n=1). В группе химиотерапии 30-дневная летальность не наблюдалась.

В результате сравнительного анализа не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности. Также не было выявлено значительных различий между группами в частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, однако в химиотерапевтической группе у 2 пациентов, перенесших оперативные вмешательства из-за осложнений со стороны первичной опухоли (острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии),

химиотерапия была прервана, что могло отразиться на отдаленных результатах лечения данной группы больных. Результаты лечения продемонстрированы в таблице 16.

Таблица 16 – 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.			

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С БЕССИМПТОМНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ И СИНХРОННЫМИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

4.1 Отдаленные результаты лечения в общей популяции

Не было получено статистически значимых различий между паллиативной резекцией и паллиативной химиотерапией в отношении 3-летней общей выживаемости (38,3% против 23,5%, $p = 0,2$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,8 месяцев и 24 месяца – в группе паллиативной химиотерапии. Период наблюдения значимо различался между группами (27,1 месяц против 19 месяцев, $p = 0,02$). В группе паллиативной резекции 30 (33,3%) пациентам в дальнейшем проведено радикальное хирургическое лечение (удаление всех метастазов), медиана интервала до выполнения операции составила 7,3 (5,2-11,9) месяцев. В группе химиотерапии радикальное хирургическое лечение (удаление метастазов и первичной опухоли) проведено 22 (24,2%) пациентам, медиана интервала до выполнения радикальной операции составила 6,2 (4,6-10,7) месяцев.

Мы проанализировали общую выживаемость пациентов в группах сравнения в зависимости от выполнения операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. При этом стоит отметить, что все больные, которым в дальнейшем было проведено радикальное хирургическое лечение, были с метастазами в печень. 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. Показатели выживаемости (3-летняя ОВ, медиана) составили: в 1-й группе (ПР + ХТ + резекция печени) – 55,0% и 46,9 месяцев, во 2-й группе (ХТ + резекция печени и удаление первичной опухоли) – 47,2% и 35,1 месяц; в 3-й группе (ПР + ХТ) – 30,0% и 22,6 месяцев, в 4-й группе (только ХТ) – 13,8% и 22,1 месяц. Были получены статистически значимые различия между группами в отношении общей выживаемости: ПР + ХТ + резекция печени vs ПР + ХТ ($p = 0,0001$); ХТ + резекция печени и удаление первичной опухоли vs только ХТ ($p = 0,006$). 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; 55,0% против 47,2%, $p = 0,39$), паллиативная резекция позволила увеличить продолжительность жизни больных с метастазами в печени на 12 месяцев в случае выполнения резекции печени при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе системной химиотерапии (медиана ОВ: 46,9 месяцев против 35,1 месяцев). Общая выживаемость в группах продемонстрирована на рисунке 11.

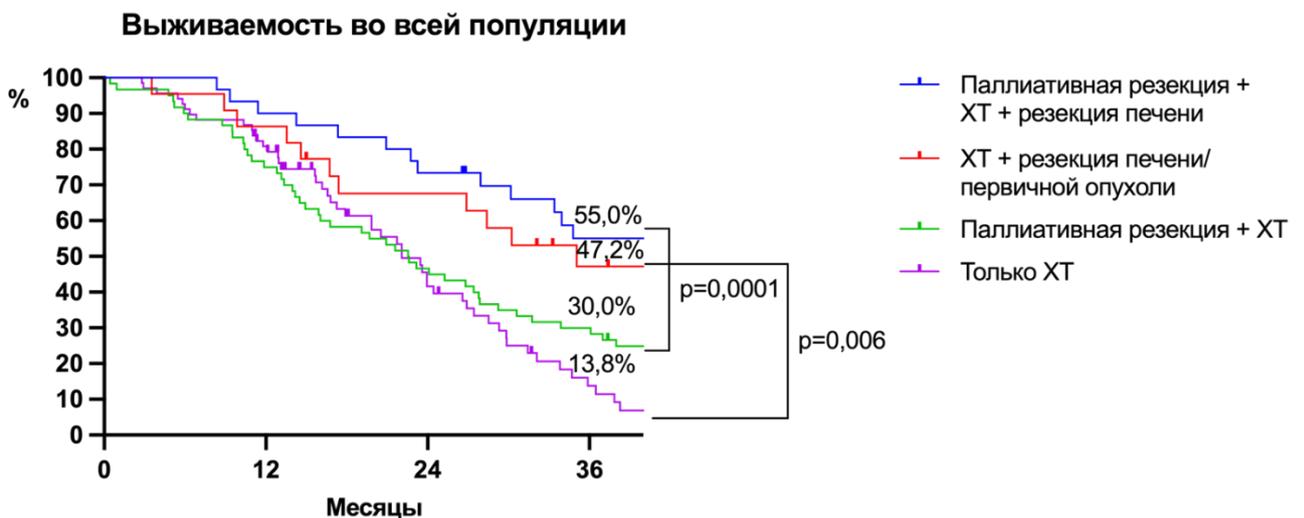


Рисунок 11 – Общая выживаемость в группах во всей популяции

4.2 Отдаленные результаты лечения в группах сравнения, сформированных методом псевдорандомизации

После применения метода 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 выживаемостью (45,2% против 26,1%, $p = 0,47$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,9 (13,9-41,9) и 24,4 месяца (20-28,8) в группе химиотерапии. В группе паллиативной резекции 17 (34%) пациентам была выполнена радикальная операция, медиана интервала до выполнения радикальной операции составила 7,6 (5,4-11,8) месяцев. В группе химиотерапии радикальная операция была выполнена 18 (36%) пациентам, медиана интервала до выполнения радикальной операции составила 6,3 (4,4-10,6) месяцев.

Мы проанализировали общую выживаемость пациентов в группах сравнения в зависимости от выполнения операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. Показатели выживаемости (3-летняя ОВ, медиана) составили: в 1-й группе (ПР + ХТ + резекция печени) – 68,6% и 57,8 месяцев, во 2-й группе (ХТ + резекция печени и первичной опухоли) – 53,8% и 45,2 месяца; в 3-й группе (ПР + ХТ) – 33,3% и 20,9 месяцев, в 4-й группе (только ХТ) – 10,8% и 23,5 месяцев. Были получены статистически значимые различия между группами в отношении общей выживаемости: ПР + ХТ + резекция печени vs ПР + ХТ ($p = 0,0001$); ХТ + резекция печени/первичной опухоли vs только ХТ ($p = 0,004$). 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%, $p = 0,44$), паллиативная резекция позволила увеличить продолжительность жизни больных с метастазами в печени на 13 месяцев в случае выполнения резекции печени при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе системной

химиотерапии (медиана ОВ: 57,8 месяцев против 45,2 месяцев). Общая выживаемость в группах отражена на рисунке 12.

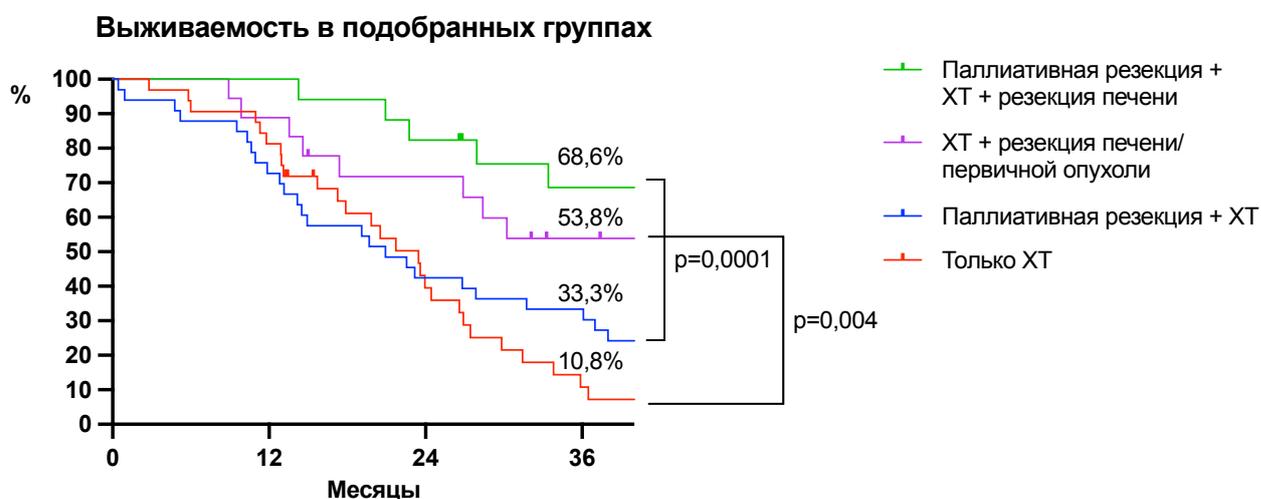


Рисунок 12 – Общая выживаемость в подобранных группах (PSM)

Также мы проанализировали показатели выживаемости во всей популяции в сравнении с подобранной группой методом псевдорандомизации (рисунок 13). Показатели 3-, 5-летней общей выживаемости составили 31,8% и 17,6% во всей популяции и 36,2% и 18,8% в подобранной группе после PSM. Медиана выживаемости в исследуемых группах была сопоставима и составила 26,8 месяцев во всей популяции и 26,9 месяцев в подобранной группе. Учитывая отсутствие различий в медиане выживаемости, результаты, полученные в подобранных группах могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Выживаемость во всей популяции в сравнении с подобранной группой (PSM)

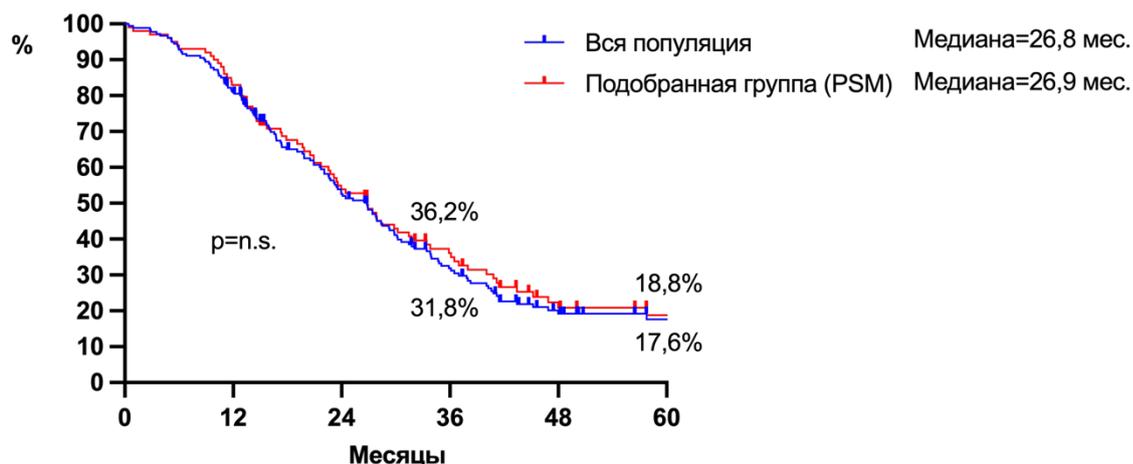


Рисунок 13 – Общая выживаемость во всей популяции в сравнении с подобранной группой (PSM)

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

4.3.1 Однофакторный анализ

Однофакторный анализ факторов риска для общей выживаемости больных КРР с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами в общей когорте позволил выявить единственный значимый прогностический фактор: выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения статистически значимо улучшало показатели выживаемости. В том случае, если не удавалось при помощи хирургического лечения удалить все проявления онкологического заболевания, отношение рисков смерти возрастало почти в три раза (HR 2,65; 95% ДИ 1,74-4,04; $p < 0,001$) (таблица 17). В группе паллиативной резекции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения оперативным вмешательством считалось удаление

метастазов в объеме R0; в группе химиотерапии – одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0.

Также проведен однофакторный анализ факторов риска для общей выживаемости в когорте, отобранной с помощью метода псевдорандомизации (таблица 18). Выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения являлось единственным значимым прогностическим фактором для общей выживаемости. 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 17 – Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость

Факторы	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		0,90
<60	1,00	
≥60	0,98 (0,70-1,38)	
Пол		0,47
Женский	1,00	
Мужской	1,14 (0,81-1,60)	
Соматический статус ECOG		0,87
0-1	1,00	
2	0,89 (0,22-3,59)	
Локализация первичной опухоли		0,48
Ободочная кишка	1,00	
Прямая кишка	1,13 (0,80-1,60)	
Клиническая T стадия		0,82
T2	1,00	0,82
T3	0,68 (0,27-1,69)	0,40
T4a	0,66 (0,26-1,70)	0,39
T4b	0,76 (0,28-2,07)	0,59
Клиническая N стадия		0,09
N0-1	1,00	
N2	1,43 (0,95-2,17)	
Клиническая M стадия		0,23
M1a	1,00	

Продолжение таблицы 17

M1b	1,29 (0,85-1,95)	
Локализация метастазов		0,68
Печень	1,00	0,68
Легкие	0,98 (0,43-2,24)	0,97
Печень + легкие	1,20 (0,72-2,01)	0,49
Печень + забрюшинные лимфоузлы	1,60 (0,74-3,46)	0,23
Множественная локализация, включая печень	1,42 (0,62-3,25)	0,41
Паллиативная резекция толстой кишки		0,20
Да	1,00	
Нет	1,25 (0,89-1,77)	
Таргетная терапия (первая линия ХТ) *		0,89
Да	1,00	
Нет	1,03 (0,73-1,45)	
Операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		<0,001
Да	1,00	
Нет	2,65 (1,74-4,04)	
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.		

Таблица 18 – Однофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость после применения метода псевдорандомизации

Факторы	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		0,22
<60	1,00	
≥60	1,33 (0,84-2,10)	
Пол		0,38
Женский	1,00	
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 T стадия		0,45
T3	1,00	0,46

Продолжение таблицы 18

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.		

4.3.2 Многофакторный анализ

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 N ($p=0,09$) и выполнение операции при переходе нерезектабельных

метастазов в резектабельные после начала первичного лечения ($p < 0,001$). Выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения было единственным независимым прогностическим фактором в многофакторном анализе (таблица 19). В том случае, если не удавалось при помощи хирургического лечения удалить все проявления онкологического заболевания, показатели выживаемости значительно ухудшались (отношение рисков (HR) 2,6; 95% ДИ 1,7-3,96; $p < 0,001$).

Таблица 19 – Многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость

Факторы	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		-
<60	-	
≥60	-	
Пол		-
Женский	-	
Мужской	-	
Соматический статус ECOG		-
0-1	-	
2	-	
Локализация первичной опухоли		-
Ободочная кишка	-	
Прямая кишка	-	
Клиническая T стадия		-
T2	-	
T3	-	
T4a	-	
T4b	-	
Клиническая N стадия		0,23
N0-1	1,00	
N2	1,29 (0,85-1,95)	
Клиническая M стадия		-
M1a	-	
M1b	-	
Локализация метастазов		-
Печень	-	-
Легкие	-	-
Печень + легкие	-	-

Продолжение таблицы 19

Печень + забрюшинные лимфоузлы	-	-
Множественная локализация, включая печень	-	-
Паллиативная резекция толстой кишки		-
Да	-	
Нет	-	
Таргетная терапия (первая линия ХТ) *		-
Да	-	
Нет	-	
Операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		<0,001
Да	1,00	
Нет	2,6 (1,7-3,96)	
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.		

Также проведен многофакторный анализ факторов для общей выживаемости в когорте, отобранной с помощью метода псевдорандомизации (таблица 20). 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 20 – 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

Продолжение таблицы 20

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		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [4, 5], паллиативная резекция у больных КРР с нерезектабельными метастазами 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. При этом указывается уровень убедительности рекомендаций – А, уровень достоверности доказательств – 2, а в комментарии приводится пояснение, что удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельных метастазах не улучшает ни выживаемость без прогрессирования, ни общую выживаемость, однако ухудшает переносимость химиотерапии. Авторы обосновывают данное заключение результатами промежуточного анализа РКИ [42]. Однако стоит отметить, что исследование, на которое ссылаются авторы рекомендаций, было досрочно завершено и запланированная 70% статистическая мощность исследования не была достигнута и данный вывод сделан на основании опубликованных результатов промежуточного анализа. В связи с этим вопрос о необходимости выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными метастазами остается нерешенным. Несмотря на то, что инициированы единичные рандомизированные клинические исследования, окончательные результаты этих исследований пока не доступны. В настоящее время имеются только результаты нерандомизированных сравнительных исследований. Выводы исследователей противоречивы. Одни показали статистически значимое преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости [7; 27; 36; 52; 65; 68], другие – отсутствие значимого эффекта [12; 14; 15; 24; 38; 40; 45; 54; 55; 69; 73]. Ряд исследователей в своих работах продемонстрировали, что паллиативная резекция связана с высоким уровнем послеоперационных осложнений и летальностью [32; 46; 54].

Принимая во внимание противоречивые результаты этих исследований, нами был 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 [1]. Результаты проведенного метаанализа, включившего 18 исследований с участием 2999 больных, показали, что паллиативная резекция в сравнении с паллиативной химиотерапией значительно улучшает общую выживаемость больных (2-летняя ОВ: 38,2% против 21,1%, $p < 0,0001$; 5-летняя ОВ: 12,7% против 5,3%, $p = 0,04$) и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли (хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения: 2,3% против 14,53%, $p < 0,0001$). При этом паллиативная резекция не связана с увеличением послеоперационной летальности по сравнению с паллиативной химиотерапией (1,7% против 1%, $p = 0,15$). Таким образом, в результате выполненного метаанализа был сделан вывод о преимуществе паллиативной резекции перед паллиативной химиотерапией. Однако стоит отметить, что этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследований и данных досрочно завершенных РКИ. Качество исследований, включенных в метаанализ, оценено по шкале NOS, всем исследованиям было присвоено от 6 до 8 баллов, что соответствовало хорошему качеству включенных исследований. Риск систематической ошибки исследований, включенных в анализ, оценивался с помощью инструмента ROBINS-I: "низкий риск" – 3 исследования, «умеренный риск» – 12 исследований, «серьезный риск» – 3 исследования, «критический риск» – 0 исследований.

Полученные результаты метаанализа, возникающие сложности с проведением и получением окончательных результатов рандомизированных исследований, а также наличие противоречивых выводов ретроспективных исследований, что может быть обусловлено систематической ошибкой отбора, послужили поводом для проведения ретроспективного сравнительного исследования с применением метода псевдорандомизации. В связи с этим, в период

с 2021 по 2023 годы в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено сравнительное многоцентровое ретроспективное клиническое исследование с псевдорандомизацией, в которое включено 180 больных КРР с бессимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами. За последние десятилетия критерии резектабельности метастазов в печени и легких претерпели ряд изменений, в настоящее время резектабельность метастазов определяется не количеством и размером метастатических очагов, а общей площадью поражения отдельного органа и его потенциальной функциональной способностью после резекции. 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). Выбор метода лечения в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих осуществляли на основании заключения онкологического консилиума методом голосования, в состав которого входили врачи-онкологи, врачи-радиотерапевты, врачи-хирурги, врачи-рентгенологи, химиотерапевты. Среди отобранных больных женщин было – 87 (48,3%), мужчин – 93 (51,7%). Средний возраст составил 60 лет (29-88). В исследовании преобладали больные с изолированными нерезектабельными синхронными метастазами в печень (73,3%).

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). 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 T, N и M. Выбор ковариат осуществлялся на основании данных ранее запущенных сравнительных РКИ [32, 46].

После сопоставления групп методом псевдорандомизации получены следующие результаты: в группе паллиативной резекции частота хирургических осложнений IIIb степени по классификации Clavien-Dindo составила 8% (n=4). 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, возникающая на фоне осложнения V степени Clavien-Dindo, составила 2% (n=1). Частота симптоматических операций в группе паллиативной химиотерапии составила 10% (n=5) и во всех случаях симптоматические операции были связаны с осложнениями со стороны первичной опухоли. 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.

Не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении 3-летней общей выживаемости ($p = 0,47$). Однако, в группе

паллиативной резекции 3-летняя общая выживаемость была на 19% больше в сравнении с группой химиотерапии (45,2% против 26,1%). Возможно отсутствие статистически значимых различий связано с недостаточной мощностью исследования.

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; $p < 0,001$).

При многофакторном анализе единственным независимым прогностическим фактором было выполнение операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. В том случае, если не удавалось при помощи хирургического лечения удалить все проявления онкологического заболевания, показатели выживаемости значительно ухудшались (HR 3,63; 95% ДИ 2,04-6,45; $p < 0,001$).

Мы провели анализ общей выживаемости в группах сравнения, в зависимости от выполнения операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные. Стоит отметить, что после начала первичного лечения у 35% пациентов произошла конверсия нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние, в связи с чем данной группе больных было проведено радикальное хирургическое лечение (в группе паллиативной резекции – удаление всех метастазов, в группе химиотерапии – удаление всех метастазов и первичной опухоли). В группе паллиативной резекции при выполнении операции на печени в случае конверсии метастазов в резектабельное состояние, медиана выживаемости составила 57,8 месяцев, в группе химиотерапии при удалении метастазов в печени и первичной опухоли – 45,2 месяца. И хотя не было получено статистически значимых различий между группами в отношении показателей выживаемости ($p = 0,44$), у пациентов из группы паллиативной резекции, которым в последующем была выполнена резекция печени, медиана выживаемости почти на 13 месяцев

была выше, что может оказаться значительным сроком продления жизни для онкологического больного с IV стадией заболевания.

Сравнив показатели выживаемости в четырех группах, в зависимости от проведенного лечения, выявлено статистически значимое преимущество при выполнении паллиативной резекции с последующей химиотерапией и удалением всех метастазов в печени в сравнении с проведением только системной химиотерапии. Трехлетняя общая выживаемость была выше почти на 58% (68,6% vs 10,8%), а медиана продолжительности жизни выше на 34 месяца (57,8 месяцев vs 23,5 месяцев).

Несмотря на применение метода псевдорандомизации, данное исследование имело ограничения в виде ретроспекции и неполной информации о генетическом профиле опухоли. Тем не менее сходство полученных результатов с данными проведенного метаанализа позволяет сделать вывод о преимуществе паллиативной резекции.

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 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков, М.В. Алексеев // Колопроктология. – 2023. – № 2 (22). – С. 126-140.
2. Воробьев, Г.И. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень / Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шельгин, П.В. Еропкин // Колопроктология. – 2002 – № 2. – С. 2-4.
3. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А. Д. Каприн, В.В. Страинский, А.О. Шахзадова// Москва: М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.
4. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: злокачественное новообразование ободочной кишки [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3.
5. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: злокачественное новообразование прямой кишки [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2.
6. Adam, R. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus / R. Adam, A. De Gramont, J. Figueras [et al.] // The Oncologist. – 2012. – Vol. 17, № 10. – P. 1225-1239.
7. Ahmed, S. Surgical Resection of Primary Tumor in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Stage IV Colorectal Cancer: A Canadian Province Experience / S. Ahmed, A. Fields, P. Pahwa [et al.] // Clinical Colorectal Cancer. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. e41-e47.

8. Alawadi, Z. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer / Z. Alawadi, U.R. Phatak, C. Hu [et al.] // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123, № 7. – P. 1124-1133.
9. Amin, M.B. *AJCC Cancer Staging Manual* / M.B. Amin, S. Edge, F. Greene [et al.]. – 8th ed. New York, NY: Springer, 2017. – P. 252-254.
10. Artinyan, A. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Study of 12,075 Patients / A. Artinyan, S.T. Orcutt, D.A. Anaya [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2015. – Vol. 261, № 3. – P. 497-505.
11. Azam, F. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals / F. Azam, M.F. Latif, A. Farooq [et al.] // *Case Reports in Oncology*. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 728-736.
12. Benoist, S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases / S. Benoist, K. Pautrat, E. Mitry [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92, № 9. – P. 1155-1160.
13. Biondo, S. Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: protocol for a randomized multicenter study (CR4) / S. Biondo, R. Frago, E. Kreisler, E. Espin-Basany // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2017. – Vol. 32, № 7. – P. 1085-1090.
14. Boselli, C. Surgery in asymptomatic patients with colorectal cancer and unresectable liver metastases: the authors' experience / C. Boselli, C. Renzi, A. Gemini, [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2013. – Vol. 6. – P. 267-272.
15. Cetin, B. Bevacizumab-containing Chemotherapy is Safe in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer and a Synchronous Asymptomatic Primary Tumor / B. Cetin, M.A. Kaplan, V. Berk [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 28-32.
16. Chen, G. Palliative resection of asymptomatic primary tumor following effective induction chemotherapy in colorectal cancer patients with unresectable distant

metastasis: a multi-center // Prospective, Randomized Controlled Study. – 2014. –
Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02149784>.

17. Chen, J. Primary Tumor Resection for Rectal Cancer with Unresectable Liver Metastases: A Chance to Cut Is a Chance for Improved Survival / J. Chen, S. Shoucair, Z. Wang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 628715.

18. Cienfuegos, J.A. The impact of major postoperative complications on long-term outcomes following curative resection of colon cancer / J.A. Cienfuegos, J. Baixauli, C. Beorlegui [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 52. – P. 303-308.

19. Cirocchi, R. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer / R. Cirocchi, S. Trastulli, I. Abraha [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 8. – P. CD00899.

20. Claassen, Y.H. Survival differences with immediate versus delayed chemotherapy for asymptomatic incurable metastatic colorectal cancer / Y.H. Claassen, M.J. Van Der Valk, A.J. Breugom [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. CD012326.

21. Clancy, C. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival / C. Clancy, J.P. Burke, M. Barry [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21, № 12. – P. 3900-3908.

22. Cook, A.D. Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present with Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000 / A.D. Cook, R. Single, L.E. McCahill // *Annals of Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 12, № 8. – P. 637-645.

23. Cronin, K.A. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics / K.A. Cronin, A.J. Lake, S. Scott [et al.] // *Cancer*. – 2018. – Vol. 124, № 13. – P. 2785-2800.

24. Doah, K.Y. The Impact of Primary Tumor Resection on Survival in Asymptomatic Colorectal Cancer Patients with Unresectable Metastases / K.Y. Doah,

U.S. Shin, B.H. Jeon [et al.] // *Annals of Coloproctology*. – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 94-100.

25. Edge, S.B. *AJCC Cancer Staging Manual* / S.B. Edge, S.R. Byrd, C.C. Compton [et al.]. – 7th edition Springer-Verlag; New York (NY), 2010. – P. 143-164.

26. Fujita, Y. Impact of postoperative complications after primary tumor resection on survival in patients with incurable stage IV colorectal cancer: A multicenter retrospective cohort study / Y. Fujita, K. Hida, N. Hoshino [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2021. – Vol. 5, № 3. – P. 354-362.

27. Galizia, G. First-Line Chemotherapy vs Bowel Tumor Resection Plus Chemotherapy for Patients with Unresectable Synchronous Colorectal Hepatic Metastases / G. Galizia // *Archives of Surgery*. – 2008. – Vol. 143, № 4. – P. 352.

28. Glynne-Jones, R. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – P. iv22-iv40.

29. Ha, G.W. Meta-analysis of oncologic effect of primary tumor resection in patients with unresectable stage IV colorectal cancer in the era of modern systemic chemotherapy / G.W. Ha, J.H. Kim, M.R. Lee // *Annals of Surgical Treatment and Research*. – 2018. – Vol. 95, № 2. – P. 64.

30. Hendren, S. Surgical Complications Are Associated with Omission of Chemotherapy for Stage III Colorectal Cancer / S. Hendren, J.D. Birkmeyer, H. Yin [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2010. – Vol. 53, № 12. – P. 1587-1593.

31. Huang, Y. Efficacy of Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer / Y. Huang, K. Ge, G. Fu [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2020. – Vol. 26. – P. e923501.

32. Kanemitsu, Y. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients with Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial / Y. Kanemitsu, K. Shitara, J. Mizusawa [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 1098-1107.

33. Kim, C.W. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial / C.W. Kim, J.-H. Baek, G.-S. Choi [et al.] // *Trials*. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 34.
34. Law, W.L. The Impact of Postoperative Complications on Long-Term Outcomes Following Curative Resection for Colorectal Cancer / W.L. Law, H.K. Choi, Y.M. Lee, J.W. Ho // *Annals of Surgical Oncology*. – 2007. – Vol. 14, № 9. – P. 2559-2566.
35. Lee, K.-C. Meta-analysis of outcomes of patients with stage IV colorectal cancer managed with chemotherapy/radiochemotherapy with and without primary tumor resection / K.-C. Lee, Y.-C. Ou, W.-H. Hu [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2016. – Vol. 9. – P. 7059-7069.
36. Leone, N. Colorectal cancer with synchronous unresectable liver metastases: resecting the primary tumor improves survival / N. Leone, S. Arolfo, R. Spadi [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 169.
37. Luchini, C. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools / C. Luchini, N. Veronese, A. Nottegar [et al.] // *Pharmaceutical Statistics*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 185-195.
38. Matsumoto, T. Overcoming the Challenges of Primary Tumor Management in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Unresectable for Cure and an Asymptomatic Primary Tumor / T. Matsumoto, S. Hasegawa, S. Matsumoto [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2014. – Vol. 57, № 6. – P. 679-686.
39. Mehdi K. Colectomy in Patients with Asymptomatic and Unresectable Stage IV Colon Cancer (CLIMAT) in 2014. – Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363049>.
40. Michel, P. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? / P. Michel, I. Roque, F. Di Fiore [et al.] // *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. – 2004. – Vol. 28, № 5. – P. 434-437.

41. Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff [et al.] // PLoS Medicine. – 2009. – Vol. 6, № 7. – P. e1000097.
42. Moritani, K. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study) / K. Moritani, Y. Kanemitsu, D. Shida [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 50, № 1. – P. 89-93.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): colon cancer. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): rectal cancer. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
45. Niitsu, H. Up-front systemic chemotherapy is a feasible option compared to primary tumor resection followed by chemotherapy for colorectal cancer with unresectable synchronous metastases / H. Niitsu, T. Hinoi, M. Shimomura [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 162.
46. Park, E.J. The Role of Primary Tumor Resection in Colorectal Cancer Patients with Asymptomatic, Synchronous, Unresectable Metastasis: A Multicenter Randomized Controlled Trial / E.J. Park, J.-H. Baek, G.-S. Choi [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 2306.
47. Peeters, C.F.J.M. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: A shift in the balance between apoptosis and proliferation / C.F.J.M. Peeters, R.M.W. De Waal, T. Wobbes [et al.] // International Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 119, № 6. – P. 1249-1253.
48. Qiu, M. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study / M. Qiu, J. Hu, D. Yang [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 36. – P. 38658-38666.
49. Rahbari, N.N. Randomized clinical trial on resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and

synchronous unresectable metastases. / N.N. Rahbari, S. Biondo, M. Feißt [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 17. – P. LBA3507-LBA3507.

50. Rahbari, N.N. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS – a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555) / N.N. Rahbari, F. Lordick, C. Fink [et al.] // *BMC Cancer*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 142.

51. Riva, J.J. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians / J.J. Riva, K.M.P. Malik, S.J. Burnie [et al.] // *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. – 2012. – Vol. 56, № 3. – P. 167-171.

52. Ruo, L. Elective Bowel Resection for Incurable Stage IV Colorectal Cancer: Prognostic Variables for Asymptomatic Patients / L. Ruo, C. Gougoutas, P.B. Paty [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – Vol. 196, № 5. – P. 722-728.

53. Scheer, M.G.W. Increased Metabolic Activity of Indolent Liver Metastases After Resection of a Primary Colorectal Tumor / M.G.W. Scheer, T.H. Stollman, W.V. Vogel [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol. 49, № 6. – P. 887-891.

54. Scoggins, C.R. Nonoperative Management of Primary Colorectal Cancer in Patients with Stage IV Disease / C.R. Scoggins, I.M. Meszoely, C.D. Blanke [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 6, № 7. – P. 651-657.

55. Seo, G.J. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer / G.J. Seo, J.W. Park, S.B. Yoo [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 102, № 1. – P. 94-99.

56. Shu, Y. Asymptomatic Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Shu, L. Xu, W. Yang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 836404.

57. Siegel, R. Colorectal cancer statistics, 2014 / R. Siegel, C. DeSantis, A. Jemal // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 104-117.

58. Simillis, C. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Simillis,

E. Kalakouti, T. Afxentiou [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 43, № 7. – P. 1829-1840.

59. Sterne, J.A. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions / J.A. Sterne, M.A. Hernán, B.C. Reeves [et al.] // *BMJ*. – 2016. – Vol. 355. – P. i4919.

60. Sterpetti, A.V. National statistics about resection of the primary tumor in asymptomatic patients with Stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. Need for improvement in data collection. A systematic review with meta-analysis / A.V. Sterpetti, U. Costi, G. D'Ermo // *Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 33. – P. 11-18.

61. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.

62. T'Lam-Boer, J. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer – a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) / J. T'Lam – Boer, L. Mol, C. Verhoef [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 741.

63. T'Lam-Boer, J. Palliative resection of the primary tumor is associated with improved overall survival in incurable stage IV colorectal cancer: A nationwide population-based propensity-score adjusted study in the Netherlands / J. T'Lam-Boer, L.G. Van Der Geest, C. Verhoef [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 139, № 9. – P. 2082-2094.

64. Tarantino, I. Prognostic Relevance of Palliative Primary Tumor Removal in 37,793 Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Population-based, Propensity Score-adjusted Trend Analysis / I. Tarantino, R. Warschkow, M. Worni [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2015. – Vol. 262, № 1. – P. 112-120.

65. Urvay, S. The role of primary tumor resection in patients with stage IV colorectal cancer with unresectable metastases / S. Urvay, T. Eren, B. Civelek [et al.] //

Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 939-944.

66. Van Cutsem, E. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer / E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 1386-1422.

67. Wan, X. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range / X. Wan, W. Wang, J. Liu, T. Tong // *BMC Medical Research Methodology*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 135.

68. Wang, Z. Primary Tumour Resection Could Improve the Survival of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients Receiving Bevacizumab-Containing Chemotherapy / Z. Wang, L. Liang, Y. Yu [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2016. – Vol. 39, № 3. – P. 1239-1246.

69. Watanabe, A. Influence of primary tumor resection on survival in asymptomatic patients with incurable stage IV colorectal cancer / A. Watanabe, K. Yamazaki, Y. Kinugasa [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 1037-1042.

70. Wells, G.A. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses / G.A. Wells, B. Shea, D. O'Connell [et al.] // OHRI. – Режим доступа: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

71. World Health Organization // Global cancer observatory. – 2023. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10-Anus-fact-sheet.pdf>.

72. Xu, Z. Treatments for Stage IV Colon Cancer and Overall Survival / Z. Xu, A.Z. Becerra, F.J. Fleming [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2019. – Vol. 242. – P. 47-54.

73. Yun, J.-A. The Role of Palliative Resection for Asymptomatic Primary Tumor in Patients with Unresectable Stage IV Colorectal Cancer / J.-A. Yun, J.W. Huh, Y.A. Park [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2014. – Vol. 57, № 9. – P. 1049-1058.