



Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога

В.А. Алиев, З.З. Мамедли, Ю.А. Барсуков, З.А. Дудаев, П.А. Тихонов, Д.В. Подлужный, С.Г. Гайдаров
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
 Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В статье обсуждается эволюция развития лечебных подходов при первично-метастатическом колоректальном раке, роль хирургического метода на разных этапах комбинированного и комплексного лечения, в том числе и стратегии «сначала печень». На основании данных крупных метаанализов последних 5 лет анализируются возможности проведения периоперационной и неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком ободочной и прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами в печени, приведены современные данные о возможности использования лучевой терапии на первичную опухоль при данной патологии, а также риски и преимущества такого подхода, приводятся данные клинических исследований.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, метастатический колоректальный рак, неoadъювантная химиотерапия, периоперационная химиотерапия, стратегия «сначала печень», химиолучевая терапия, синхронные метастазы, «сначала печень»

Для цитирования: Алиев В.А., Мамедли З.З., Барсуков Ю.А. и др. Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга-онколога. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):42–59. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59.

Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view

V.A. Aliev, Z.Z. Mamedli, Yu.A. Barsukov, Z.A. Dudaev, P.A. Tikhonov, D.V. Podluzhnyy, S.G. Gaydarov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Vyacheslav Afandievich Aliev afandi@inbox.ru

This article explores evolution of treatment options in colorectal cancer with synchronous metastatic disease, role of surgical approach on different stages of combined-modality therapy, including “liver first” strategy. Prospects of perioperative and neoadjuvant polychemotherapy in patients with colorectal cancer with synchronous distant metastases to liver, data on possibility of using radiation therapy in treatment of primary tumor and liver metastases, as well as risks and benefits of this approach and available clinical research data are analyzed.

Key words: colon cancer, rectal cancer, metastatic colorectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy, “liver first” strategy, chemoradiation therapy, synchronous metastases, «liver first»

For citation: Aliev V.A., Mamedli Z.Z., Barsukov Yu.A. et al. Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons' point of view. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(1): 42–59. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59.

Наиболее часто отдаленные метастазы колоректального рака локализуются в печени и в дальнейшем доминируют в клинической картине, а также являются первичным определяющим фактором выживаемости больных. При отсутствии специфического лечения средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением печени варьирует от 7 до 12 мес

с момента установления диагноза. От 15 до 25 % больных колоректальным раком при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют метастазы в печени [1].

Оценивая прогноз болезни, выделяют ряд факторов, влияющих на продолжительность жизни: стадия первичной опухоли, количество печеночных метастазов,

временной интервал между удалением первичной опухоли и появлением метастазов, количество метастатических узлов, типы резекций, расстояние от края резекции до опухоли, объем метастатического поражения печени и т. д. Немаловажным фактором, определяющим прогноз лечения, является категория R (residual tumor), которая соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения так называемой циторедуктивной операции (R1 – микроскопическое определение остаточной опухоли; R2a – макроскопически локально определяется остаточная опухоль; R2b – макроскопически в отдаленных органах определяется остаточная опухоль; R2c – макроскопически определяется остаточная опухоль с обеих сторон). Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением печени без специфического лечения – менее 1 года, а при синхронном метастазировании – 4,5 мес с момента установления диагноза. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли (R2) 5-летняя выживаемость составляет 0–5 % [2].

Доказано, что если отдаленные метастазы ограничены печенью, ее резекция является единственным потенциально лечебным методом. До настоящего времени нет общепринятой хирургической тактики лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени.

В последнее время отмечается существенный прогресс в лечении метастатического колоректального рака, а именно: развитие фундаментальной онкологии (определение потенциальных мишеней), появление новых препаратов (новых схем) и бурное развитие лекарственной терапии, и самое важное, на наш взгляд, – выделение прогностических групп для мультидисциплинарного лечения. Современное лечение больных раком прямой и ободочной кишки с метастазами в печени базируется на внедрении новейших высокочувствительных лекарственных препаратов, использовании современных лучевых установок и прогрессе хирургических технологий, внедрении более агрессивного хирургического подхода и подразумевает всесторонний анализ особенностей заболевания и выбор тактики лечения с участием мультидисциплинарной команды специалистов [3–6]. В связи с этим классификация рака ободочной и прямой кишки по международной TNM-системе (Tumor, Nodules, Metastases) Union for International Cancer Control (UICC) претерпела ряд эволюционных изменений, связанных с определением групп благоприятного прогноза. Так, по системе TNM (7-е издание, 2009 г.) категория M1a означала наличие отдаленных метастазов в 1 органе, M1b – наличие отдаленных метастазов более чем в 1 органе или по брюшине. В 8-м же издании TNM (2017 г.) приводится следующая интерпретация поражения метастазами отдаленных органов: M1a – наличие отдаленных метастазов в 1 органе, M1b – наличие отдаленных метастазов в 2 органах, M1c – наличие только метаста-

зов по брюшине или также в других органах и структурах. Известно, что прогноз у больных с синхронными метастазами печени хуже, чем у больных с отсроченным появлением метастазов в печени после удаления первичной опухоли, однако на сегодняшний день имеются данные об отсутствии различий в общей выживаемости (ОВ) вне зависимости от времени метастазирования [7].

Кроме того, разработка техники проведения оперативных вмешательств наряду с повышением качества анестезиологического и реанимационного пособия позволила значительно улучшить непосредственные результаты лечения. А за счет развития новых хирургических технологий отмечается и расширение показаний к агрессивному хирургическому лечению и выполнению мультиорганных резекций. Однако в мировой литературе споры по поводу выбора тактики лечения продолжаются, и нет четкого понимания касательно того, с чего начинать лечение. Если на сегодняшний день, по данным литературы, выбор тактики лечения больных раком ободочной кишки с синхронными отдаленными метастазами наиболее понятен, то при локализации опухоли в прямой кишке единых стандартов нет.

Актуальными являются 3 принципиально различных подхода к лечению пациентов с колоректальным раком с синхронными метастазами в печени: 1) «классический», или отсроченный, когда удаляется первичная опухоль, после чего следует резекция печени; 2) симультанные операции; 3) «сначала печень» (“liver first”), где последовательность операций противоположна таковой при «классическом» подходе. Следует отметить, что во всех 3 подходах есть различные вариации назначения неоадьювантной, периоперационной и адьювантной химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов, резектабельности печени, мутационного статуса, возраста пациента. Таким образом, хотелось сконцентрировать внимание именно на хирургическом аспекте данных подходов и определиться с показаниями для выбора той или иной хирургической стратегии.

На сегодняшний день при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами возможно проводить интенсивную химиотерапию и лучевую терапию на первичный очаг, что позволит обосновать хирургическое лечение на печени в период ожидания реализации лучевого лечения. Продление жизни и улучшение ее качества с использованием стратегии «сначала печень» у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной задачей.

Несмотря на успехи современной онкологии, хирургический метод остается основным в лечении злокачественных новообразований желудочно-кишечного

тракта. Но даже при выполнении резекций в объеме R0 возможно прогрессирование рака после радикального лечения. С другой стороны, ряд исследователей предполагают, что риск диссеминации заболевания значительно повышается интраоперационно за счет активного синтеза различных факторов роста и цитокинов в ответ на хирургическую агрессию [8–10], а также под воздействием механических факторов [11]. Не исключено также наличие микрометастатических очагов в тканях, не удаляемых при выполнении стандартных оперативных вмешательств [12].

Таким образом, отбор, систематизация и анализ данных иностранной и отечественной литературы, опыта зарубежных клиник и больших мультицентровых исследований позволят выделить контингент больных, подлежащих противоопухолевому лечению на основе персонализированного подхода, и оценить целесообразность того или иного подхода и вида лечения пациентов с первично метастатическим колоректальным раком. Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, прежде считавшихся подлежащими лишь симптоматической терапии, — актуальная задача современной клинической онкологии.

Эволюция лечебных подходов (исторические данные)

В конце прошлого века хирургические вмешательства при раке толстой кишки с отдаленными метастазами выполнялись лишь по жизненным показаниям, носили симптоматический характер и, как правило, заключались в формировании разгрузочной колостомы или обходного межкишечного анастомоза [13, 14]. В результате многолетних усилий к концу прошлого столетия сложилась весьма стойкая система взглядов на хирургическое лечение больных раком прямой и ободочной кишки, утвердились принципиальные позиции, позволяющие рекомендовать рациональные операции при этом заболевании. Однако предложенные показания и противопоказания ограничивали число пациентов, так как при первичном обследовании выявлялась большая группа больных, у которых обнаруживались отдаленные метастазы. Они подлежали либо отказу в лечении, либо формированию колостомы в связи с развитием кишечной непроходимости. В литературе стали появляться сообщения о паллиативных резекциях толстой кишки. Общепринятая стратегия в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени не определена окончательно и сегодня. Тем не менее большинство исследователей считают, что достичь хороших результатов можно лишь при лечении, направленном как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги. Развитие осложнений, связанных с первичной опухолью (острая кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация, свищи), диктует необходимость

экстренного оперативного лечения. Основная цель операций — спасение жизни больного и, при резектабельной первичной опухоли и отсутствии соматических противопоказаний, удаление новообразования. Дальнейшая тактика ведения больного зависит от операбельности метастатических очагов. R. Adam всегда акцентировал внимание на том, что предпочтение нужно отдавать хирургическому методу с последующей химиотерапией [15].

В начале этого столетия отношение к больным с метастатическим колоректальным раком претерпело значительные изменения. При этом подходы российской и западной школ к лечению принципиально различаются. В странах Европы и США онкологи считают проведение химиотерапии более эффективным методом продления жизни у этой категории больных, а паллиативные хирургические вмешательства — малорезультативными и лишь откладывающими сроки начала лекарственного лечения. Предпочтительность такой тактики зарубежные исследователи мотивируют также сравнительной редкостью грозных осложнений (обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение), возникающих не более чем у 20 % пациентов [16–18]. Использование эндоскопических методов позволяет достичь успеха в ликвидации кишечной непроходимости или кровотечения. Кишечная непроходимость, вызванная опухолью, может быть успешно ликвидирована стентами, поставленными эндоскопически и эффективными в 90 % случаев [19]. Точно так же эндоскопические аблационные методы лечения могут быть полезны в контроле непроходимости и геморрагических симптомов. Они могут включать эндоскопическую лазерную терапию, такую как Nd:YAG (неодимовый гранат алюминия итрия) лазер, лечение холодом, трансанальную резекцию или фотодинамическую терапию [20]. Так, терапия лазером Nd:YAG может обеспечить эффективную паллиативную процедуру почти в 90 % случаев рака ободочной и прямой кишки с показателями осложнений менее чем 10 % [21].

В первом десятилетии XXI века позиция по удалению первичной опухоли 1-м этапом нашла свое применение среди большинства общих хирургов, а не онкологов и химиотерапевтов, и совпала с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, целью которого является выполнение циторедуктивных операций с последующим воздействием на метастатические очаги, что, к сожалению, и до сих пор поддерживается нашими коллегами в некоторых регионах России. Успехи химиотерапии (новые лекарственные препараты и схемы лечения) позволяют надеяться на возможность успешного воздействия и на неудаленные очаги опухоли. Еще в 2011 г. в работе M. Karoui было показано, что удаление первичного очага улучшает качество жизни больных, избавляя от болевого синдрома, является профилактикой различных

осложнений, делает последующую химиотерапию более направленной. Так, было показано, что в группе пациентов с раком толстой кишки с неоперабельными синхронными отдаленными метастазами удаление первичного очага с последующей химиотерапией приводило к более длительному выживанию по сравнению с группой больных, которым проводилась только химиотерапия [22]. В работе L. Ruo также продемонстрированы преимущества в ОВ при удалении первичного очага при его бессимптомном течении по сравнению с проведением только лекарственного лечения [23]. В то же время имеются сведения, что при сравнении групп с запущенным колоректальным раком при использовании современной химиотерапии и резекции кишки с последующей химиотерапией не было никаких существенных различий между этими 2 группами с точки зрения дальнейших осложнений опухолевого процесса [24].

Далее в начале XXI века появился и стал популярным термин «циторедуктивные операции», который пришел к хирургам-колопроктологам из онкогинекологии, когда российский ученый Я. В. Бохман в 1993 г. показал, что после удаления первичной опухоли и последующего лечения оставшихся метастазов противоопухолевыми препаратами удается достичь значительного увеличения выживаемости [25]. Связано это с тем, что число осложнений и летальность после обширных операций удалось свести к минимуму, а также с появлением новых, более эффективных схем лекарственного лечения. Циторедуктивные операции заключаются в резекции первичного или рецидивного опухолевого очага и одновременном полном или частичном удалении отдаленных метастазов. Так, Н. Н. Симонов (2002) разделил циторедукцию на 4 вида [26]:

- 1) 100 % визуальная опухолевая редукция: путем типичной или комбинированной операции удаляются первичный опухолевый очаг и все отдаленные метастазы;
- 2) частичная опухолевая циторедукция: удаляется первичный опухолевый очаг и проводится частичное удаление отдаленных метастазов;
- 3) частичная опухолевая циторедукция: резецируется первичный опухолевый очаг, метастазы не удаляются;
- 4) удаление отдаленных метастазов в различные сроки после ранее выполненной радикальной или циторедуктивной операции.

Разбираемая проблема стала настолько актуальна, что явилась предметом дискуссий на страницах научных журналов. Еще в 2002 г. М. В. Гринев и Ф. Х. Абдусаматов в статье «Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака IV стадии» высказали мнение, что циторедуктивные операции включают обязательное удаление первичной опухоли или основной ее массы с синхронным или метакронным удалением отдаленных метастазов. Главной целью

при этом является не абластичность удаления отдаленных метастазов, а максимально возможная степень уменьшения объема опухоли в организме, несмотря на диссеминацию опухолевого процесса. Смысл подобных вмешательств состоит в значительно большей эффективности подавления оставшегося минимального солитарного макроскопического объема опухолевой ткани и/или генерализованного микроскопического пула опухолевых клеток в ходе послеоперационной химиоиммунотерапии. В своей статье М. В. Гринев и Ф. Х. Абдусаматов приводят обоснование циторедуктивной терапии, включающее следующие положения:

- 1) уменьшение опухолевой массы увеличивает чувствительность оставшейся опухоли к химиотерапии и радиационной терапии за счет:
 - увеличения пропорции пролиферирующих опухолевых клеток;
 - улучшения клеточного распределения кислорода и питательных веществ внутри оставшейся опухоли;
 - уменьшения вероятности развития резистентных клонов;
 - уменьшения числа химиотерапевтических циклов, необходимых для иррадиации опухоли;
- 2) уменьшение опухолевой антигенемии приводит к уменьшению активности Т-супрессоров и активизации иммунного ответа;
- 3) уменьшение иммуносупрессивных факторов, вырабатываемых опухолевыми клетками, приводит к деблокированию иммунной системы;
- 4) это позволяет иммунной системе «легче справиться» с оставшейся опухолевой массой [27, 28].

В 2006 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России была проведена работа по изучению оценки эффективности удаления первичного очага. По результатам исследования данных 230 пациентов показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций, заключающихся в удалении первичного очага, даже у больных с множественными метастазами в печени и/или других органах. Выполнение таких оперативных вмешательств увеличило показатель 2-летней выживаемости по сравнению с симптоматическими (дренирующими) операциями в 3,9 раза. Однако необходимо отметить, что частота осложненных форм со стороны первичной опухоли не превышала 15 %, возможность выполнения циторедуктивной (не симптоматической) операции коррелировала с глубиной опухолевой инвазии первичной опухоли [29, 30].

Исторически сложилось так, что в большинстве исследований для уменьшения операционного риска рекомендуют 1-м этапом удаление первичного очага, а выполнение резекции печени через 2–3 мес. К сожалению, все исследования ретроспективные и нерандомизированные [31–33].

Выбор тактики лечения больных раком толстой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли, числа отдаленных метастазов и количества пораженных других органов должен быть различным. Вопрос о выборе последовательности лечебных мероприятий (начинать ли с циторедуктивной операции или ей должно предшествовать лекарственное лечение), определение метода воздействия на метастатически пораженный орган, тактика в отношении первичной опухоли при раке прямой или ободочной кишке (лучевая либо химиолучевая терапия), выбор лекарственных препаратов, их комбинации и сроках лечения остаются неизученными.

Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается всеми школами онкохирургов после публикации первых успешных результатов такого метода лечения [34–36]. При множественных метастазах вопрос о том, кому из пациентов и когда целесообразно выполнять циторедуктивную операцию (последовательность хирургического и лекарственного этапа), требует анализа и обоснования, но степень риска оперативного вмешательства не должна быть выше, чем при радикальной операции такого же объема. Но даже в тех случаях, когда в силу распространенности процесса полное удаление метастатических очагов выполнить нельзя, возможно деструктивное воздействие на них (термоабляция и криодействие). Новые технологии позволили улучшить результаты хирургического лечения больных метастатическим колоректальным раком, смертность при котором снизилась до уровня 5 %. Хирургический метод лечения метастатического поражения печени очень бурно развивается в последние 10–15 лет. Доказано, что выполнение полных циторедуктивных вмешательств в объеме R0-резекций увеличивает ОВ больных метастатическим колоректальным раком. По данным различных метаанализов, на сегодняшний день частота успешных резекций метастазов в печени достигает 20–42 %, а частота 5-летней ОВ у пациентов с удаленными метастазами в печени – 26–58 % [37–41].

К сожалению, после возникновения метастазов в печени они быстро появляются и в других органах и нередко служат причиной смерти даже при отсутствии рецидива в печени. Существует ряд доказанных факторов риска ранней диссеминации колоректального рака: лимфоваскулярная инвазия, низкая дифференцировка опухоли, высокий исходный уровень раково-эмбрионального антигена, депозиты опухоли, формирование микроотсевов по линии роста опухоли. Последнее является морфологическим критерием эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток и, по сути, определяет злокачественный потенциал клеток [42], в связи с чем было оценено UICC как дополнительный фактор прогноза колоректального рака.

Все эти факторы могут служить хорошим обоснованием необходимости проведения активной неоадьювантной терапии. Раннее начало системного лечения убедительно обосновано у больных с высоким риском развития метастатического заболевания. К очевидным преимуществам концепции неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) можно отнести возможность раннего начала системного лечения с полноценными дозами препаратов, потенциальное воздействие на метастатические очаги не только на системном уровне, но и на локальном, а также исходное выделение прогностических групп в зависимости от ответа на терапию. С другой стороны, нельзя исключить резистентность опухоли к проводимому лечению, риски, связанные с отсрочкой операции, у исходно резектабельных пациентов, а для рака прямой кишки – отсутствие убедительных данных об эффективности локорегионарного контроля без лучевой терапии [43]. Предоперационное лечение может способствовать девитализации опухоли за счет гибели фракции активно делящихся клеток, а раннее начало химиотерапии способствует более эффективному воздействию на метастазы и микрометастатические очаги, которые не определяются современными методами визуализации. Главная идея, стоящая за использованием НАХТ, заключается в том, чтобы заранее начать лечение метастатической болезни, уменьшить число рецидивов после оперативного лечения, оценить биологию опухоли, осуществлять лучший подбор тактики лечения [44–46].

В настоящее время роль использования предоперационной химиотерапии у пациентов с резектабельными метастазами остается спорной, и показания четко не определены. Так, в работе В. Nordlinger и соавт. (исследование EORTC 40983) продемонстрировано, что при использовании неоадьювантной терапии имеет место достоверное увеличение 3-летней безрецидивной выживаемости (39 % против 29,9 %; $p = 0,035$), однако не отмечено преимуществ НАХТ по показателю 5-летней ОВ (57,3 % против 54,4 %; $p = 0,35$). Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании, уже рандомизированном, у больных с локализацией опухоли в прямой кишке намечена тенденция к увеличению ОВ. Есть и недостатки данной работы, такие как включение в анализ пациентов с метастатическим поражением, а ведь известно, что у пациентов с синхронным поражением печени биология опухоли более агрессивная [47, 48]. По данным различных авторов, полихимиотерапия вместе с таргетными препаратами значительно увеличивает показатели ОВ в плане комплексного лечения, а у 23 % пациентов, исходно неоперабельных по печени, которые стали резектабельными после проведения лекарственного лечения, удается выполнить радикальные вмешательства [49].

В 2015 г. в журнале *Surgeon* была опубликована статья G. Nigri и соавт., которые провели систематический

поиск литературы для выявления всех исследований, опубликованных с января 2003 г. по январь 2014 г. включительно, в отношении пациентов с исходно резектабельными метастазами колоректального рака в печени. Данные были проанализированы для получения информации о показаниях, типах операции, неoadьювантной и адьювантной терапии, периоперационных результатах и выживаемости. Были изучены результаты 14 ретроспективных исследований, опубликованных в период с 2003 по 2014 г., удовлетворявших критериям включения и включивших 1607 пациентов, перенесших предоперационную химиотерапию и резекцию печени (группа НАХТ), и 1785 пациентов, перенесших гепатэктомию с послеоперационной химиотерапией или без нее (хирургическая группа). Послеоперационная летальность варьировала от 0 до 5 % в группе НАХТ и от 0 до 4 % в группе без нее, а частота осложнений — от 7 до 63 % в обеих группах. Принятые протоколы предоперационной химиотерапии были весьма неоднородны, 5-летняя ОВ была выше в группе НАХТ, чем в группе без нее (38,9–74,0 % против от 20,7–56,0 %), без существенных различий в 7 исследованиях из 8. Этот метаанализ показывает отсутствие в литературе четких данных о роли НАХТ в лечении резектабельных метастазов колоректального рака [50].

В 2015 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России были подведены итоги анализа результатов лечения 896 больных раком ободочной и прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами за период с 1999 по 2014 г. включительно. Локализация первичной опухоли в ободочной кишке диагностирована у 455 пациентов, у 394 — в прямой кишке. Изучалась роль применения предоперационной химио- и химиолучевой терапии. В 1-ю группу включены больные раком ободочной/прямой кишки, которым выполняли только хирургические вмешательства (без химиотерапии — исторический контроль, $n = 374$), у 17 (5,4 %) из которых — в объеме R0-резекции. Во 2-ю группу включены пациенты ($n = 331$), которым после операций проводилась лекарственная терапия, у 26 (8,6 %) из них выполнены операции в объеме R0. В 3-ю группу (комплексное лечение) включены пациенты ($n = 99$), которым на 1-м этапе проводилась предоперационная химиотерапия либо химиолучевая терапия; у 37 (39 %) из них в последующем выполнена R0-резекция. Анализ результатов комплексного лечения проведен в рамках проспективного нерандомизированного одноцентрового исследования больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. В работе продемонстрировано достоверное увеличение ОВ и медианы выживаемости до 41 мес (2- и 5-летняя ОВ составила 75,1 и 36,5 % против 40,9 и 18,6 %, и 32,1 и 13,0 % в группе только хирургии; $p < 0,05$). Выполнение операций R0 с предоперационной терапией

при раке прямой кишки позволило значительно увеличить показатель ОВ (2-летняя ОВ — 91 %, 3-летняя — 82 %, 4-летняя — 65 %; медиана выживаемости — 43,7 мес). У больных с локализацией первичной опухоли в ободочной кишке отмечена тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения: значения ОВ выше, но различия не носили достоверного характера (однолетняя ОВ — 84,6 % против 60 % при хирургическом лечении), медиана выживаемости не достигнута. На наш взгляд, необходимо продолжать набор пациентов для получения достоверной информации. НАХТ рака ободочной кишки представляет особый интерес, поскольку при данной локализации заболевания метод может рассматриваться как дополняющий уже имеющийся стандарт. Риски связаны с отсрочкой хирургического лечения и возможностью развития осложнений, в частности кишечной непроходимости, в процессе химиотерапии [51–53].

Японскими учеными S. Nagayama и соавт. (2017) было проведено проспективное мультиинституциональное исследование II фазы (NCT00594529) для оценки целесообразности и эффективности предоперационной химиотерапии резектабельного колоректального рака с метастазами в печени, продемонстрирована целесообразность резекции печени в сочетании с предоперационной терапией mFOLFOX6 у пациентов с исходно резектабельными метастазами. Первичной конечной точкой была скорость макроскопической лечебной резекции, пациенты должны были получить 6 циклов терапии mFOLFOX6 перед операцией на печени. В исследование включено 30 пациентов, резекция была выполнена у 89,3 %, летальность и тяжелые осложнения (\geq III степени) составили 0 и 11 % соответственно. Трехлетняя ОВ и выживаемость без прогрессирования составили 81,9 и 47,4 % соответственно [54].

В 2019 г. J. T. Wiseman и соавт. изучали роль НАХТ в лечении метастазов колоректального рака в печени, авторы стремились выяснить, способствует ли системная НАХТ клинически значимому увеличению частоты послеоперационных осложнений и смертности, используя популяционную когорту. За период с 2014 по 2016 г. были опрошены 2832 пациента с метастазами колоректального рака в печени, перенесшие резекцию печени. Пациенты были стратифицированы по получению НАХТ: 1416 (50 %) — с использованием сопоставления баллов склонности и 1416 (50 %) больных, которые НАХТ до гепатэктомии не получали. Авторы сделали выводы о том, что в этом популяционном когортном исследовании применение системной НАХТ не было связано с более высокой частотой 30-дневных послеоперационных осложнений (34 % против 33 %), постгепатэктомической печеночной недостаточности (5 % против 5 %), включая частоту билиарных свищей (6 % против 5 %) или летальность (0,8 % против 0,7 %) [55].

Последовательность хирургических вмешательств (этапность)

Выполнение хирургических вмешательств в объеме R0 оправдано, однако необходимо помнить, что при их выполнении (симультанно или поэтапно) важным является выбор объема хирургического вмешательства как на толстой кишке, так и на печени, при этом риск данного вида вмешательства не должен превышать риск возможных осложнений и летальности. Несомненно, что симультанные операции при синхронных метастазах в печени в последнее время стали выполняться чаще. Тем не менее до настоящего времени неоднозначна сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций. Остро стоит вопрос симультанной обширной резекции печени. Нет единого мнения по поводу факторов прогноза, определяющих выживаемость пациентов. Все это послужило поводом к более углубленному изучению вопросов,

связанных с лечением этого контингента больных. В таблице представлены наиболее распространенные и адаптированные на сегодняшний день варианты прогностических шкал, определяющих общую и безрецидивную выживаемость, которые применимы при лечении метастатического рака толстой кишки [56].

Самым оптимальным вариантом является симультанная операция, так как она сопровождается благоприятным исходом, уменьшением периода госпитализации и стоимости самой операции. Сегодня мнения хирургов разделились: есть и сторонники одномоментных операций, которые считают, что одномоментное удаление распространенных опухолей увеличивает долю радикальных операций и позволяет провести непрерывное адъювантное лекарственное лечение, а также улучшает эмоционально-психологический статус пациента и сокращает срок пребывания пациента в стационаре. Многие авторы для уменьшения операционного риска рекомендуют разделить хирургическое

Прогностические шкалы, определяющие общую и безрецидивную выживаемость, применяющиеся при лечении метастатического рака толстой кишки

Prognostic scales used to predict overall and relapse-free survival in patients with metastatic colon cancer

| Автор Author | Критерий (по 1 баллу за каждый) Criteria (1 point for each) | Группы риска Risk groups |
|--------------------------|---|---|
| Nordlinger (БВ) (RFS) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст >60 лет Age >60 years 2. >pT3 3. pN+ 4. Безрецидивный период <24 мес Relapse-free period <24 months 5. Число метастазов >3 Number of metastases >3 6. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm | <p>Низкий риск: 0–2 балла. Low risk: score 0–2.</p> <p>Промежуточный риск: 3–4 балла. Intermediate risk: score 3–4.</p> <p>Высокий риск: 5–6 баллов High risk: score 5–6</p> |
| Fong (БВ) (RFS) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Безрецидивный период <12 мес Relapse-free period <12 months 2. Число метастазов >1 Number of metastases >1 3. Уровень раково-эмбрионального антигена до операции >200 нг/мл Level of carcinoembryonic antigen >200 ng/mL 4. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm 5. pN+ | <p>Низкий риск: 0–2 балла. Low risk: score 0–2.</p> <p>Высокий риск: 3–5 баллов High risk: score 3–5</p> |
| Копорке (БВ) (RFS) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Число метастазов >4 Number of metastases >4 2. Уровень раково-эмбрионального антигена >200 нг/мл Level of carcinoembryonic antigen >200 ng/mL 3. Синхронные метастазы Synchronous metastases | <p>Низкий риск: 0 баллов. Low risk: score 0.</p> <p>Промежуточный риск: 1 балл. Intermediate risk: score 1.</p> <p>Высокий риск: >2 баллов High risk: score >2</p> |
| Nagashima (ОВ) (OS) | <ol style="list-style-type: none"> 1. >pT3 2. pN+ 3. Число метастазов >2 Number of metastases >2 4. Размер наиболее крупного метастаза >5 см The largest metastasis >5 cm 5. Резектабельные внепеченочные метастазы Resectable extrahepatic metastases | <p>Низкий риск: 0–1 балл. Low risk: score 0–1.</p> <p>Промежуточный риск: 2–3 балла. Intermediate risk: score 2–3.</p> <p>Высокий риск: >4 баллов High risk: score >4</p> |

Примечание. БВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

Note. RFS – relapse-free survival; OS – overall survival.

лечение по поводу колоректального рака с синхронными метастазами в печени на 2 этапа, считая, что это удел специализированных центров, и при выполнении одномоментных операций нет отбора больных с низким злокачественным потенциалом после операций, отсутствует реализация системной противоопухолевой терапии [57–59].

Остро стоит вопрос о возможности одновременно удаления первичной опухоли и обширной резекции печени. Существует мнение, что если предстоит операция на печени в объеме экономной резекции типа сегмент- или бисегментэктомии, возможно выполнение симультанной операции, а если же необходима обширная резекция печени, операцию следует разделить на 2 этапа [60]. S.K. Reddy и соавт. выявили невысокую послеоперационную летальность (1,4 %) при одномоментных операциях на первичной опухоли и печени, которая иногда достигала 8,3 % при необходимости одномоментной обширной резекции печени [61], а по данным К. Tanaka и соавт., одномоментная резекция печени возможна только в пределах 1 печеночной секции [62]. В большинстве исследований при сравнении отдаленных результатов после симультанных и последовательных операций у больных с синхронными метастазами колоректального рака в печени достоверных различий не выявлено. Так, по данным J.C. Weber и соавт., однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 94 и 92 %, 5-летняя – 21 и 22 % соответственно. Данное утверждение подтверждают и результаты, полученные O. Turrini и соавт.: однолетняя выживаемость после симультанных и последовательных операций составила 93 и 91 %, 3-летняя – 57 и 59 %, 5-летняя – 25 и 32 % соответственно [63–65].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Ю.И. Патютко и соавт. в 2011 г. проведено исследование по изучению сравнительной эффективности выполнения симультанных или последовательных операций. В ретроспективном нерандомизированном исследовании проанализированы данные 223 пациентов, 79 из них выполнены одномоментные операции, 154 – поэтапные. Пациентам одновременно с удалением первичной опухоли выполняли не только обширные и расширенные резекции печени, но и комбинированные операции на печени. Количество послеоперационных осложнений и летальность после таких операций были выше в сравнении с экономными резекциями печени, но без достоверной разницы. Эти показатели коррелируют с непосредственными результатами последовательных операций на печени. В исследовании также не выявлено различий в выживаемости пациентов в зависимости от характера операции ($p = 0,1$). Так, 3- и 5-летняя ОВ после симультанных и последовательных операций составила 48 % против 55 % и 35 % против 38 % соответственно [66].

Но есть и некоторые ограничения по возрасту, локализации и стадии первичной опухоли, объему оперативных вмешательств на печени, препятствующие проведению симультанной операции у пациентов старческого возраста и больных с местно-распространенной формой колоректального рака [67].

R. J. de Naas и соавт. в своем исследовании проанализировали данные 228 пациентов, госпитализированных для проведения резекции печени по поводу рака прямой кишки с синхронными метастазами в печени, из них 55 (24,1 %) пациентов подверглись симультанной резекции первичной опухоли и 173 (75,9 %) – резекции печени 2-м этапом. Было установлено, что использование симультанного подхода приводит к более частому возникновению местного рецидива через 3 года после операции (85 % против 63,6 %; $p = 0,002$) [68]. По данным R. Martin и соавт., которые оценили непосредственные результаты лечения 230 операбельных больных с синхронным метастатическим колоректальным раком с метастазами в печени, в группе симультанно прооперированных пациентов осложнения возникли у 56 % пациентов против 55 % больных при выполнении двухэтапных операций [69], при этом авторы не рекомендовали выполнение симультанных операций при локализации первичной опухоли в нисходящей ободочной и прямой кишке, а также при распространенном метастатическом поражении печени. J. Bolton и G.M. Fuhrman выявили 12 % послеоперационную летальность при симультанных операциях и 4 % – при последовательных [70]. Таким образом, они рекомендуют резекцию печени проводить через 1,5–3,0 мес после операции на кишке, что, по их мнению, уменьшает количество послеоперационных осложнений и летальность. С другой стороны, появились работы, в которых показано, что выполнение симультанных операций не ухудшает непосредственные результаты лечения [71, 72].

В последние 5–6 лет все чаще встречаются работы, посвященные выбору лечебного подхода при метастатическом колоректальном раке в пользу применения стратегии «сначала печень». В мировой литературе все шире обсуждается правильная последовательность алгоритма лечения пациентов с местно-распространенным колоректальным раком с метастазами в печень, особенно при локализации опухоли в прямой кишке. Руководствуясь теорией о том, что самой частой причиной смерти у пациентов с метастазами рака прямой кишки в печени является именно очаг в печени, а не первичная опухоль, G. Mentha и соавт. обосновывают тактику «сначала печень» с проведением НАХТ, сопровождающейся последующей резекцией печени, а уже 2-м этапом – удалением первичного очага [73].

В 2014 г. V.W. T. Lam и соавт. опубликовали обзор, целью которого был анализ фактических данных об использовании подобной стратегии у пациентов с колоректальным раком и синхронными метастазами

в печени. В обзор включены 3 наблюдательных и 1 ретроспективное когортное исследование, всего отобран 121 пациент, к лечению которых применен данный подход. Преоперационная химиотерапия применялась у 99 % больных, 112 (93 %) пациентов перенесли резекцию печени, в общей сложности 60 % пациентов перенесли расширенные резекции печени, а частота резекции R0 составила 93 %. Послеоперационные осложнения и летальность после резекции печени составили 20 и 1 % соответственно, резекцию первичной опухоли удалось сделать у 89 (74 %) пациентов из 121, послеоперационные осложнения и летальность составили 50 и 6 % соответственно. Медиана ОВ составила 40 (19–50) мес при частоте рецидивов 52 % [74].

Поскольку метастазы в печень, а не сам колоректальный рак являются основным фактором выживаемости пациента, был предложен «первый подход к печени» с предварительной химиотерапией, за которой следует резекция печени и, наконец, резекция толстой кишки. P. Inhat и соавт. в 2015 г. в журнале *World Journal of Gastroenterology* опубликовали систематический обзор, целью которого был анализ фактических данных об этом подходе у пациентов с колоректальным раком и синхронными метастазами в печени. Авторами в 2014 г. был проведен поиск по электронным базам данных PubMed, Medline и Google Scholar за 6 лет, далее для дальнейшего улучшения обзора был проведен дополнительный поиск цитируемых ссылок из первичных статей с привлечением независимых рецензентов. В результате изучены неблагоприятные отдаленные результаты у пациентов с симультанными операциями, которые привели к возникновению вопросов о сроках и последовательности возможных терапевтических вмешательств. Таким образом, были предложены альтернативные парадигмы, называемые обратными стратегиями. В настоящее время, по их мнению, существует 4 стратегии лечения: 1) первый, или традиционный, подход – резекция первичной опухоли с последующей химиотерапией; последующая резекция печени выполняется через 3–6 мес после резекции толстой кишки (при условии, что метастазы все еще резектабельны); 2) симультанная операция, но для тщательно отобранной группы пациентов с риском послеоперационных осложнений; 3) подход «сначала печень» (или «сначала химиотерапия»), который включает преоперационную химиотерапию (3–6 циклов) с последующей резекцией печени, адьювантной химиотерапией и резекцией первичной опухоли (он лучше всего подходит для пациентов с бессимптомными первичными опухолями и изначально нерезектабельными или незначительно резектабельными метастазами); 4) резекция печени на 1-м этапе, или «истинный» подход к печени, который включает резекцию печени с последующей адьювантной химиотерапией, резекцию первичного очага и адьювантную химиотерапию (стратегия может быть предложена пациентам с бессимптомными пер-

вичными опухолями и первоначально резектабельными метастазами). Авторы подчеркивают необходимость разработки индивидуальных планов лечения на заседаниях междисциплинарных групп путем тщательной оценки всех стратегий [75].

C.R. Shubert и соавт. в 2015 г. опубликовали метаанализ за 2005–2013 гг., включивший 43 408 пациентов; исследователями была продемонстрирована высокая частота летальности (до 5 %) и послеоперационных осложнений (25,5–55,0 %) при локализации первичной опухоли в прямой кишке [76]. В 2018 г. в журнале *World Journal of Surgery* F. Esposito и соавт. опубликовали результаты французского ретроспективного многоцентрового исследования, где проанализированы данные 653 пациентов из 24 французских клиник в период с 2006 по 2013 г., из которых 587 (89,9 %) вошли в группу классического подхода и 66 (10,1 %) – в группу стратегии «сначала печень». В обеих группах чаще встречался рак прямой кишки (43,9 % против 24,9 %; $p = 0,006$) у больных с обратной стратегией, больший размер опухоли печени ($52,5 \pm 38,6$ мм против $39,6 \pm 30$ мм; $p = 0,01$) и более высокая частота поражения лимфатических узлов (62,1 % против 44,8 %; $p = 0,009$). Пятилетняя ОВ не отличалась в 2 группах (75 % против 72 %; $p = 0,77$), в то время как безрецидивная выживаемость была хуже в группе «сначала печень» (24 % против 33 %; $p = 0,01$). Время до рецидива любой локализации (1,8 года против 2,4 года; $p = 0,024$) и внутривнутрипеченочного рецидива (1,7 года против 2,2 года; $p = 0,014$) было значительно выше в группе классического подхода. Авторы указывают на необходимость продолжения поисков путей улучшения результатов у данной категории пациентов, особенно с локализацией опухоли в прямой кишке [77].

С другой стороны, имеются данные шведского исследования, опубликованного в 2018 г. V.T. Valdimarsson и соавт., которые сравнили исходы лечения у пациентов, следующих стратегии «сначала печень» и классической стратегии (сначала резекция кишечника), с использованием проспективно зарегистрированных данных 2 национальных регистров. За период 2008–2015 гг. в исследование всего было включено 623 пациента, из которых 246 лечились по стратегии «сначала печень» и 377 – по классической стратегии. Медиана наблюдения составила 40 мес. Пациенты, выбранные для классической стратегии, чаще имели местное распространение первичной опухоли: T4 (23 % против 14 %; $p = 0,012$) и N+ (70 % против 61 %; $p = 0,015$). Различий в 5-летней ОВ между группами не наблюдалось (54 % против 49 %; $p = 0,344$). Большинство (59 %) пациентов с локализацией опухоли в прямой кишке лечились по стратегии «сначала печень». Авторы сделали выводы о том, что стратегия «сначала печень» в настоящее время является доминирующей стратегией у пациентов с раком прямой кишки в Швеции, однако никакой разницы в ОВ между стратегиями отмечено не было [78].

В 2020 г. опубликован метаанализ проспективных данных Американского колледжа хирургов (ACS) NSQIP, ученые которого с 2014 по 2017 г. проанализировали в когортном исследовании данные 23 643 пациентов, из них у 7462 были выполнены поэтапные резекции и у 592 – одновременные резекции. Основной целью исследования было определить, связана ли симультанная резекция с повышенным риском осложнений. Было показано, что послеоперационная кишечная непроходимость встречалась чаще после одновременной резекции по сравнению с поэтапной (36,4 % против 19,1 %), и несостоятельность анастомоза была выше (7,9 % против 3,8 %) ($p < 0,05$), как и частота желчеистечения и печеночной недостаточности (8,3 % против 6,2 %; $p = 0,195$; и 8,7 % против 3,8 %; $p < 0,001$; соответственно). Авторы сделали выводы о том, что, хотя симультанная операция обеспечивает окончательную резекцию для пациентов с синхронными метастазами в печени, она связана со значительно увеличенной частотой 30-дневных послеоперационных осложнений [79].

Также в 2020 г. наши соотечественники В. Курбатов и соавт. провели анализ данных 21 788 пациентов с колоректальным раком с синхронными метастазами в печени Национальной онкологической базы данных США за период с 2010 по 2015 г. Исследователи показали, что стратегия «сначала печень» была редким подходом – всего лишь у 2 % пациентов, но ассоциировалась с более высокими показателями завершения резекции оставшейся опухоли (41 % против 22 %; $p < 0,001$). Пациенты, отобранные для данного подхода, были моложе, менее коморбидны и чаще получали НАХТ ($p < 0,05$). Подход «сначала печень» ассоциировался с увеличением медианы выживаемости по сравнению с классическим подходом (34 мес, 95 % доверительный интервал (ДИ) 30,5–39,6 мес против 24 мес, 95 % ДИ 23,7–24,6; \log -rank $p < 0,001$) и снижением риска смерти (отношение рисков (ОР) 0,783; 95 % ДИ 0,67–0,89; $p = 0,001$) [80].

В другом метаанализе, опубликованном в 2020 г. в журнале International Journal of Colorectal Disease, авторы поставили цель сравнить результаты хирургического лечения после стратегии «сначала печень» и классического подхода при лечении синхронных метастазов колоректального рака в печени. В исследование включено 3656 пациентов, в результате показаны сопоставимые данные общей и безрецидивной выживаемости через 1, 3 и 5 лет после операции между 2 стратегиями. Кроме того, средняя продолжительность операции, продолжительность пребывания пациента в стационаре, частота тяжелых осложнений и 30- и 90-дневная смертность были одинаковыми в обеих группах. Средняя интраоперационная кровопотеря была значительно выше в группе стратегии «сначала печень», что связано с более расширенными объемами резекции печени [81].

Метастатический рак прямой кишки – болезнь, требующая своих лечебных подходов

Еще в 1936 г. Daland и соавт. сообщили, что больные, страдающие метастатическим раком прямой кишки, без лечения или с колостомой жили в среднем 14 мес, а после паллиативной резекции – 27 мес. В 1945 г. Lahey сообщил, что пациенты после паллиативной резекции прямой кишки живут в 2 раза дольше, чем больные после сформированного в таких условиях противоестественного ануса или пробной лапаротомии. После удаления первичного опухолевого очага пациенты живут более 2 лет, несмотря на развитие новых метастазов в печени. А в 1945 г. Vabcock и соавт. писали, что при неоперабельном раке постоянная колостома в значительной степени должна быть заменена паллиативной резекцией опухоли. Последние месяцы жизни больного не будут протекать так тяжело, как при оставшейся распадающейся опухоли прямой кишки. По мнению этих авторов, после паллиативной резекции опухоли улучшается общее состояние больного, значительно снижается интоксикация, резко уменьшаются боли и нарушения функции кишечника (кишечная непроходимость, кровянистые и гнойные выделения).

Одним из первых отечественных колопроктологов был А.Н. Рыжих, который в 1967 г. в своей статье «О паллиативной резекции при раке прямой кишки с метастазами» сообщил о том, что в течение последних 3 лет они с коллегой проводят пациентам паллиативную резекцию прямой кишки даже при наличии метастазов. За этот срок было выполнено 20 подобных операций. При этом первичная опухоль удалялась в пределах здоровых тканей, а метастазы оставляли на месте. Пациенты живут 1,5–2 года, в отдельных наблюдениях – до 3 лет, и погибают при развитии явлений печеночной недостаточности. Авторы подчеркивают, что паллиативная резекция прямой кишки при раке не только продлевает жизнь больного, но и облегчает ее [82]. Основоположник отечественной онкоколопроктологии В.И. Кныш в 1972 г. после изучения с соавторами материалов вскрытий 104 больных, умерших от запущенных форм рака прямой кишки и не подвергавшихся радикальному лечению, сообщил, что у 53 (51 %) пациентов непосредственной причиной смерти явились осложнения опухолевого процесса: гнойно-воспалительные, кишечная непроходимость, флегмона таза и перитонит. У 51 (49 %) пациента выявлена генерализация опухолевого процесса [83]. Г.А. Покровский и соавт. (1977) сообщили о выполнении 131 паллиативной резекции прямой кишки, авторы разработали показания и противопоказания к подобным операциям. Удаление первичной опухоли осуществлялось при обнаружении солитарного метастатического узла или при наличии единичных образований в одной или обеих долях при местно-резектабельной опухоли прямой кишки. Противопоказанием

для паллиативной резекции являлись только значительное метастатическое поражение печени, местное распространение первичной опухоли, а также общее тяжелое состояние больного. Летальность составила 9,9 %, авторы сделали вывод о том, что вид оперативного вмешательства практически не влияет на непосредственные результаты и сроки жизни после паллиативной резекции у больных раком прямой кишки с метастазами в печени [84].

Очень интересна работа корифея отечественной колопроктологии Г.И. Воробьева и соавт. (2002), которые изучили данные 517 пациентов со злокачественными новообразованиями прямой кишки и метастазами в печени. В зависимости от вида хирургического лечения было выделено 3 группы: в 1-ю группу включены больные (39,9 %), у которых операция была ограничена лапаротомией и формированием проксимальной колостомы без удаления опухоли; во 2-ю (44,8 %) — пациенты, перенесшие паллиативную резекцию кишки без операции на печени, и в 3-ю (15,3 %) — пациенты с одномоментным удалением первичной опухоли и метастазов в печени. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных раком прямой кишки с метастазами в печени показал, что при оставлении первичной опухоли и метастазов в печени ни один пациент не пережил года, средняя продолжительность жизни составила 7 мес (1-я группа). При выполнении паллиативной резекции (2-я группа) 2-летняя выживаемость была 23,7 %. Средняя продолжительность жизни составила 19,4 мес. Наиболее высокая выживаемость больных после хирургического лечения отмечена в группе пациентов, перенесших комбинированные вмешательства. Следует отметить, что 2-летняя выживаемость больных после комбинированных вмешательств была в 2 раза выше, чем в группе пациентов, перенесших паллиативные операции: 51,4 и 23,7 % соответственно ($p = 0,0002$). Авторы отмечают, что с увеличением числа метастатических узлов в печени снижается продолжительность жизни. При наличии солитарного очага 5-летний период пережили 7 человек. При наличии 3 и более метастазов ни один больной не пережил года. Размер метастазов оказывает существенное влияние на выживаемость. При размерах метастазов до 1,0 см 5 лет прожили 6 пациентов, при размерах метастазов до 2 см — 3 пациента. Все больные, у которых наибольший размер метастазов достигал 5 см и более, умерли в течение 1 года [85].

Однако в последнее время произошло изменение в понимании лечения диссеминированного колоректального рака в сторону «лечения как непрерывного процесса» — подхода, включающего индивидуальное планирование, при котором пациентам обеспечивается максимальная отдача от всех активных препаратов и методов лечения при минимизации нецелевого лечения и токсичности, при этом руководствуются высшей целью — как продлить жизнь, так и улучшить ее

качество. План лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени должен быть обсужден мультидисциплинарной группой, особенно если имеют место потенциально резектабельные метастазы. При раке прямой кишки без отдаленных метастазов в основном проводится неoadъювантная химиолучевая терапия. Пионерами широкого клинического применения комбинации 5-фторурацила и облучения стали Vyfield и соавт. (1982), показавшие усиление синергизма в зависимости от времени действия 5-фторурацила и его концентрации, что обосновало целесообразность проведения длительных инфузий. Первый шаг по использованию химиотерапии для лечения рака прямой кишки сделали С. Heidelberger и соавт. (1957), синтезировавшие 5-фторурацил [86]. На клиническую ценность этого препарата в лечении рака прямой кишки впервые указали F. Ansfield и соавт. (1962), наблюдавшие улучшение состояния у 15 % больных, которым проводилось лечение 5-фторурацилом. Даже сегодня препарат продолжает активно использоваться у данной категории пациентов. В отношении метастазов колоректального рака в печени 5-фторурацил был эффективен у 15–17 % пациентов при пероральном применении и у 32–40 % больных при внутривенном использовании [87].

До 1/4 пациентов с раком прямой кишки уже имеют синхронные метастазы в печени после установления диагноза. НАХТ с резекцией прямой кишки перед удалением метастазов печени позволяет уменьшить стадию поражения печени и обеспечить удаление первичной опухоли перед прогрессией дальнейших микрометастазов. Кроме того, пациенты, которые не реагируют на химиотерапию, обычно идентифицируются и могут избежать основного хирургического вмешательства [88].

В отечественной литературе известна методика лечения рака прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами, при которой лучевую терапию использовали на первичную опухоль с последующей полихимиотерапией [89, 90].

Выполнение циторедуктивных операций с минимальной частотой местных рецидивов возможно при использовании предоперационной лучевой терапии с целью, зависящей от стадии первичной опухоли, — повышения абластичности операций у больных с резектабельными опухолями [91].

Существуют и противоречивые данные; так, G.M. Nash и соавт. в 2002 г. сообщили, что лучевую терапию при раке прямой кишки IV стадии в предоперационном периоде лучше не проводить из-за развития различных осложнений. Авторы считают, что адъювантная химиотерапия более эффективна — при ней медиана выживаемости составила 25 мес [92]. В 2013 г. P. Cooray и соавт. показали высокую эффективность интенсивной химиотерапии и радикальной лучевой терапии на малый таз при метастатическом раке прямой кишки в синхронизированном варианте [93].

Т. Н. van Dijk и соавт. в 2013 г. впервые опубликовали результаты радикальных хирургических вмешательств у больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами, которые выполнены после комбинации курса лучевой терапии и схемы CapOx. Из 50 пациентов 42 (84 %) имели метастазы в печени, 5 (10 %) — метастазы в легком и 3 (6 %) — метастазы в печени и легких. Радикальное хирургическое лечение было возможно у 36 (72 %) пациентов, 2-летняя ОВ составила 80 % (95 % ДИ 66,3–90,0 %), токсичность была приемлема, а связанные с лечением смертельные случаи не зарегистрированы. Авторы показали возможность выполнения R0-резекций, а данный подход оказался наиболее эффективным при лечении рака прямой кишки с отдаленными метастазами [94].

F. Sclafani и соавт. в 2013 г. изучали непосредственные результаты неoadьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки и свидетельствуют о том, что уровень послеоперационных осложнений был незначительным и сопоставим с таковым в группе пациентов, получавших предоперационную лучевую терапию. При сравнении непосредственной эффективности неoadьювантной терапии отмечается статистически значимое увеличение регрессии опухоли в основной группе, что позволяет надеяться на относительно лучший прогноз и повышение выживаемости больных [95]. J. Suarez и соавт. в 2010 г. сообщили об использовании длительного облучения первичной опухоли до суммарной очаговой дозы 50 Гр в течение 4 нед с одновременным применением 2-недельной предоперационной химиотерапии XELOX при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. M. Michael и соавт. (2012) сообщили, что химиолучевая терапия эффективна при раке прямой кишки с резектабельными отдаленными метастазами. В исследование были включены больные раком прямой кишки и метастазами в печени (81 %) и в легких (35 %), которые получали лучевую терапию на тазовую область в дозе 50,4 Гр с одновременным введением препаратов оксалиплатин/5-фторурацил. Авторы показали, что используемых режимов химиотерапии (FOLFOX) во время лучевого лечения обычно достаточно для радиосенсибилизации и снижения гематогенной диссеминации [96].

С другой стороны, С.В. Gulack и соавт. в 2016 г. в журнале *Diseases of The Colon And Rectum* опубликовали метаанализ, в который включено 1446 пациентов с нерезектабельными метастазами, из которых у 231 выполнено паллиативное удаление первичной опухоли наряду с проведением лучевой терапии. Авторы показали, что удаление первичной опухоли является благоприятным фактором прогноза вне зависимости от проведения химиолучевой терапии, медиана ОВ составила 9,2 мес против 7,3 мес ($p < 0,01$) [97]. P.M.H. Nierop и соавт. в 2019 г. в журнале *European Journal of Surgical Oncology* опубликовали результаты

ретроспективного анализа 129 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки дистальной локализации и метастазами в печени, которым проводилась на фоне системной химиотерапии лучевая терапия на малый таз. Авторы показали, что 70 % пациентов удалось завершить все этапы химиолучевого лечения, у 10 % пациентов получен полный клинорентгенологический ответ в первичной опухоли (ypT0–1N0). Из 30 % пациентов, которым не удалось выполнить протокол лечения (36 из 39), в ходе лечения не выполнена резекция первичной опухоли, при этом авторы намекают на то, что этим пациентам в принципе было бы бесполезно выполнять расширенные операции на первичной опухоли, потому что у них все равно отмечается прогрессирование заболевания, таким образом, лучше сначала удалить метастазы в печени [98].

Наши коллеги из клиники Мэйо (США, 2017) продемонстрировали хорошие результаты комплексного лечения с использованием в предоперационном периоде химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки с резектабельными метастазами в печени. В проспективное рандомизированное исследование включено 93 пациента, 47 из них проводили химиолучевое лечение, 46 пациентов не получали предоперационное лечение. Авторы показывают увеличение 5-летней ОВ, которая составила 58,3 % против 43,3 %, а частота рецидивов в первые 2 года — 0 % против 26 % в группе без химиолучевого лечения [99].

В то же время исследователи из Кореи в 2016 г. провели метаанализ, в ходе которого не было выявлено различий в ОВ больных с использованием химиолучевой терапии, частота рецидивов также не отличалась (39 пациентов получали химиолучевую терапию; ОР 0,48; 95 % ДИ 0,29–0,79) [100].

R.A.F. Agas и соавт. в 2018 г. опубликовали систематический обзор, куда включено 8 исследований, авторы показали достоверное увеличение выживаемости без местного рецидива после проведения химиолучевого лечения (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,01–1,31; $p = 0,03$), кроме того, выявлено увеличение 5-летней ОВ после химиолучевой терапии (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,14–1,89; $p = 0,003$), однако подобная картина не наблюдалась у пациентов, которым выполнили только удаление метастазов (ОР 1,31; 95 % ДИ 0,94–1,82; $p = 0,11$). Авторы подчеркивают необходимость полного удаления всех проявлений болезни или выполнения R0-резекций [101].

Наиболее показательную эффективность проведения предоперационной химиолучевой терапии показали С. Bisschop и соавт. в 2017 г., опубликовавшие в журнале *Annals of Surgical Oncology* отдаленные результаты комплексного лечения 50 пациентов при медиане наблюдения 8,1 года. Пациенты получали лучевую терапию на первичную опухоль в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр

с последующим проведением 4 курсов химиотерапии по схеме CapOx + бевацизумаб, далее пациентам выполнялись R0-резекции. При анализе отдаленных результатов медиана ОВ составила 3,8 года, частота рецидивов болезни (в том числе и местных) – 5,6 %, при этом 28 % пациентов продолжают наблюдаться без признаков заболевания [102].

K.J. Laborgi и соавт. в 2017 г. опубликовали работу, в которой продемонстрировали результаты метаанализа ретроспективных данных за период с 2009 по 2013 г. Целью исследования явилось изучение безопасности, резектабельности и выживаемости после модифицированного подхода «сначала печень» при местнораспространенной опухоли прямой кишки после химиолучевого лечения. Проанализированы данные 45 пациентов, средний интервал времени от последней фракции лучевой терапии до резекции печени и операции на прямой кишке составил 21 (7–116) и 60 (31–156) дней соответственно. Резекция прямой кишки была выполнена 42 пациентам, но не была выполнена 1 пациенту с полным ответом и 2 пациентам в связи с прогрессированием заболевания. После операции на прямой кишке 3 пациента не приступили к плановой 2-й стадии резекции печени ($n = 2$) или легкого ($n = 1$) также из-за прогрессирования. Осложнения \geq III степени тяжести по шкале Clavien–Dindo развились у 6,7 % после резекции печени и у 19 % после ректальной резекции. Медиана ОВ и безрецидивной выживаемости у пациентов, завершивших все этапы лечения ($n = 40$), составила 49,7 и 13,0 мес соответственно. Авторы сделали выводы о том, что модифицированный подход «сначала печень» безопасен и эффективен у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки и позволяет осуществлять первичный контроль как первичной опухоли, так и метастазов в печени [103].

Обсуждение

За 20-летний период и до сегодняшнего дня парадигма лечения метастатического колоректального рака претерпела значительные изменения: от отказа пациенту и выполнения симптоматических, дренирующих манипуляций до разработки различных опций и подходов специфического лечения, появления новых прогностических шкал, благодаря которым можно подбирать персонализированное лечение в группе больных с ожидаемыми 5-летними сроками наблюдения, о чем раньше не приходилось даже думать. Несомненно, это связано с бурным прогрессом в лекарственной терапии, возможностями более детального и глубокого изучения огромной панели молекулярно-биологического и генетического статуса самой опухоли и метастазов, а с другой стороны – с современным технологическим прорывом в хирургическом лечении, который сегодня позволяет минимизировать осложнения, при этом увеличивая возможность агрессивного под-

хода. Регулярное обследование пациентов по поводу колоректального рака способствует выявлению метастазов в печени, в том числе и внепеченочных. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, определение маркеров помогают выявить и более полно оценить картину метастатического поражения печени и определить показания к хирургическому лечению [104, 105].

Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными метастазами в печени является оптимальным, и его обязательное условие – соблюдение мультимодального подхода, включающего радиотерапию, системную терапию и хирургическое вмешательство. Рекомендации для клинической практики в основном опираются на экспертные заключения, в целом основанные на данных исследований, в которых пациенты с локализацией первичной опухоли в прямой кишке представляют небольшую долю по сравнению с больными раком толстой кишки. Поскольку нет никаких научно-обоснованных рекомендаций, наилучшая стратегия должна определяться в каждом конкретном случае путем обсуждения в рамках междисциплинарного консилиума с учетом как факторов, связанных с опухолью (потенциальная резектабельность первичной опухоли и метастазов, риск прогрессирования, молекулярный профиль, ответ на терапию), так и факторов, связанных с пациентом (работоспособность, сопутствующие заболевания, наличие симптомов, связанных с первичной опухолью). Поскольку пациенты с метастазами в печени являются потенциальными кандидатами на одновременную или поэтапную резекцию первичной опухоли и метастазов, они должны быть оптимально обследованы, обязательно с помощью компьютерной томографии грудной клетки, магнитно-резонансной томографии органов малого таза и печени, а в отдельных случаях необходимо выполнять ФДГ-ПЭТ-сканирование. При поэтапной резекции появляется все больше доказательств в поддержку стратегии «сначала печень», поскольку она позволяет большему числу пациентов выполнять полные протоколы лечения. Во всяком случае, оптимальная последовательность этих методов лечения остается неясной и продолжает обсуждаться, заслуживая дальнейших оценок в специальных клинических испытаниях. Хотелось подчеркнуть, что внедрение стратегии «сначала печень» у пациентов с локализацией первичной опухоли в прямой кишке и синхронным метастатическим поражением печени может значительно улучшить краткосрочные результаты без увеличения риска послеоперационных осложнений и летальности. Наш небольшой опыт и данные мировой литературы показывают, что стратегия «сначала печень» имеет свои преимущества по сравнению с «классическим» подходом и является хорошей альтернативой для определенной группы пациентов. Тщательный подбор кандидатов для выбора данной

стратегии остается важнейшим аспектом при выборе данной тактики лечения.

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что большинство исследований и метаанализы, представленные в нашей обзорной статье, были ретроспективными, и среди них наблюдалась высокая гетерогенность протоколов лечения. Использование предоперационной терапии позволит снизить гематогенную диссеминацию, а в некоторых случаях – перевести метастазы в печени в резектабельное состояние. Очень важно правильно оценить соотношение рисков при выборе продолжительности предоперационной химиотерапии, от которой рационально ожидать повышения системного контроля заболевания. Более длительное лечение может принести не только лучший эффект, но и больший риск осложнений, а также прогрессирования у подгруппы нечувствительных к терапии пациентов. По данным клинических исследований, у пациентов с диссеминированными формами заболевания наибольшая регрессия опухоли отмечается в первые 2–3 мес лечения, после чего наступает стадия стабилизации. Стратегию неоадьювантной терапии рационально строить, основываясь на этих данных. Кроме того, внедрение данного подхода, на наш взгляд, позволит оптимизировать лечение, уменьшить послеоперационные осложнения, снизить летальность, минимизируя сроки нахождения пациента в стационаре и финансовую составляющую всей терапии. Необходимо подчеркнуть, что лечение больных раком прямой кишки с метастазами в печени выделено в отдельную нозологическую единицу, требующую своих лечебных подходов в зависи-

мости от распространения самой первичной опухоли и метастазов [106].

Значимые исследования и результаты метаанализов, представленные в данной обзорной статье, направлены на демонстрацию доказательной ценности использования предоперационной химиотерапии, но они все ретроспективные и, к сожалению, не выявили какого-либо общего преимущества в выживаемости у пациентов, получавших неоадьювантную терапию. Одним из них является вышеуказанное исследование EORTC 40983, в котором В. Nordlinger и соавт. в 2008 г. показали, что у пациентов с резектабельными метастазами (до 4) периоперационная химиотерапия с FOLFOX4 увеличила частоту выживаемости без прогрессирования через 3 года с 28,1 до 35,4 % (ОР 0,79; $p = 0,058$) по сравнению с только хирургическим вмешательством. А в 2013 г. они же после долгосрочного наблюдения продемонстрировали отсутствие какой-либо разницы в ОВ между 2 группами. Однако периоперационная химиотерапия все же стала стандартом лечения в этих условиях.

Накопленных клинических данных недостаточно для того, чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу. Тем не менее в уже проведенных исследованиях лекарственное лечение на дооперационном этапе повышало преимущественно локорегионарный и системный контроль заболевания. Однако в большинстве работ продемонстрирована в основном безопасность подхода, что подчеркивает необходимость проведения дополнительных высококачественных исследований (рандомизированных), чтобы пролить свет на эту тему.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jovine E., Biolchini F., Talarico F. et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis* 2007;9(3):245–52.
- Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009;115(15):3483–8. DOI: 10.1002/cncr.24320.
- Goyer P., Karoui M., Vigano L. et al. Single center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(1):45–55.
- Jones R.P., Jackson R., Dunne D.F. et al. Systematic review and metaanalysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(4):477–86.
- Bittoni A., Scartozzi M., Giampieri R. et al. The Tower of Babel of liver metastases from colorectal cancer: are we ready for one language? *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(3):332–41.
- Masi G., Fornaro L., Caparello C. et al. Liver metastases from colorectal cancer: how to best complement medical treatment with surgical approaches. *Future Oncol* 2011;7(11):1299–323.
- Quireze Junior C., Machado Santana Brasil A., Morais L.K. et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis – is it true? *Arq Gastroenterol* 2018;55(3):258–63. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-64.
- Fahmy R.G., Dass C.R., Sun L.Q. et al. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth. *Nat Med* 2003;9(8):1026–2.
- Miki C., Tanaka K., Inoue Y. et al. Perioperative host-tumor inflammatory interactions: a potential trigger for disease recurrence following a curative resection for colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38(7):579–5.
- Zeamari S., Roos E., Stewart F.A. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer* 2004;40(9):1431–40.
- Weitz J., Koch M., Kienle P. et al. Detection of hematogenic tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 2000;232(1):66–72.
- Pantel K., Cote R.J., Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13):1113–24.
- Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. М.: Медицина, 1997. 304 с. [Knysh V.I. Colorectal cancer. Moscow: Meditsina, 1997. 304 p. (In Russ.)].

14. Бондарь Г.В., Звездин В.П., Ладур А.И. Радикальные и паллиативные комбинированные операции в хирургическом лечении рака прямой кишки. *Хирургия* 1990;(4):58–61. [Bondar G.V., Zvezdin V.P., Ladur A.I. Radical and palliative combination operations in surgical treatment of rectal cancer. *Khirurgiya = Surgery* 1990;(4):58–61. (In Russ.)].
15. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:129–31.
16. Benoist S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155–60.
17. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H. et al. Asymptomatic colorectal cancer without resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up – front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):766–70.
18. Scoggins C.R. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651–7.
19. Camunez F., Echenagusia A., Simo G. et al. Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: Effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 2000;216:492–7.
20. Dohmoto M. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:25–9.
21. Mathus-Vliegen E.M. Laser ablation and palliation in colorectal malignancy. Results of a multicenter inquiry. *Gastrointest Endosc* 1986;32:393–6.
22. Karoui M. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):930–8.
23. Ruo L. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196(5):722–8.
24. Seo G.J. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage iv colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(1):94–9.
25. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. СПб.: Гиппократ, 1993. 223 с. [Bokhman Ya.V., Livshits M.A., Vinokurov V.L. New approaches to the treatment of gynecological cancer. Saint Petersburg: Gippokrat, 1993. 223 p. (In Russ.)].
26. Симонов Н.Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов, циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции. *Практическая онкология* 2002;3(2):130–5. [Simonov N.N. Surgical treatment of rectal cancer with distant metastases. *Cytoreductive, palliative, and symptomatic surgeries. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2002;3(2):130–5. (In Russ.)].
27. Гринев М.В., Абдусаматов Ф.Х. Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака IV стадии. *Вопросы онкологии* 2000;46(1):107–11. [Grinev M.V., Abdusamatov F.Kh. Feasibility of cytoreductive surgery in patients with stage IV colorectal cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2000;46(1):107–11. (In Russ.)].
28. Гринев М.В. Циторедуктивная хирургия. СПб.: Гиппократ, 2003. 91 с. [Grinev M.V. Cytoreductive surgery. Saint Petersburg: Gippokrat, 2003. 91 p. (In Russ.)].
29. Алиев В.А., Подлужный Д.В., Федянин М.Ю. и др. Нестандартные подходы к лечению больных метастатическим раком прямой кишки. *Онкологическая колопроктология* 2011;1(3):55–60. [Aliev V.A., Podluzhniy D.V., Fedyanin M.Yu. et al. Non-standard approaches to the treatment of metastatic rectal cancer. *Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2011;1(3):55–60. (In Russ.)].
30. Алиев В.А., Барсуков Ю.А. Современные тенденции в лечении колоректального рака. *Современные медицинские технологии* 2013;(10):12–7. [Aliev V.A., Barsukov Yu.A. Current trends in the treatment of colorectal cancer. *Sovremennye meditsinskije tekhnologii = Current Medical Technologies* 2013;(10):12–7. (In Russ.)].
31. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
32. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
33. Hopt U.T., Drognitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9.
34. Adson M.A., van Heerden J.A., Adson M.H. et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647–51.
35. Hughes K.S., Simon R., Songhorabodi S. et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278–84.
36. Патытко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Стратегия лечения метастазов колоректального рака в печень: Тезисы II Съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. 683 с. [Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Kotelnikov A.G. Treatment strategy for metastases from colorectal cancer to the liver: proceedings of the Second Congress of Oncologists of the CIS countries. Kiev, 2000. 683 p. (In Russ.)].
37. LiverMet Survey: LiverMetSurvey Statistics December 2015. Available at: <https://livermetsurvey.manettis.org:8443/SASStoredProcess/do>.
38. Van Nordlinger B., Custem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European colorectal metastases treatment group. *Eur J Cancer* 2007;43:2037–45.
39. Fedorowicz Z., Lodge M., Al-Asfoor A., Carter B. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochr Dat Sys Rev* 2008;2:CD006039. DOI: 10.1002/14651858.CD006039.pub4.
40. Poston G.J. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7125–34.
41. Seifert J.K. Prognostic factors following liver resection for metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(31):239–46.
42. Zlobec I., Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget* 2010;1(7):651–61.
43. Glynn-Jones R., Anyamene N., Moran B., Harrison M. Neoadjuvant chemotherapy in MRI-staged high-risk rectal cancer in addition to or as an alternative to preoperative chemoradiation? *Ann Oncol* 2012;23(10):2517–26. DOI: 10.1093/annonc/mds010.
44. Taieb J. Intensive systemic chemotherapy combined with surgery for metastatic colorectal cancer: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:502–9.
45. Tanaka K., Shimada H., Miura M. et al. Metastatic tumor doubling time: most important prehepatectomy predictor of survival and nonrecurrence of hepatic colorectal cancer metastasis. *World J Surg* 2004;28(3):263–70.
46. Nakamura T., Mitomi H., Kikuchi S. et al. Evaluation of the usefulness of tumor budding on the prediction of metastasis to the lung and liver after curative excision of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1432–5.
47. Nordlinger B., Van Cutsem E., Rougier P. et al. European Colorectal Metastases Treatment Group: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2037–45.
48. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled,

- phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208–15.
 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
49. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–57; discussion 657–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6.
 50. Nigri G., Petrucciani N., Ferla F. et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon* 2015;13(2):83–90.
 DOI: 10.1016/j.surge.2014.07.005.
 51. Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Lichinitser M.R. et al. Current treatment policy for rectal cancer with synchronous distant metastases (a clinical case). *Pelvic Surg Oncol* 2014;(1):35–41. DOI: 10.17650/2220-3478-2014-0-1-35-41.
 52. Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. *Pelvic Surg Oncol* 2018;8(4):47–59. DOI: 10.17650/2220-3478-2018-8-4-47-59.
 53. Алиев В.А. Выбор тактики лечения больных колоректальным раком с синхронными отдаленными метастазами. Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01005568882>. [Aliev V.A. Choosing an optimal treatment strategy in colorectal cancer patients with synchronous distant metastases. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01005568882>. (In Russ.)].
 54. Nagayama S., Hasegawa S., Hida K. et al. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;22(2):316–23.
 DOI: 10.1007/s10147-016-1050-5.
 55. Wiseman J.T., Guzman-Pruneda F., Xourafas D. et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on the postoperative outcomes of patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases: a population-based propensity-matched analysis. *J Am Coll Surg* 2019;229(1):69–77.e2.
 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.03.011.
 56. Gomez D., Cameron I.C. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? *HPB (Oxford)* 2010;12(4):227–38.
 DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00158.x.
 57. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
 58. Lygidakis N.J., Singh G., Bardaxoglou E. et al. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413–8.
 59. Hopt U.T., Drogitz O., Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2009;134(5):425–9.
 60. Thelen A., Jonas S., Benckert C. et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(10):1269–76.
 61. Reddy S.K., Barbas A.S., Clary B.M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1762–4.
 62. Tanaka K., Shimada H., Matsuo K. et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136(3):650–9.
 63. Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90(8):956–62.
 64. Stojanović M., Stanojević G., Radjoković M. et al. Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases. *Vonosanit Pregl* 2008;65(2):153–7.
 65. Turrini O., Viret F., Guiramand J. et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(6):735–40.
 66. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Онкологическая проктология 2013;(3):13–9. [Patyutko Yu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyy D.V. et al. Surgical tactics for colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. *Onkologicheskaya proktologiya = Proctologic Oncology* 2013;(3):13–9. (In Russ.)].
 67. De Rosa A., Gomez D., Hossaini S. et al. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol* 2013;108:444–9.
 68. De Haas R.J., Adam R., Wicherts D.A. et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97:1279–89.
 69. Martin R.C., Augenstein V., Reuter N.P. et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):842–50.
 70. Bolton J., Fuhrman G.M. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743–51.
 71. Chua H.K., Sondenaa K., Tsiotos G.G. et al. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004;47(8):1310–6.
 72. Lyass S., Zamir G., Matot I. et al. Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001;78(1):17–21.
 73. Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872–8.
 74. Lam V.T.W., Laurence J.M., Pang T. et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16(2):101–8. DOI: 10.1111/hpb.12083.
 75. Ihnát P., Vávra P., Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? *World J Gastroenterol* 2015;21(22):7014–21.
 DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.7014.
 76. Shubert C.R., Habermann E.B., Bergquist J.R. et al. A NSQIP review of major morbidity and mortality of synchronous liver resection for colorectal metastasis stratified by extent of liver resection and type of colorectal resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19(11):1982–94.
 DOI: 10.1007/s11605-015-2895-z.
 77. Esposito F., Lim C., Sa Cunha A. et al. Primary tumor versus liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with propensity score analysis. *World J Surg* 2018;42(12):4046–53.
 DOI: 10.1007/s00268-018-4711-x.
 78. Valdimarsson V.T., Ingvar Syk, Gert Lindell et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB (Oxford)* 2018;20(5):441–7.
 DOI: 10.1016/j.hpb.2017.11.004.
 79. Snyder R.A., Hao S., Irish W. et al. Thirty-day morbidity after simultaneous resection of colorectal cancer and colorectal liver metastasis: American College of Surgeons NSQIP Analysis. *Am Coll Surg* 2020;230(4):617–27.e9.
 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.018.
 80. Kurbatov V., Resio B., Cama C. et al. Liver-first approach to stage IV colon cancer with synchronous isolated liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(1):76–83.
 DOI: 10.21037/jgo.2020.01.03.
 81. Magouliotis D.E., Zovaras G., Diamantis A. et al. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. *J Colorectal Dis* 2020;35(3):537–46.
 DOI: 10.1007/s00384-020-03503-3.
 82. Рыжих А.Н., Файн С.Н. О паллиативной резекции при раке прямой кишки с метастазами. Хирургия 1967;(5):112–5. [Ryzhikh A.N., Fayn S.N. Palliative resection in patients with metastatic rectal cancer. *Khirurgiya = Surgery* 1967;(5):112–5. (In Russ.)].
 83. Кныш В.И., Григорян В.С. Местное распространение, метастазирование и причины смерти у больных раком прямой кишки, не подвергшихся

- радикальному лечению. Вестник Академии медицинских наук СССР 1972; (10):81–3. [Knysht V.I., Grigoryan V.S. Local spread, metastasis, and causes of death in patients with rectal cancer who have not undergone radical treatment. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR 1972;(10):81–3. (In Russ.)].
84. Покровский Г.А., Брусилковский М.И., Гофман А.М. и др. Выбор метода оперативного вмешательства у больных раком прямой кишки с метастазами в печень. Хирургия 1977;(9):120–2. [Pokrovskiy G.A., Brusilovskiy M.I., Gofman A.M. et al. Choosing a surgical method for patients with rectal cancer and liver metastases. Khirurgiya = Surgery 1977;(9):120–2. (In Russ.)].
 85. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шельгин Ю.А. и др. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень. Колопроктология 2002;(2):2–5. [Vorobuyev G.I. Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. et al. Surgical tactics in patients with colon cancer and liver metastases. Koloproktologiya = Coloproctology 2002;(2):2–5. (In Russ.)].
 86. Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg D. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. Nature 1957;179(4561):663–6.
 87. Ansfield F., Schroeder J.M., Curreri A.R. Five years experience with 5-fluorouracil. JAMA 1962;181:295. DOI: 10.1001/jama.1962.03050300015003.
 88. Давыдов М.И., Патютко Ю.И., Личиницер М.Р. и др. Современная лечебная тактика при раке прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. Онкологическая колопроктология 2014;(1):33–9. [Davydov M.I., Patyutko Yu.I., Lichinitser M.R. et al. Current therapeutic tactics for patients with rectal cancer and synchronous distant metastases. Onkologicheskaya koloproktologiya = Colorectal Oncology 2014;(1):33–9. (In Russ.)].
 89. Бердов Б.А., Почуев Т.П. Роль лучевой терапии в лечении первичной опухоли у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Материалы V Съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008. С. 503. [Berdov B.A., Pochuev T.P. Role of radiotherapy in the treatment of primary tumors in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. Proceedings of the Fifth Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS Countries. Tashkent, 2008. P. 503. (In Russ.)].
 90. Почуев Т.П. Лучевая терапия в паллиативном лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Обнинск, 2007. 140 с. [Pochuev T.P. Radiotherapy in palliative treatment of patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Obninsk, 2007. 140 p. (In Russ.)].
 91. Gall T.M., Basyouny M., Frampton A.E. et al. Neo-adjuvant chemotherapy and primary-first approach for rectal cancer with synchronous liver metastases. Colorectal Dis 2014;16(6):O197–205. DOI: 10.1111/codi.12534.
 92. Nash G.M., Saltz L.B., Kemeny N.E. et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. Ann Surg Oncol 2002;9(10):954–60.
 93. Cooray P., McKendrick J., Wong S.W. et al. Synchronised chemoradiation and systemic chemotherapy for patients presenting with simultaneously primary and metastatic rectal cancer. Eur J Cancer 2013;49(2):S506.
 94. Van Dijk T.H., Tamas K., Beukema J.C. et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol 2013;24(7):1762–9. DOI: 10.1093/annonc/mdt124.
 95. Sclafani F., Cunningham D., Taberero J. Updated survival analysis of EXPERT-C, a randomized phase II trial of neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) and chemoradiotherapy (CRT) with or without cetuximab in MRI-defined high risk rectal cancer patients. Eur J Cancer 2013;49(2):2168.
 96. Michael M., McKendrick J.J., Bressel M. et al. Phase II trial evaluating a 12-week regimen of interdigitating FOLFOX chemotherapy plus pelvic chemoradiation for the simultaneous treatment of primary and metastatic rectal cancer. J Clin Oncol 2012;30(Suppl):abstr.3629.
 97. Gulack B.C., Nussbaum D.P., Keenan J.E. et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared to chemotherapy/radiation therapy alone. Dis Colon Rectum 2016;59(4):299–305. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000546.
 98. Nierop M.H., Verseveld M., Galjart B. et al. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Eur J Surg Oncol 2019. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.12.007.
 99. Fossus C.C., Alabbad J.Y., Romak L.B. et al. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. J Gastrointest Oncol 2017;8(4):650–8. DOI: 10.21037/jgo.2017.06.07.
 100. Kim M.J., Kim S.J., Park S.-Ch. et al. Adjuvant radiotherapy for the treatment of stage IV rectal cancer after curative resection: A propensity score-matched analysis and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(47):e4925. DOI: 10.1097/MD.00000000000004925.
 101. Agas R.A.F., Co L.B.A., Jacinto J.C.K.M. et al. Neoadjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for stage IV rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Cancer 2018;49(4):389–401.
 102. Bisschop C., van Dijk T.H., Beukema J.C. et al. Short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical treatment in primary stage IV rectal cancer: long-term results of a phase II study. Ann Surg Oncol 2017;24(9):2632–8. DOI: 10.1245/s10434-017-5897-0.
 103. Labori K.J., Guren M., Brudevik K.W. et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. Colorectal Dis 2017;19(8):731–8. DOI: 10.1111/codi.13622.
 104. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Применение ультразвукового контрастного усиления в диагностике и оценке эффективности химиотерапевтического лечения больных с печеночными метастазами колоректального рака. Вестник рентгенологии и радиологии 2020;101(6):324–32. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis and assessment of chemotherapy efficacy in patients with liver metastases from colorectal cancer. Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology 2020;101(6):324–32. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-324-332.
 105. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности УЗИ с применением контрастного усиления в диагностике метастазов в печени у больных колоректальным раком. Колопроктология 2018;1(63):36–42. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Capacities of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases in patients with colorectal cancer. Koloproktologiya = Coloproctology 2018;1(63):36–42. (In Russ.)].
 106. Gelsomino F., Spallanzani A., Garajová I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. Crit Rev Oncol Hematol 2019;139:91–5. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.004.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Алиев / V.A. Aliev: <https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.