https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-99-110

Check for updates
BY 4.0

Оправданы ли паллиативные резекции ободочной и прямой кишки при малосимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака? (систематический обзор)

Алимова Ю.В.[1], Шелыгин Ю.А.[1,2], Рыбаков Е.Г.[1]

[1]ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)
[2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ *ЦЕЛЬ: определить, может ли паллиативная резекция (ПР) толстой кишки с последующим курсом химиотерапии улучшить общую выживаемость в сравнении с самостоятельной химиотерапией/лучевой терапией (ХТ/ЛТ) у малосимптомных пациентов с КРР и синхронными нерезектабельными метастазами.*
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: систематический обзор, основанный на рекомендациях Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines, проведен с использованием поисковых систем PubMed и Cochrane Database.
РЕЗУЛЬТАТЫ: было отобрано 18 нерандомизированных сравнительных исследований, в которых приняли участие 2995 пациентов (1734 ПР и 1261 ХТ/ЛТ). По возрасту, полу, соматическому статусу, локализации опухоли, распространенности метастатического процесса группы сравнения были сопоставимы в 12 исследованиях и неоднородны в 4 исследованиях. Медиана продолжительности жизни была сопоставима в обеих группах в 13 исследованиях (1460 пациентов: 787 ПР и 673 ХТ/ЛТ) и статистически значимо выше в группе ПР в 5 исследованиях (1535 пациентов: 947 ПР и 588 ХТ/ЛТ). В 17 исследованиях частота хирургических вмешательств на фоне осложнений в группах ПР и ХТ/ЛТ составила от 0% до 5.1% и от 4.4% до 48.1%, соответственно. В 17 исследованиях 30-дневная летальность в группах ПР и ХТ/ЛТ составила от 0% до 4.8% и от 0% до 14%, соответственно. В 1 исследовании в обеих группах наблюдалась высокая 30-дневная летальность (29.4% ПР и 19.3% ХТ/ЛТ, $P < 0.05$).
ВЫВОДЫ: вопрос, может ли паллиативная резекция ободочной или прямой кишки при малосимптомной первичной опухоли и нерезектабельных метастазах улучшить общую выживаемость больных, остается открытым. Однако, имеющиеся данные литературы говорят о том, что паллиативная резекция потенциально может улучшить канцероспецифическую выживаемость данной группы больных. Этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследованиях и данных досрочно завершенных РКИ, в связи с чем для окончательного вывода необходимы дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *колоректальный рак, паллиативная резекция, малосимптомная первичная опухоль, нерезектабельные метастазы, химиотерапия, общая выживаемость*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алимова Ю.В., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Оправданы ли паллиативные резекции ободочной и прямой кишки при малосимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака? (систематический обзор). *Колопроктология.* 2022; т. 21, № 3, с. 99–110. https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-99-110

Palliative primary tumor resection in minimally symptomatic patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: when is it necessary? (systematic review)

Iuliia V. Alimova[1], Yury A. Shelygin[1,2], Evgeny G. Rybakov[1]

[1]Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya str., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT *AIM: to determine if there is an improvement in overall survival of palliative primary tumor resection (PTR) followed by chemotherapy in minimally symptomatic patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases compared to those of upfront chemotherapy/radiotherapy (chemo/RT) alone.*
MATERIALS AND METHODS: a systematic review based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines were done on PubMed and Cochrane database.
RESULTS: eighteen non-randomized studies were identified, including a total of 2995 patients (1734 PTR and 1261 chemo/RT). Age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) staging of patients in the two groups were comparable in 12 studies and had significant differences in 4 studies. Median survival in the two groups was comparable in 13 studies (1460 patients: 787 PTR u 673 chemo/RT) and was significantly higher in PTR group in 5 studies (1535 patients: 947 PTR u588 chemo/RT). The rate of surgical intervention due to complications was 0-5.1% in PTR group and 4.4-48.1% in chemo/RT group in 17 studies. Thirty-day mortality was 0-4.8% in PTR group and 0-14% in chemo/RT group in 17 studies. One study had a high 30-day mortality rate in both groups (29.4% PTR u 19.3% chemo/RT, P < 0.05).
CONCLUSIONS: the question remains whether palliative primary tumor resection could improve overall survival of minimally symptomatic patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases. However, the recent data showed that patients who underwent PTR could gain a cancer-specific survival benefit. This conclusion based on the results of nonrandomized comparative studies and data from early terminated RCTs. Further well-designed RCTs are required to reach definitive conclusions.

KEYWORDS: *Colorectal cancer; palliative resection; minimally symptomatic primary tumor; unresectable metastases; chemotherapy; overall survival*

CONFLICT OF INTEREST: *The authors declare no conflict of interest*

FOR CITATION: Alimova I.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. Palliative primary tumor resection in minimally symptomatic patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: when is it necessary? (systematic review). *Koloproktologia.* 2022;21(3):99–110. (in Russ.). https://doi.org/10.33878/2073-7556-2022-21-3-99-110

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: *Алимова Юлия Васильевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (916) 868-80-25; e-mail: doctoralimova@gmail.com*
ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: *Iuliia V. Alimova, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (916) 868-80-25; e-mail: doctoralimova@gmail.com*

Дата поступления — 28.03.2022 *После доработки — 24.06.2022* *Принято к публикации — 09.08.2022*
Received — 28.03.2022 *Revised — 24.06.2022* *Accepted for publication — 09.08.2022*

ВВЕДЕНИЕ

На момент постановки диагноза 20–25% больных КРР имеют IV стадию заболевания с общей 5-летней выживаемостью 10–18%, при этом 75–90% из них — это больные с нерезектабельными синхронными метастазами [1–3].

Изначально варианты лечения этой группы больных были крайне ограничены, и лечение в основном носило паллиативный характер. В целом прогноз у этих больных был неутешительным: согласно данным литературы, до 1960-х годов продолжительность жизни больных с паллиативным лечением и без него была сопоставима и составляла 9,8 месяцев [4]. Ситуация изменилась с появлением противоопухолевого препарата 5-фторурацила (5-ФУ), применение которого позволило увеличить продолжительность жизни данной группы больных до 12–13 месяцев [5]. Однако частота объективного ответа при монотерапии 5-ФУ составляла всего 10–22% [6–8]. Последние 30 лет наблюдается существенный прогресс химиотерапии: появление новых препаратов (оксалиплатин и иринотекан), а также применение таргетных препаратов привели к значительному увеличению частоты объективного ответа и продолжительности жизни данной группы больных. Частота объективного ответа возросла до 44–56%, а показатель общей выживаемости увеличился до 20–24 месяцев [9–11], а в некоторых случаях почти до 30 месяцев [12]. Кроме того, если в эпоху монотерапии 5-ФУ частота хирургических вмешательств по поводу осложнений со стороны первичной опухоли на фоне химиотерапии составляла 20–30% [13,14], то с применением современных схем химиотерапии эта частота снизилась до 7% [15,16].

До недавнего времени предпочтительным подходом в лечении больных КРР с нерезектабельными метастазами была паллиативная резекция (ПР) толстой кишки с последующим проведением системной химиотерапии, что было обосновано опасностью развития возможных осложнений со стороны первичной опухоли на фоне паллиативной химиотерапии. Так в США, по данным базы SEER, с 1988 по 2000 гг. ПР была выполнена 66% пациентам [1]. Однако доля пациентов, перенесших данное оперативное вмешательство, в последующие годы снизилась и на 2013 год составила 45,9% [17]. В отсутствии убедительной доказательной базы на смену старой парадигмы пришла новая, согласно которой ПР в настоящее

время рекомендована только при наличии симптомной опухоли с угрозой кишечной непроходимости, перфорации или кровотечения. При бессимптомной (малосимптомной) первичной опухоли, согласно клиническим рекомендациям NCCN [18,19] и ESMO [20,21], в качестве первого этапа лечения показано проведение системной химиотерапии с периодической оценкой резектабельности метастатического процесса.

Так нужно ли выполнять ПР при наличии малосимптомной первичной опухоли? С одной стороны, ПР позволяет снизить опухолевую нагрузку, риск осложнений химиотерапии, предотвратить возможные осложнения со стороны первичной опухоли, улучшить «психологический статус» больного, а также, по данным ряда исследований, увеличить продолжительность жизни [22–26]. С другой стороны, при ПР существуют потенциальные риски послеоперационных осложнений, которые, в свою очередь, могут привести к смерти больного или отсрочить начало системной химиотерапии, тем самым способствовать прогрессированию заболевания [27,28], а также, по данным некоторых исследований, снизить выживаемость [29–31]. Кроме того, имеются публикации, указывающие на то, что удаление стромы первичной опухоли у больных метастатическим КРР может стимулировать метастатический процесс. Так, в исследовании Peeters C.F. с соавторами проведенный анализ на 40 больных, в котором оценивались индекс апоптоза и пролиферации Ki-67, показал увеличение перитуморальной неоваскуляризации и ускоренный рост метастазов печени после ПР [32]. Scheer M.G. и соавторы в своей работе по данным позитронно-эмиссионной томографии показали значимое усиление метаболической активности в метастазах печени после ПР [33].

Учитывая наличие противоречивых данных, на сегодняшний день вопрос о необходимости выполнения ПР толстой кишки у больных КРР с малосимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами остается открытым.

ЦЕЛЬ

Цель данного систематического обзора — определить, может ли ПР толстой кишки улучшить общую выживаемость в сравнении с самостоятельной ХТ/ЛТ у малосимптомных пациентов с КРР и синхронными нерезектабельными метастазами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines (http://www.prisma-statement.org/) [34]. Поиск литературы был осуществлен в базах данных PubMed и Cochrane Database of Systematic reviews с использованием следующей стратегии поиска: (colon OR colorectal OR rectal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasms OR carcinoma) AND ("palliative surgery" OR "primary tumor resection"). Стратегия поиска проиллюстрирована на рисунке 1.

Ограничения по языку, дате или статусу публикаций не применялись. На предмет дополнительных релевантных исследований вручную были просмотрены все литературные источники отобранных публикаций, а также систематических обзоров или метаанализов. Поиск литературы был проведен с сентября 1954 по 18 июля 2021 гг.

Критерии включения и исключения

В соответствии с критериями PICOS (популяция, вмешательство, сравнение, исходы и дизайн исследования) для включения публикаций в систематический обзор были выбраны следующие критерии отбора: (a) популяция: малосимптомные/бессимптомные пациенты с КРР (аденокарцинома) и синхронными нерезектабельными метастазами; (б) вмешательство: хирургия, ХТ/ЛТ; (c) сравнение: ПР с ХТ/ЛТ; (d) исходы: отдаленные результаты (общая выживаемость), непосредственные результаты (частота

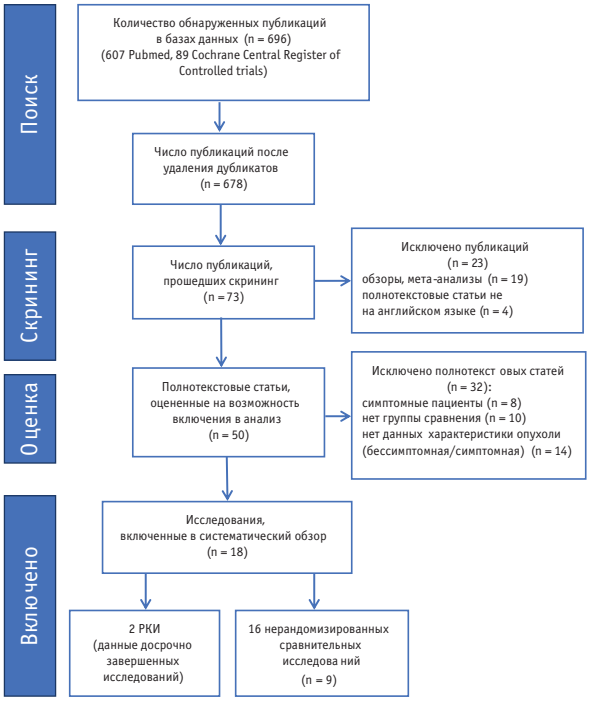

Рисунок 1. *Блок-схема поиска литературы для систематического обзора по PRISMA*

Figure 1. *Block diagram of literature search for a systematic review on PRISMA*

хирургических вмешательств на фоне осложнений, 30-дневная летальность); (e) дизайн исследования: нерандомизированные сравнительные исследования, данные досрочно завершенных РКИ. Критерии исключения были следующими: (a) отсутствие достаточных данных или интересующих результатов; (b) дублирующая публикация; (c) синхронные опухоли; (d) отсутствие данных по поводу изначальной характеристики опухоли (бессимптомная/малосимптомная или симптомная); (e) наличие в анамнезе хирургических вмешательств, химиотерапии, лучевой терапии по поводу первичной опухоли или отдаленных метастазов; (f) несравнительные исследования, обзоры, метаанализы, письма, отчеты о случаях или тезисы конференций.

Извлечение данных и оценка качества

Авторы рассмотрели и оценили отобранные исследования в соответствии с критериями включения и исключения. Данные включенных исследований были подвергнуты анализу. Для каждого исследования была собрана следующая информация: (a) характеристика исследования: первый автор, страна, год публикации, количество пациентов в каждой группе, тип исследования (контролируемые клинические исследования (ККИ)/исследования случай-контроль (ИСК)/ретроспективные когортные исследования/данные досрочно завершенных РКИ); (b) исходные характеристики пациента: локализация опухоли и метастазов, а также возраст, пол, режимы химиотерапии; (c) результаты исследования: отдаленные результаты, включающие общую выживаемость и непосредственные результаты, включающие частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений, 30-дневную летальность. Оценку качества отобранных нерандомизированных сравнительных исследований выполняли с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы (NOS). Каждому исследованию присваивали баллы (максимум 9 баллов), оценка ≥ 6 указывала на хорошее качество исследования [35,36]. Качество включенных исследований определяли путем изучения трех факторов: отбор пациентов, сопоставимость исследуемых групп и оценка результатов. Качество отобранных РКИ не оценивали, в связи с досрочным прекращением исследований и отсутствием полноценных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследования

При первоначальном поиске литературы было выявлено в общей сложности 696 публикаций. Всего было найдено 50 полнотекстовых статей, из которых 32 не соответствовали критериям включения. В некоторых исследованиях в группу ПР частично были включены пациенты с симптомными опухолями, такие исследования были исключены из нашего анализа. Также были исключены исследования, в которых не было группы сравнения или отсутствовала информация по поводу изначальной характеристики опухоли (бессимптомная/малосимптомная или симптомная). Наконец, в систематический обзор были включены 18 исследований [13,37–53] (Табл. 1, 2), опубликованные в период с 1999 по 2021 гг., в которых приняли участие 2995 больных КРР с малосимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами (1734 пациента в группе ПР и 1261 пациент в группе с самостоятельной ХТ/ЛТ). Было проведено 2 ККИ [41,49], 2 исследования ИСК [39,40], 12 ретроспективных когортных исследований [13,37,38,42–48,50,51] и 2 РКИ (промежуточные данные), которые были досрочно завершены [52,53]. Блок-схема поиска литературы PRISMA для систематического обзора представлена на рисунке 1.

Характеристики пациентов

Основные характеристики пациентов, включенных исследований, представлены в таблицах 3,4. В 12 исследованиях (1276 пациентов) сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, соматическому статусу, локализации опухоли и распространенности метастатического процесса [37,39–45,49,51–53], в 2 исследованиях (272 пациента) группы сравнения были почти сопоставимы [48,50]. Однако в 4 исследованиях (1447 пациентов) наблюдалась явная неоднородность групп [13,38,46,47]. Ruo и соавторы [13] в своей работе сообщают, что в хирургической группе была выше частота сопутствующих заболеваний (p = 0,04), чаще встречались пациенты с опухолями правой половины ободочной кишки (p = 0,03), с большим объемом поражения печени (p = 0,02). По данным Michel и соавторов [38], в химиотерапевтической группе было больше пациентов с раком прямой кишки (p = 0,03), а в хирургической группе чаще встречались пациенты с меньшим объемом поражения печени (p = 0,03). Watanabe и соавторы [46] в своем исследовании продемонстрировали, что в химиотерапевтической группе было больше пациентов с метастазами в более чем один орган (p = 0,047). В исследовании, проведенном Ahmed и соавторами [47], в химиотерапевтической группе преобладали пациенты с отягощенным соматическим статусом (p < 0,001), опухолями прямой кишки (p = 0,03), метастатическим поражением более одного органа (p = 0,01).

Отдаленные онкологические результаты (общая выживаемость)

Отдаленные онкологические результаты включенных в анализ исследований представлены в таблицах

Таблица 1. *Основные характеристики включенных нерандомизированных сравнительных исследований*
Table 1. *The main characteristics of the included non-randomized comparative studies*

Автор, год публикации	Страна	Период исследования	Тип исследования	Пациенты (*n*)		NOS
				ПР	ХТ (ЛТ)	
Scoggins 1999 [37]	США	1985–1997	Ретроспективное когортное, одноцентровое	66	23	6
Ruo 2003 [13]	США	1996–1999	Ретроспективное когортное, одноцентровое	127	103	6
Michel 2004 [38]	Франция	1996–1999	Ретроспективное когортное, одноцентровое	31	23	6
Benoist 2005 [39]	Франция	1997–2002	Исследование случай-контроль, одноцентровое	32	27	7
Galizia 2008 [40]	Италия	1995–2005	Исследование случай-контроль, одноцентровое	42	23	6
Seo 2010 [41]	Корея	2001–2008	Контролируемое клиническое, одноцентровое	144	83	6
Cetin 2013 [42]	Турция	2006–2010	Ретроспективное когортное, многоцентровое	53	46	6
Boselli 2013 [43]	Италия	2010–2011	Ретроспективное когортное, многоцентровое	17	31	6
Yun 2014 [44]	Корея	2000–2008	Ретроспективное когортное с PSM, одноцентровое	113	113	8
Matsumoto 2014 [45]	Япония	2005–2011	Ретроспективное когортное, одноцентровое	41	47	7
Watanabe 2014 [46]	Япония	2002–2009	Ретроспективное когортное, одноцентровое	46	112	6
Ahmed 2015 [47]	Канада	1992–2005	Ретроспективное когортное, многоцентровое	521	313	6
Niitsu2015 [48]	Япония	2007–2013	Ретроспективное когортное, одноцентровое	42	15	7
Wang 2016 [49]	Китай	2011–2013	Контролируемое клиническое, одноцентровое	118	73	7
Urvay 2020 [50]	Турция	2009–2016	Ретроспективное когортное, многоцентровое	139	76	6
Doah 2021 [51]	Корея	2001–2018	Ретроспективное когортное, одноцентровое	98	48	7

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов, NOS — шкала Ньюкасла-Оттавы, PSM — propensity score matching

Таблица 2. *Основные характеристики досрочно завершенных РКИ*
Table 2. *Main characteristics of prematurely completed randomized clinical trials*

Автор, год публикации	Страна	Название РКИ	Период исследования	Тип исследования	Пациенты (*n*)	
					ПР	ХТ (ЛТ)
Park 2020 [52]	Корея	PTR Trial	2013–2016	РКИ, многоцентровое	23	21
Kanemitsu 2021 [53]	Япония	JCOG1007	2012–2019	РКИ, многоцентровое	81	84

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов

5,6. В 13 исследованиях [37–39,41,42–46,48,51–53], в которых сравнивали две группы пациентов (787 ПР и 673 ХТ/ЛТ), медиана продолжительности жизни была сопоставима в обеих группах. В одном из этих исследований [51] после проведения многовариантного регрессионного анализа Кокса было получено статистически значимое снижение риска смерти у больных с бессимптомной первичной опухолью после ПР (ОР = 0.61, 95% ДИ 0.40–0.94, $P < 0.05$). В 5 исследованиях [13,40,47,49,50], сравнивающих хирургическую и химиотерапевтическую группы (947 и 588 пациентов, соответственно) медиана продолжительности жизни была статистически значимо выше в хирургической группе.

Непосредственные результаты

Непосредственные результаты включенных в анализ исследований представлены в таблицах 7,8. Оперативные вмешательства по поводу осложнений на фоне самостоятельной химиотерапии встречались в 7 исследованиях, в то время как в хирургической группе не было выявлено случаев повторных оперативных вмешательств на фоне возникших осложнений [38–40,45,46,51,52]. В 6 исследованиях частота хирургических вмешательств по поводу осложнений на фоне проведенного лечения была выше в химиотерапевтической группе [13,37,41,44,49,53]; в 1 исследовании была выше в хирургической группе [42] и в 4 исследованиях были представлены неполные или совсем отсутствовали данные по группам сравнения [43,47,48,50]. Тридцатидневная летальность отмечена только в хирургической группе в 6 исследованиях [13,37,47,49,52,53]; только в химиотерапевтической группе в 2 исследованиях [40,45]; только в химиотерапевтической группе (данные по хирургической группе отсутствуют) в 1 исследовании [50]; была выше в хирургической группе в 1 исследовании [43]; была выше в химиотерапевтической группе в 1 исследовании [44]; не была выявлена в обеих сравниваемых группах в 7 исследованиях [38,39,41,42,46,48,51].

ДИСКУССИЯ

Несмотря на то, что ряд зарубежных и российских исследователей сообщают об увеличении продолжительности жизни у больных КРР с нерезектабельными метастазами после ПР [22–26,54], проблема выбора тактики лечения в отношении первичной опухоли остается нерешенной.

Таблица 3. *Основные характеристики пациентов нерандомизированных сравнительных исследований*
Table 3. *Main characteristics of patients in non-randomized comparative studies*

Автор, год публикации	Возраст (медиана)		Мужчины (%)		Локализация опухоли	Локализация метастазов
	ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)		
Scoggins [37]	64	61	NA	NA	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина
Ruo [13]	64	61	64	55	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, другие локализации
Michel [38]	59,8*	58,9*	55	70	ОК/ПК	Печень, брюшина
Benoist [39]	60*	61*	59	67	ОК/ПК	Печень
Galizia [40]	62*	59*	67	55	ОК/ПК	Печень
Seo [41]	58*	56*	65	63	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, другие локализации
Cetin [42]	55	52	55	59	ОК/ПК	Печень
Boselli [43]	70*	73*	NA	NA	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина
Yun [44] после PSM	59	60	73	68	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, другие локализации
Matsumoto [45]	67	62	61	70	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, другие локализации
Watanabe [46]	63	60	54	63	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, лимфоузлы
Ahmed 2015 [47]	69	71	57	60	ОК/ПК	Печень, другие локализации
Niitsu2015 [48]	61,5	63	19	47	ОК/ПК	NA
Wang 2016 [49]	57	58	55	59	ОК/ПК	NA
Urvay 2020 [50]	59	62	61	67	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина
Doah 2021 [51]	69	66,5	50	60	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, другие локализации

*ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ОК — ободочная кишка, ПК — прямая кишка, NA — нет данных, * — средняя*

Таблица 4. *Основные характеристики пациентов и непосредственные результаты досрочно завершенных РКИ*
Table 4. *Main characteristics of patients and immediate results of prematurely completed RCTs*

Автор, год публикации	Возраст (медиана)		Мужчины (%)		Локализация опухоли	Локализация метастазов
	ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)		
Park [52]	62,3*	58,8*	81	55	ОК/ПК	Печень, легкие, лимфоузлы, другие локализации
Kanemitsu [53]	65	65	56	54	ОК/ПК	Печень, легкие, брюшина, лимфоузлы, другие локализации

*ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, ОК — ободочная кишка, ПК — прямая кишка, * — средняя*

Таблица 5. *Отдаленные онкологические результаты нерандомизированных сравнительных исследований*
Table 5. *Long-term oncological results of non-randomized comparative studies*

Автор	Пациенты (*n*)	Пациенты (n)		ОВ (%)		Медиана ОВ (мес.)		*P* value
		ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)	
Scoggins [37]	89	66	23	17 (2-летняя)	18 (2-летняя)	14,5	16,6	0,59
Ruo [13]	230	127	103	25 (2-летняя)	6 (2-летняя)	16,0	9,0	0,001
Michel [38]	54	31	23	NA	NA	21,0	14,0	0,718
Benoist [39]	59	32	27	44 (2-летняя)	41 (2-летняя)	23,0	22,0	0,753
Galizia [40]	65	42	23	15 (4-летняя)	0 (4-летняя)	15,2	12,3	0,03
Seo [41]	227	144	83	NA	NA	22	14	NS
Cetin [42]	99	53	46	NA	NA	23	17	0,322
Boselli [43]	48	17	31	17,6 (1-летняя)	19,4 (1-летняя)	4	5	NS
Yun [44] после PSM	226	113	113	4,9 (5-летняя)	3,5 (5-летняя)	17,2	14,4	0,16
Matsumoto [45]	88	41	47	NA	NA	23,9	22,6	NS
Watanabe [46]	158	46	112	NA	NA	19,9	19	NS
Ahmed [47]	834	521	313	NA	NA	19,7	8,4	< 0,0001
Niitsu [48]	57	42	15	NA	NA	23,9	13,4	0,093
Wang [49]	191	118	73	NA	NA	22,5	17,8	< 0,01
Urvay [50]	215	139	76	19 (5-летняя)	8 (5-летняя)	29,56	14,25	< 0,001
Doah [51]	146	98	48	NA	NA	18	15	0,15

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов, ОВ — общая выживаемость, NS — отсутствие статистической значимости (P > 0,05), NA — нет данных

В контексте рассматриваемого в данном систематическом обзоре вопроса в настоящее время опубликованы только результаты сравнительных нерандомизированных исследований. Из семи инициированных рандомизированных исследований [55–61] (Табл. 9) доступны неполные результаты двух досрочно завершенных РКИ [59,61], которые были также включены в наш анализ. В исследовании Kanemitsu E.J., и соавт. [53], материалом которого стали результаты лечения 165 пациентов (81 ПР и 84 ХТ/ЛТ), 3-летняя

Таблица 6. *Отдаленные онкологические результаты досрочно завершенных РКИ*
Table 6. *Long-term oncological results of prematurely completed RCTs*

Автор	Пациенты (*n*)	Пациенты (*n*)		ОВ (%)		*P* value	Медиана ОВ (мес.)		*P* value
		ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)		ПР	ХТ (ЛТ)	
Park [52]	44	23	21	69,5 (2-летняя)	44,8 (2-летняя)	0,058	NA	NA	NA
Kanemitsu [53]	165	81	84	32,9 (3-летняя)	33,0 (3-летняя)	NS	25,9	26,4	0,72

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов, ОВ — общая выживаемость, NS — отсутствие статистической значимости (P > 0.05), NA — нет данных

Таблица 7. *Непосредственные результаты нерандомизированных сравнительных исследований и режимы химиотерапии*
Table 7. *Immediate results of non-randomized comparative studies and chemotherapy regimens*

Автор	Пациенты (*n*)	Пациенты (*n*)		Схемы ХТ		Частота хирургических вмешательств на фоне осложнений/30-дневная летальность (%)	
		ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)
Scoggins [37]	89	66	23	NA	5-FU-based CT ± ЛТ	3/4,6	8,7/0
Ruo [13]	230	127	103	NA	5-FU ± leucovorin ± ЛТ	1,6/1,6	29/0
Michel [38]	54	31	23	Oxaliplatin/irinotecan	Oxaliplatin/irinotecan ± ЛТ	0/0	21,7/0
Benoist [39]	59	32	27	5-FU ± leucovorin ± irinotecan	5-FU ± leucovorin ± irinotecan	0/0	14,8/0
Galizia [40]	65	42	23	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	0/0	30/14
Seo [41]	227	144	83	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	3,5/0	9,6/0
Cetin [42]	99	53	46	IFL + bevacizumab/ XELOX + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	XELOX + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	5,7/0	4,4/0
Boselli [43]	48	17	31	FOLFOX ± bevacizumab	FOLFOX ± bevacizumab	NA/29,4	NA/19,3
Yun [44] после PSM	226	113	113	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targetedagents	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targetedagents	0,9/0,9	4,5/2,7
Matsumoto [45]	88	41	47	FOLFOX/FOLFIRI/ oxaliplatin + S-1 (SOX)/ CPT-11 + UFT/LV/ simplifiedLV5FU2/UFT/ LV	FOLFOX ± bevacizumab/ FOLFOX ± cetuximab/ FOLFIRI ± bevacizumab/ irinotecan + S-1 (IRIS)/ oxaliplatin + S-1 + bevacizumab ± ЛТ	0/0	38,3/2,1
Watanabe [46]	158	46	112	5-FU/ IFL/ FOLFOX/ FOLFIRI + SOL/ FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	5-FU/ IFL/ FOLFOX/ FOLFIRI + SOL/ FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	0/0	21/0
Ahmed [47]	834	521	313	5-FU + leucovorin/ oxaliplatin-based CT ± bevacizumab / irinotecan-based CT ± bevacizumab	5-FU + leucovorin/ oxaliplatin-based CT ± bevacizumab / irinotecan-based CT ± bevacizumab ± ЛТ	NA/4,8	NA/NA
Niitsu [48]	57	42	15	mFOLFOX6 ± bevacizumab или cetuximab или panitumumabXELOX ± bevacizumab или cetuximab или panitumumab/ FOLFIRI	mFOLFOX6 ± bevacizumab или cetuximab или panitumumabXELOX ± bevacizumab или cetuximab или panitumumab/ FOLFIRI	NA/0	20/0
Wang [49]	191	118	73	FOLFOX/XELOX/ FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/XELOX/ FOLFIRI + bevacizumab ± ЛТ	5,1/2,5	11/0
Urvay [50]	215	139	76	(FOLFIRI или FOLFOX или XELOX) ± (bevacizumab или cetuximab или panitumumal)	(FOLFIRI или FOLFOX или XELOX) ± (bevacizumab или cetuximab или panitumumal)	NA/NA	NA /9,2
Doah [51]	146	98	48	Fluorouracil/ capecitabine/ (fluorouracil или capecitabine) + (irinotecan или oxaliplatin) ± (bevacizumab или cetuximab)	Fluorouracil/ capecitabine/ (fluorouracil или capecitabine) + (irinotecan или oxaliplatin) ± (bevacizumab или cetuximab)	0/0	48,1/0

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов, NA — нет данных, FOLFIRI = 5-FU + leucovorin + irinotecan, XELOX = capecitabine + oxaliplatin, IFL = leucovorin + irinotecan, FOLFOX = 5-FU + leucovorin + oxaliplatin, S-1 = tegafur + gimeracil + oteracilpotassium, UFT/LV = tegafur + uracil/leucovorin, SOL = S-1 + LV + L-OHP, CT — химиотерапия

Таблица 8. *Непосредственные результаты досрочно завершенных РКИ и режимы химиотерапии*
Table 8. *Immediate results of prematurely completed RCTs and chemotherapy regimens*

Автор	Пациенты (*n*)	Пациенты (*n*)		Схемы ХТ		Частота хирургических вмешательств на фоне осложнений/30-дневная летальность (%)	
		ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)	ПР	ХТ (ЛТ)
Park [52]	44	23	21	(FOLFIRI или FOLFOX) ± (cetuximab или bevacizumab)	(FOLFIRI или FOLFOX) ± (cetuximab или bevacizumab)	0/3,8	22,7/0
Kanemitsu [53]	165	81	84	mFOLFOX6 + bevacizumab/ CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1	mFOLFOX6 + bevacizumab/ CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1	1,2/4	13/0

ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, ЛТ — лучевая терапия, n — количество пациентов, FOLFIRI = 5-FU + leucovorin + irinotecan, FOLFOX = 5-FU + leucovorin + oxaliplatin, S-1 = tegafur + gimeracil + oteracilpotassium, CapeOX = capecitabine + oxaliplatin

Таблица 9. *Рандомизированные контролируемые исследования*
Table 9. *Randomized controlled trials*

Название РКИ	Страна	№ исследования	Первичная точка	Выборка	Запланированное начало/завершение исследования	Статус
SYNCHRONOUS [55]	Германия	ISRCTN30964555	OS, 3-летняя	800 → 392	2011–2019	В процессе/набор пациентов закончен
CAIRO4 [56]	Нидерланды	NCT01606098	OS, 5-летняя	360	2012–2020	Набор пациентов продолжается
CCRe-IV [57]	Испания	NCT02015923	OS, 2-летняя	336	2013–2018	В процессе/набор пациентов закончен
CLIMAT [58]	Франция	NCT02363049	OS, 2-летняя	278	2014–2018	Набор пациентов продолжается
PTR Trial [59]	Корея	NCT01978249	OS, 2-летняя	480	2013–2016	Досрочно завершено
China multicenter [60]	Китай	NCT02149784	OS, 3-летняя	480	2015–2019	Набор пациентов продолжается
JCOG1007 [61]	Япония	UMIN000008147	OS, 3-летняя	770 → 280	2012–2020	Досрочно завершено

общая выживаемость была сопоставима в сравниваемых группах, 30-дневная летальность была выявлена только в хирургической группе и составила 4%, в связи с чем по решению этического комитета РКИ было досрочно завершено, при этом изначально в исследование планировалось включить 280 пациентов. Многие авторы в своих работах пытаются ссылаться на эти данные, как на результаты полноценного РКИ. Однако в данном РКИ запланированный объем статистической выборки не был достигнут, что могло повлиять на качество научного исследования и достоверность полученных результатов. Только данные по репрезентативным выборкам можно экстраполировать на всю популяцию. Исследование, проведённое совместно учёными США и Греции, подтверждает тот факт, что оценка величины эффекта лечения в значительной степени зависит от размера выборки [62]. Кроме того, в исследование не были включены пациенты с опухолями средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки, что, по мнению самих авторов, также могло повлиять на результаты исследования. При этом качество исследования в процессе набора пациентов заметно ухудшилось, в связи с этическими разногласиями среди лечащих врачей. Таким образом, полученные данные, по нашему мнению, не должны рассматриваться, как результаты полноценного РКИ. Для получения убедительных доказательств относительно наличия и отсутствия эффекта от ПР необходимы адекватно проведенные РКИ.

Результаты второго досрочно завершенного РКИ сообщают Park, et al. [52]. В своей работе авторы продемонстрировали результаты лечения 44 пациентов (23 ПР и 21 ХТ/ЛТ), что было в 10(!) раз меньше запланированного объема выборки: 480 пациентов. Исследователи показали значимое преимущество при выполнении ПР в отношении канцероспецифической выживаемости (72,3% против 47,1%, $p = 0,049$). Двухлетняя общая выживаемость в группе ПР и ХТ составила 69,5% и 44,8%, соответственно ($P = 0,058$). И хотя не было выявлено достоверной статистической разницы по общей выживаемости между группами, уровень значимости 0,058 указывает на то, что исследование следовало продолжить для достижения необходимой мощности.

Большинство опубликованных за последнее время метаанализов и обзоров, изучавших эффект от ПР в отношении общей выживаемости у больных нерезектабельным метастатическим КРР, включали

исследования, в которых принимали участие пациенты как с симптомными, так и бессимптомными опухолями [23–25,63–66]. Первый метаанализ, в который вошли только пациенты с бессимптомными опухолями, был опубликован Cirocchi R. и соавторами в 2012 году [67]. Авторы проанализировали 7 работ (1086 пациентов: 722 ПР и 364 ХТ/ЛТ) и не выявили статистически значимого увеличения общей выживаемости после ПР. Однако с 2012 по 2021 гг. были проведены еще 12 дополнительных исследований, которые могут изменить вывод, сделанный авторами. Кроме того, в метаанализе были проанализированы данные по общей выживаемости только в 4 из 7 исследований. К тому же в одном исследовании [68], включённом в данный метаанализ, в химиотерапевтическую группу входили симптомные пациенты, что также могло отразиться на полученных результатах.

Также за последнее время было опубликовано несколько когортных исследований на основе крупных баз данных национальных регистров. Ряд из них показал значимое преимущество от ПР в отношении общей выживаемости [22,26,69], другие — отсутствие эффекта [70]. Эти работы мы не включили в наш анализ по причине того, что во всех этих популяционных исследованиях отсутствовали данные о симптомности первичной опухоли. И хотя из 18 исследований, включенных в анализ, в 4 исследованиях (1276 пациентов) наблюдалась явная неоднородность групп, в 12 исследованиях (1447 пациентов) группы сравнения были сопоставимы. Стоит отметить, что схемы химиотерапии в проведенных исследованиях несколько отличались. Однако в большинстве работ лечение было проведено с использованием современных таргетных препаратов. В 10 исследованиях всем пациентам в группе ПР была проведена послеоперационная ХТ. В 2 исследованиях данные о проведении послеоперационной ХТ отсутствовали.

Частота хирургических вмешательств на фоне осложнений после ПР составила от 0% до 5,1%, в то время как в химиотерапевтической группе она оказалась значительно выше и составила от 4,4% до 48,1%. При этом в 7 проведенных исследованиях возникшие осложнения в послеоперационном периоде были купированы консервативными методами без применения хирургии. По данным Stillwell A.P. с соавторами [71], которые ретроспективно изучили результаты ПР у 379 пациентов с нерезектабельным метастатическим раком толстой кишки, частота повторных хирургических вмешательств по поводу осложнений ПР составила 8,7%. Однако из 379 пациентов 26,6% были оперированы по экстренным показаниям, в связи с возникшими осложнениями со стороны первичной опухоли. Некоторые авторы в своих публикациях сообщают, что задержка начала системной химиотерапии на фоне возникших послеоперационных осложнений, может способствовать прогрессированию заболевания и снизить показатели выживаемости [27,28]. Напротив, Claassen Y. и соавторы [72], оценив влияние немедленной и отсроченной химиотерапии на общую выживаемость у больных КРР с нерезектабельными метастазами и бессимптомной первичной опухолью, не выявили преимуществ от назначения немедленной химиотерапии в отношении общей выживаемости (ОР = 1,17, 95% ДИ 0,93–1,46).

Тридцатидневная летальность после ПР в 17 исследованиях составила от 0% до 4,8%, в то время как в химиотерапевтической группе она оказалась значительно выше и колебалась от 0% до 14%. Только в одном исследовании, проведенным Boselli с соавторами [43], наблюдалась высокая 30-дневная летальность, причем как в хирургической, так и в химиотерапевтической группе, которая составила 29,4% и 19,3%, соответственно. При этом разница в сравниваемых группах оказалась статистически незначимой.

Несмотря на то, что в 13 исследованиях (1460 пациентов: 787 ПР и 673 ХТ/ЛТ) общая выживаемость была сопоставима в обеих группах, 5 исследований, включающие большее число пациентов (1535 пациентов: 947 ПР и 588 ХТ/ЛТ), показали значимое преимущество от ПР в отношении общей выживаемости. Кроме того, Doah и соавторы [51], сравнивая медиану продолжительности жизни в двух группах (146 пациентов: 98 ПР и 48 ХТ) и не выявив значимых различий, после проведения многовариантного регрессионного анализа Кокса получили статистически значимое снижение риска смерти у больных после ПР (ОР = 0,61, 95% ДИ 0,40–0,94, $P < 0,05$).

Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. Среди 18 исследований, включенных в анализ, не было ни одного полноценного РКИ. Результаты инициированных РКИ пока не доступны и будут опубликованы в ближайшие несколько лет. Отсутствие в анализе РКИ может привести к высокому риску систематической ошибки, а именно, недостаточно полному поиску данных и включению в анализ исследований низкого качества, а также высокой гетерогенности отобранных исследований. Таким образом, насущной потребностью являются ожидаемые результаты РКИ: SYNCHRONOUS (ISRCTN30964555), CAIRO4 (NCT01606098), CCRe-IV (NCT02015923), CLIMAT (NCT02363049), China multicenter (NCT02149784).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, вопрос, может ли паллиативная резекция ободочной или прямой кишки при бессимптомной первичной опухоли

и нерезектабельных метастазах улучшить общую выживаемость больных, остается открытым. Однако имеющиеся данные литературы говорят о том, что паллиативная резекция потенциально может улучшить канцероспецифическую выживаемость данной группы больных. Этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследованиях и данных досрочно завершенных РКИ, в связи с чем для окончательного вывода необходимы дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные исследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Рыбаков Е.Г., Алимова Ю.В.*
Сбор и обработка материалов: *Алимова Ю.В.*
Написание текста: *Алимова Ю.В.*
Редактирование: *Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Evgeny G. Rybakov, Iuliia V. Alimova*
Collection and processing of the material: *Iuliia V. Alimova*
Writing of the text: *Iuliia V. Alimova*
Editing: *Yury A. Shelygin, Evgeny G. Rybakov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Алимова Юлия Васильевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ORCID 0000-0001-7245-4042
Шелыгин Юрий Анатольевич — научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID 0000-0002-8480-9362
Рыбаков Евгений Геннадиевич — руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор РАН, ORCID 0000-0002-6963-2650

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Iuliia V. Alimova — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, ORCID 0000-0001-7245-4042
Yury A. Shelygin — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, ORCID 0000-0002-8480-9362
Evgeny G. Rybakov — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, ORCID 0000-0002-6963-2650

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(8):637–45. doi: 10.1245/ASO.2005.06.012
2. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785–800. doi: 10.1002/cncr.31551
3. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):104–17. doi: 10.3322/caac.21220
4. Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, et al. The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery*. 1964;108(6):826–9. doi: 10.1016/0002-9610(64)90041-8
5. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(20):3721–8. doi: 10.1200/JCO.2003.11.122
6. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):896–903. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.896
7. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol*. 1994;12(5):960–9. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.960
8. Meta-analysis Group In Cancer, Piedbois P, Rougier P, Buyse M, Pignon J, Ryan L, Hansen R, Zee B, Weinerman B, Pater J, Leichman C, Macdonald J, Benedetti J, Lokich J, Fryer J, Brufman G, Isacson R, Laplanche A, Levy E. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):301–8. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.301
9. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–37. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663–71. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–42. doi: 10.1056/NEJMoa032691
12. Venook AND, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol*. 2015;32:5–s. 2014 (suppl; abstr LBA3).doi: 10.1093/annonc/mdu193.19
13. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(5):722–8. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00136-4
14. De Gramont A, Figer A, Seymou rM, et al. Leucovorin and Fluorouracil with or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*.

2000;18(16):2938–47. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2938
15. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3379–84. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9817
16. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):766–70. doi: 10.1245/s10434-006-9146-1
17. Huang Y, Ge K, Fu G, et al. Efficacy of Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer. *Med Sci Monit*. 2020;26:e923501. doi: 10.12659/MSM.923501
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): colon cancer [Internet] c2021 [cited 2021 Jan 21]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): rectal cancer [Internet] c2021 [cited 2020 Dec 22]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
20. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Committee, Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv22 — 40.doi: 10.1093/annonc/mdx224
21. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–1422.doi: 10.1093/annonc/mdw235
22. Chen JN, Shoucair S, Wang Z, et al. Primary Tumor Resection for Rectal Cancer With Unresectable Liver Metastases: A Chance to Cut Is a Chance for Improved Survival. *Front Oncol*. 2021;11:628715. doi: 10.3389/fonc.2021.628715
23. Ha GW, Kim JH, Lee MR. Meta-analysis of oncologic effect of primary tumor resection in patients with unresectable stage IV colorectal cancer in the era of modern systemic chemotherapy. *Ann Surg Treat Res*. 2018;95(2):64–72. doi: 10.4174/astr.2018.95.2.64
24. Sterpetti AV, Costi U, D'Ermo G. National statistics about resection of the primary tumor in asymptomatic patients with Stage IV colorectal cancer and unresectable metastases. Need for improvement in data collection. A systematic review with meta-analysis. *Surg Oncol*. 2020;33:11–18. doi: 10.1016/j.suronc.2019.12.004
25. Lee KC, Ou YC, Hu WH, et al. Meta-analysis of outcomes of patients with stage IV colorectal cancer managed with chemotherapy/radiochemotherapy with and without primary tumor resection. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7059–69. doi: 10.2147/OTT.S112965
26. 't Lam-Boer J, Van der Geest LG, Verhoef C, et al. Palliative resection of the primary tumor is associated with improved overall survival in incurable stage IV colorectal cancer: A nationwide population-based propensity-score adjusted study in the Netherlands. *International Journal of Cancer*. 2016;139(9):2082–94. doi: 10.1002/ijc.30240
27. Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, et al. Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1587–93. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181f2f202
28. Law WL, Choi HK, Lee YM, et al. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2559–66. doi: 10.1245/s10434-007-9434-4
29. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, et al. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg*. 2015;261(3):497–505. doi: 10.1097/SLA.0000000000000854
30. Cienfuegos JA, Baixauli J, Beorlegui C, et al. The impact of major postoperative complicationson long-term outcomes following curative resection of colon cancer. *Int J Surg*. 2018;52:303–8. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.001
31. Fujita, Yusuke et al. Impact of Postoperative Complications after Primary Tumor Resection on Survival in Patients with Incurable Stage IV Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2021;5(3):354–62. doi: 10.1002/ags3.12433
32. Peeters CF, de Waal RM, Wobbes T, et al. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer*. 2006;119(6):1249–53. doi: 10.1002/ijc.21928
33. Scheer MG, Stollman TH, Vogel WV, et al. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med*. 2008;49(6):887–91. doi: 10.2967/jnumed.107.048371
34. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;62:1006–12. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
35. Luchini C, Veronese N, Nottegar A, et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm Stat*. 2021;20(1):185–95. doi: 10.1002/pst.2068
36. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
37. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, et al. Non operative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6:651–7. doi: 10.1007/s10434-999-0651-x
38. Michel P, Roque I, Di Fiore F, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28:434–7. doi: 10.1016/s0399-8320(04)94952-4
39. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous resectable liver metastases. *The British Journal of Surgery*. 2005;92:1155–60. doi: 10.1002/bjs.5060
40. Galizia G, Lieto E, Orditura M,et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Archives of Surgery*. 2008;143:352–8. doi: 10.1001/archsurg.143.4.352
41. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, et al. Intestinal complications after palliative treatment forasymptomatic patientswith unresectable stage IV colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102:94–9. doi: 10.1002/jso.21577
42. Cetin B, Kaplan MA, Berk V, et al. Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Jan;43(1):28–32. doi: 10.1093/jjco/hys175
43. Boselli C, Renzi C, Gemini A, et al. Surgery in asymptomatic patients with colorectal cancer and unresectable liver metastases: the authors' experience. *Onco Targets Ther*. 2013;6:267–72. doi: 10.2147/OTT.S39448
44. Yun JA, Huh JW, Park YA, et al. The role of palliative resection for asymptomatic primary tumor in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(9):1049–58. doi: 10.1097/DCR.0000000000000193
45. Matsumoto T, Hasegawa S, Matsumoto S, et al. Overcoming the challenges of primary tumor management in patients with metastatic colorectal cancer unresectable for cure and an asymptomatic primary tumor. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):679–86. doi: 10.1097/DCR.0000000000000025
46. Watanabe A, Yamazaki K, Kinugasa Y, et al. Influence of primary

tumor resection on survival in asymptomatic patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(6):1037–42. doi: 10.1007/s10147-014-0662-x

47. Ahmed S, Fields A, Pahwa P, et al. Surgical Resection of Primary Tumor in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Stage IV Colorectal Cancer: A Canadian Province Experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(4):e41–7. doi: 10.1016/j.clcc.2015.05.008

48. Niitsu H, Hinoi T, Shimomura M, et al. Up-front systemic chemotherapy is a feasible option compared to primary tumor resection followed by chemotherapy for colorectal cancer with unresectable synchronous metastases. *World J Surg Oncol*. 2015;13:162. doi: 10.1186/s12957-015-0570-1

49. Wang Z, Liang L, Yu Y, et al. Primary Tumour Resection Could Improve the Survival of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Patients Receiving Bevacizumab-Containing Chemotherapy. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1239–46. doi: 10.1159/000447829

50. Urvay S, Eren T, Civelek B, et al.The role of primary tumor resection in patients with stage IV colorectal cancer with unresectable metastases. *J BUON*. 2020;25(2):939–44

51. Doah KY, Shin US, Jeon BH, et al. The impact of primary tumor resection on survival in asymptomatic colorectal cancer patients with unresectable metastases. *Annals of Coloproctology*. 2021;37(2):94–100. doi: 10.3393/ac.2020.09.15.1

52. Park EJ, Baek JH, Choi GS, et al. The Role of Primary Tumor Resection in Colorectal Cancer Patients with Asymptomatic, Synchronous, Unresectable Metastasis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Cancers*. 2020;12(8):2306. doi: 10.3390/cancers12082306

53. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(10):1098–1107. doi: 10.1200/JCO.20.02447

54. Воробьев Г.И., Одарюк Т.С., Шелыгин Ю.А. Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень. *Колопроктология*. 2002;(2):2–5 / Vorobiev G.I., Odaryuk T.S., Shelygin Yu.A. Surgical tactic at patients with the large intestine cancer with metastases to the liver. *Koloproktologia*. 2002;(2):2–5. (in Russ.).

55. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, et al. Resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS — a randomised controlled multicentre trial (ISRCTN30964555). *BMC Cancer*. 2012;12:142. doi: 10.1186/1471-2407-12-142

56. tLam-Boer J, Mol L, Verhoef C, et al. The CAIRO4 study: The role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer–a randomized phase III study of the Dutch colorectal cancer group (DCCG). *BMC Cancer*. 2014;14:741. doi: 10.1186/1471-2407-14-741

57. Biondo S, Frago R, Kreisler E, et al. Impact of resection versus no resection of the primary tumor on survival in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases: Protocol for a randomized multicenter study (CR4). *Int J Color Dis*. 2017;32:1085–90. doi: 10.1007/s00384-017-2827-3

58. Mehdi K. Colectomy in Patients With Asymptomatic and Unresectable Stage IV Colon Cancer (CLIMAT) in 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363049

59. Kim CW, Baek JH, Choi GS, et al. The role of primary tumor resection in colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastasis: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:34. doi: 10.1186/s13063-016-1164-0

60. Chen G. Palliative resection of asymptomatic primary tumor following effective induction chemotherapy in colorectal cancer patients with unresectable distant metastasis: a multi-center. *In: Prospective, Randomized Controlled Study*. 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02149784

61. Moritani K, Kanemitsu Y, Shida D, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 (iPACS study). *Jpn J Clin Oncol*. 2020;50(1):89–93. doi: 10.1093/jjco/hyz173

62. RA Moore, Gavaghan D, Tramèr RM, et al. Size is everything — large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain*. 1998;78:209–16. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00140-7

63. de Mestier L, Manceau G, Neuzillet C, et al. Primary tumor resection in colorectal cancer with unresectable synchronous metastases: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(6):156–69. doi: 10.4251/wjgo.v6.i6.156

64. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg*. 2010;34(4):797–807. doi: 10.1007/s00268-009-0366-y

65. Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3900–8. doi: 10.1245/s10434-014-3805-4

66. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, et al. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2019;43(7):1829–40. doi: 10.1007/s00268-019-04984-2

67. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD008997. doi: 10.1002/14651858.CD008997.pub2

68. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*. 2003;52:568–73. doi: 10.1136/gut.52.4.568

69. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic Relevance of Palliative Primary Tumor Removal in 37,793 Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Population-Based, Propensity Score-Adjusted Trend Analysis. *Ann Surg*. 2015;262(1):112–20. doi: 10.1097/SLA.0000000000000860

70. Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. *Cancer*. 2017;123(7):1124–33. doi: 10.1002/cncr.30230

71. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, et al. Predictors of Postoperative Mortality, Morbidity, and Long-Term Survival After Palliative Resection in Patients With Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2011;54(5):535–44. doi: 10.1007/DCR.0b013e3182083d9d

72. Claassen YHM, vander Valk MJM, Breugom AJ, et al. Survival differences with immediate versus delayed chemotherapy for asymptomatic incurable metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;11(11):–CD012326. doi: 10.1002/14651858.CD012326.pub2