

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-104-112>



Индивидуальный подход к тактике лечения метастатического колоректального рака (клинические наблюдения)

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Владимирова Л.Ю.,
Попова И.Л., Бондаренко О.К., Дашков А.В., Колесников В.Е.

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (ул. 14-я линия, д. 63, г. Ростов-на-Дону, 344037, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: оценить результаты двух клинических наблюдений успешного лечения метастатического колоректального рака.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: были рассмотрены случаи двух пациенток с метастатическим КРР, которым проводилась резекция в объеме R0 с последующими оперативными вмешательствами по поводу метастатического процесса на печени и легких, забрюшинных лимфоузлах, а также лекарственная противоопухолевая терапия. Общий срок наблюдения первой пациентки в настоящее время составил 12 лет, безрецидивный период — 5 лет. У второй пациентки в течение 12 лет наблюдается стабилизация заболевания, а общий срок наблюдения — 18,5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ: представленные клинические наблюдения имеют общие и разные признаки. Из общих моментов можно выделить многолетнее лечение на фоне прогрессирования заболевания, многолетнюю ремиссию, молодой возраст пациенток на момент начала лечения, что также может объяснить агрессивный характер течения заболевания. В то же время, молодой возраст позволил больным перенести повторные оперативные вмешательства и продолжительную лекарственную терапию. Хирургическое вмешательство применялось при резектабельном метастатическом поражении или сразу, как только метастатический процесс переведен в резектабельное состояние, независимо от локализации отдаленных метастазов. Клинические наблюдения демонстрируют широкие возможности современной терапии метастатического КРР с возможностью излечения даже, казалось бы, безнадежных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: комплексный подход к лечению больных метастатическим КРР с активной хирургической тактикой при резектабельном отдаленном метастатическом поражении или с периоперационным применением максимально эффективных схем лекарственной терапии при потенциально резектабельных метастазах может позволить контролировать заболевание даже при агрессивном течении и достичь выздоровления у некоторых больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический колоректальный рак, резекция печени, резекция легких, лекарственная терапия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Бондаренко О.К., Дашков А.В., Колесников В.Е. Индивидуальный подход к тактике лечения метастатического колоректального рака (клинические наблюдения). Колопроктология. 2023; т. 22, № 4, с. 104–112. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-104-112>

Individual approach to metastatic colorectal cancer treatment (clinical cases)

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Lubov Yu. Vladimirova,
Irina L. Popova, Olga K. Bondarenko, Andrey V. Dashkov,
Vladimir E. Kolesnikov

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (ul. 14-ya liniya, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia)

ABSTRACT Two patients with metastatic colorectal cancer underwent R0 large bowel resection followed by surgery liver and lungs metastases, retroperitoneal lymph nodes and post-op chemotherapy. The total follow-up period of the first patient was currently 12 years, the recurrence-free period was 5 years. In the second patient, stabilization of the disease was observed for 12 years, and the total follow-up period – 18.5 years. An integrated treatment approach to metastatic CRC with active surgery for removable distant metastases or perioperative use of the most effective drug therapy for potentially resectable metastases can control the disease even with an aggressive course.

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare that there is no conflict of interest

FOR CITATION: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Bondarenko O.K., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E. Individual approach to metastatic colorectal cancer treatment (clinical cases). *Koloproktologia*. 2023;22(4):104–112. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-104-112>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Солдаткина Наталья Васильевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, 344037, Россия; тел.: +7 (918) 545-30-04; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Soldatkina N.V., "National Medical Research Center of Oncology", ul. 14th line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; tel.: +7 (918) 545-30-04; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

Дата поступления — 16.01.2023

Received — 16.01.2023

После доработки — 19.07.2023

Revised — 19.07.2023

Принято к публикации — 09.11.2023

Accepted for publication — 09.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Выбор тактики лечения метастатического колоректального рака ответственен и не всегда прост, так как, согласно современным представлениям, некоторых пациентов можно излечить. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России обладает большим опытом лечения больных метастатическим колоректальным раком. Однако самыми яркими, на наш взгляд, примерами являются успешные результаты лечения двух пациенток.

Клиническое наблюдение №1

Пациентка Ш., 41 год (1970 г.р.), в течение нескольких месяцев беспокоили боли в левой половине живота, запоры. При ФКС по месту жительства 9.09.2011 г. выявлена опухоль сигмовидной кишки на 20 см от ануса. Гистологическое исследование №61724-33: G1 аденокарцинома. Больная направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Данные объективного исследования: общее состояние удовлетворительное (ECOG 0), температура тела 36,6 °C. Тоны сердца приглушены, ритмичны, АД — 110/70, ЧСС — 72 удара в мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 16 в мин. Живот мягкий, в левой подвздошной области пальпируется бугристое опухолевое образование до 10 см, пальпация безболезненна. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Диурез в норме. При СРКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 13.09.11 г.: выявлена опухоль сигмовидной кишки до 7 см, печень без очагов. Лабораторные показатели: РЭА — 13 нг/мл, ЛДГ — 351 Ед/л, билирубин — 8,5 мкмоль/л. С диагнозом ЗНО сигмовидной кишки cT3-4N1M0 ст. 3 гр. 2, пациентке 15.09.2011 г. выполнена лапаротомия, при которой выявлена стенозирующая опухоль сигмовидной кишки, до 10 × 7 см в диаметре, прорастающая брыжейку, левые придатки матки, метастатически измененные лимфоузлы брыжейки сигмовидной кишки, метастаз в S7 правой доли печени 1,5 см, метастаз в S3 левой доли печени размером до 3,5 см.

Выполнена операция в объеме резекции сигмовидной кишки, аднексэктомия слева, лимфодиссекция D3, атипичная резекция S7 печени, S3 печени (R0). Гистологическое исследование послеоперационного материала №58252-61/11: G2 аденокарцинома с инвазией в клетчатку и яичник, некрозы. В печени — аденокарцинома. Послеоперационный диагноз: ЗНО сигмовидной кишки pT4bN1M1 HEP G2R0, ст.4, гр.2.

С сентября 2011 г. по январь 2012 г. пациентке проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX6. При контрольном исследовании на этапах лечения прогрессирования заболевания не выявлено (СРКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 15.11.2011 г., МРТ головного мозга от 20.12.2011 г.). При контрольном обследовании в феврале 2012 г. выявлено прогрессирование заболевания с метастатическим поражением печени, правого яичника (Рис. 1,2), в легких патологических образований не обнаружено (СРКТ органов грудной клетки от 01.02.2012).

С февраля 2012 г. пациентке проведено 10 курсов химиотерапии FOLFOX4. В марте 2012 г. после получения результата молекулярно-генетического исследования (дикий тип RAS), со второго курса в схему лечения добавлены ингибиторы EGFR (цетуксимаб, затем панитумумаб), к сентябрю 2012 г. получила 21 курс таргетной терапии на фоне сопроводительной лекарственной терапии. Модификации дозы и отложенных циклов не было.

При обследовании через 2 месяца от начала терапии, по данным МРТ (25.04.12 г.), метастатическое поражение правой доли печени оставалось без динамики (1,8 × 1,8 × 2,2 см) с февраля 2012 г., а вот признаков поражения правого яичника не определялось. Через 4 месяца от начала терапии выявлена положительная МР-динамика в виде уменьшения в размерах метастатического очага в правой доле печени до 1,2 × 1,2 × 1,5 см, также выявлена фолликулярная киста 1,9 см правого яичника (18.06.12 г.). Через 7 месяцев терапии иринотеканом и ингибиторами EGFR МР-картина оставалась стабильной (Рис. 3,4).

Продолжительность ремиссии на 1 линии терапии с применением таргетной терапии составила 11 месяцев. В дальнейшем течение заболевания характеризовалось прогрессированием с метастатическим поражением легких, которое выявлено при СРКТ органов грудной клетки 23.01.2013: в легких с обеих сторон метастатические очаги до 1 см, наибольшие — справа в S8, субплевральный очаг 0,6 см, и очаг 1 см центрально в S7 (Рис. 5). В печени очаг метастатического поражения остался без динамики по сравнению с 2012 г. (МРТ от 23.01.2013, Рис. 6).



Рисунок 1. МРТ брюшной полости от 01.02.2012 г.: метастатическое поражение S8 правой доли печени 1,9 × 1,7 см
Figure 1. MRI of the abdominal cavity from 02/01/2012: metastatic lesion S8 of the right lobe of the liver 1,9 × 1,7 cm



Рисунок 2. МРТ малого таза от 01.02.2012 г.: солидное образование правого яичника 3,1 см
Figure 2. Pelvic MRI from 02/01/2012: solid formation of the right ovary 3.1 cm

С января по июль 2013 г. пациентка получала 2 линию терапии. Проведено 6 курсов химиотерапии ириноканом и панитумумабом. При контрольном обследовании в июле 2013 г. выявлена частичная ремиссия (–50%): уменьшение метастаза в S8 правой доле печени с 3,0 см до 2,0 см в диаметре, метастаз в S7 правого легкого не определяется (ранее был диаметром 1,0 см), сохранился метастаз в правом яичнике прежних размеров — 0,5 см (Рис. 7,8).

С июля 2013 г. в связи с отсутствием препарата пациентка находилась под динамическим наблюдением. Ремиссия составила 10 месяцев.

При контрольном обследовании в сентябре 2013 г. выявлено прогрессирование метастатического поражения печени (Рис. 9). При СРКТ грудной

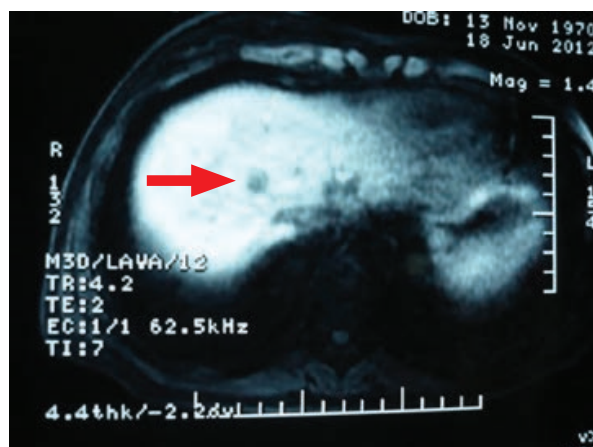


Рисунок 3. МРТ от 19.09.2012 г.: МР-картина метастатического поражения правой доли печени 1,3 × 1,3 см, положительная динамика

Figure 3. MRI from 09/19/2012: MR-picture of metastatic lesion of the right lobe of the liver 1.3 × 1.3 cm, positive dynamics

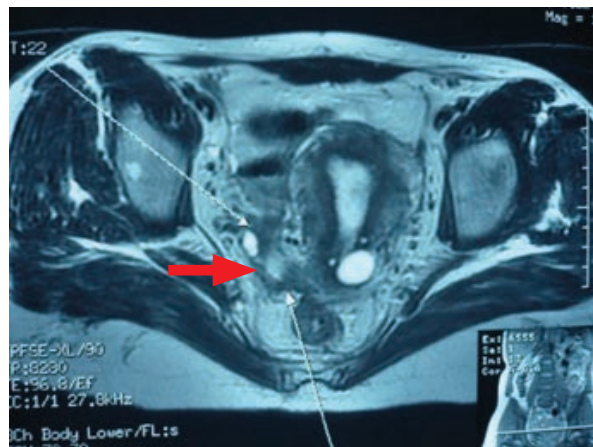


Рисунок 4. МРТ от 19.09.2012 г.: МР-картина кисты правого яичника

Figure 4. MRI from 09/19/2012: MR-picture of the cyst of the right ovary

клетки 24.09.2013 г. очаговое поражение легких не выявляется.

8.10.2013 г. пациентке выполнена лапаротомия, при которой выявлен метастаз в S8 правой доли печени 2,5 см, расположенный в 3 см от устья правой печеночной вены, матка увеличена в размерах, придатки справа представлены кистозным образованием до 6 см в диаметре, запаянным в заднем своде, с тонкой, гладкой капсулой и прозрачным содержимым. Выполнена атипичная резекция S8 правой доли

печени, надвлагалищная ампутация матки с правыми придатками. Гистологическое исследование послеоперационного материала №63810-19/13: в печени метастаз аденокарциномы, киста яичника.

С октября 2013 г. по март 2014 г. возобновлена терапия (получила 4 курса химиотерапии иринотеканом на фоне таргетной терапии ингибиторами EGFR). При контрольных обследованиях 30.01.2014 г. и 3.04.2014 г. метастатического поражения органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не определялось (Рис. 10).



Рисунок 5. СРКТ органов грудной клетки 23.01.2013 г.: в легких с обеих сторон метастатические очаги до 1 см, наибольшие — справа в S8, субплевральный очаг 0,6 см, и очаг 1 см центрально в S7 (до начала 2 линии терапии)

Figure 5. Chest CT 01/23/2013: metastatic foci up to 1 cm in the lungs on both sides, the largest on the right in S8, a subpleural focus of 0.6 cm, and a focus of 1 cm centrally in S7 (before the start of the 2nd line of therapy)

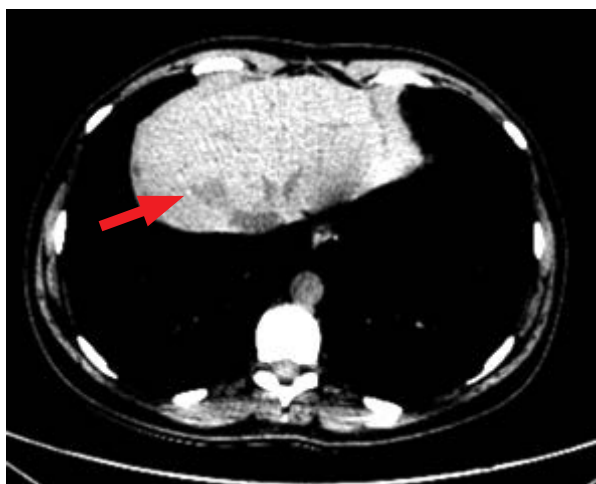


Рисунок 6. МРТ органов брюшной полости 23.01.2013 г.: в печени очаг метастатического поражения без динамики по сравнению с 2012 г. (до начала 2 линии терапии)

Figure 6. MRI of the abdominal cavity organs on 01/23/2013: there are foci of metastatic lesions in the liver without dynamics compared to 2012 (before the start of the 2nd line of therapy)

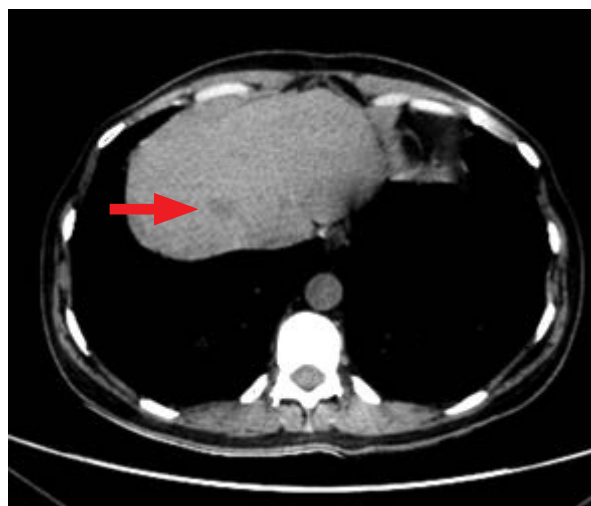


Рисунок 7. МРТ органов брюшной полости через 7 месяцев терапии 2 линии (07.2013 г.): уменьшение метастаза в S8 правой доле печени до 2,0 см в диаметре

Figure 7. MRI of abdominal organs after 7 months of line 2 therapy (07.2013): reduction of metastasis in the S8 right lobe of the liver to 2.0 cm in diameter

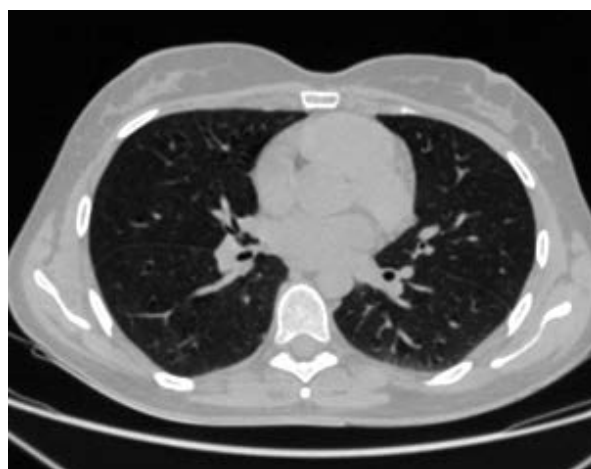


Рисунок 8. СРКТ органов грудной клетки через 7 месяцев терапии 2 линии (07.2013 г.): метастаз в S7 правого легкого не определяется

Figure 8. Chest CT after 7 months of line 2 therapy (07.2013): metastasis in the S7 of the right lung is not determined

В апреле 2014 г. введение панитумумаба осложнилось развитием кожной токсичности 3 степени, пациентка отказалась от продолжения лечения. Через 3 месяца при контрольном обследовании выявлено прогрессирование метастатического процесса в легком (Рис. 11).

23.07.2014 г. пациентке выполнена нижняя лобэктомия справа. Гистологическое исследование послеоперационного материала №577713-14: метастаз аденокарциномы с очагами некроза. С августа по декабрь 2014 г. возобновлена терапия (получила 6 курсов химиотерапии иринотеканом на фоне применения панитумумаба).

При контрольном обследовании в декабре 2014 года вновь было отмечено прогрессирование заболевания (Рис. 12). В легких прогрессирования метастатического поражения не выявлено (СРКТ от 15.12.2014 г.).

19.01.2015 г. была выполнена операция — атипичная резекция S8 печени. Гистологическое исследование послеоперационного материала №2068-71/15: метастаз аденокарциномы. С февраля по май 2015 г. проведена 3 линия терапии (6 курсов химиотерапии по схеме XELOX на фоне применения бевацизумаба), после чего с июня по октябрь 2015 г. пациентка находилась под наблюдением без лечения. При контрольной СРКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза 02.2015 г. выявлено метастатическое поражение двумя образованиями до 6 мм S2 и S6 левого легкого. 25.11.2015 г. пациентке была выполнена атипичная резекция верхней и нижней долей левого легкого. Гистологическое исследование послеоперационного материала №97504: метастазы аденокарциномы кишки. С декабря 2015 г. пациентке проведено 4 курса химиотерапии капецитабином, после чего пациентка находилась под наблюдением без специального лечения. При контрольном обследовании в мае 2017 г., через 5 лет и 8 месяцев от начала терапии, выявлено метастатическое поражение забрюшинного лимфоузла (МРТ ОБП от 12.05.2017 г.: забрюшинный лимфоузел (межаортокавальный) до 3 см в диаметре на уровне L4 позвонка, прилежит к стенке нижней полой вены). 22.05.2018 г. была выполнена паракавальная лимфодиссекция. Гистологическое исследование послеоперационного материала №47601-04/18: в двух лимфоузлах метастазы аденокарциномы кишечного типа с очагами некроза и кровоизлияний, выраженным фиброзом (субтотальное замещение лимфоидной ткани опухолью, очаговая инвазия в окружающую жировую клетчатку). При молекулярно-генетическом исследовании мутации в гене *KRAS*, *BRAF* не обнаружены, микросателлитная нестабильность не выявлена. В последующем пациентка получила 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX6, после чего пациентка наблюдается до настоящего времени без признаков

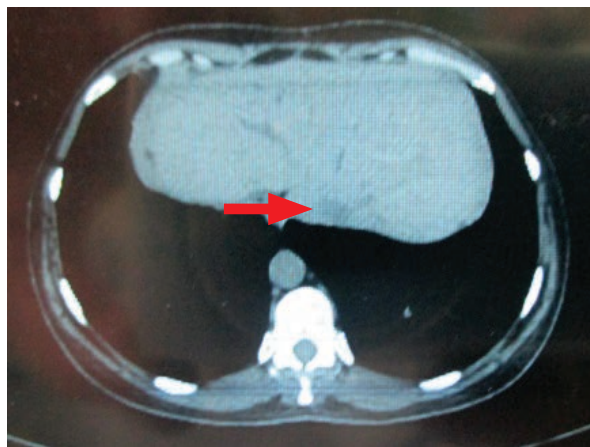


Рисунок 9. МРТ 24.09.2013 г.: МР-картина метастатического поражения правой доли печени, отрицательная динамика с июня 2013 г.

Figure 9. MRI on 09/24/2013: MR-picture of metastatic lesion of the right lobe of the liver, negative dynamics since June 2013



Рисунок 10. СРКТ грудной клетки 3.04.2014 г.: легкие без очаговых изменений

Figure 10. Chest CT 04/03/2014: lungs without focal changes

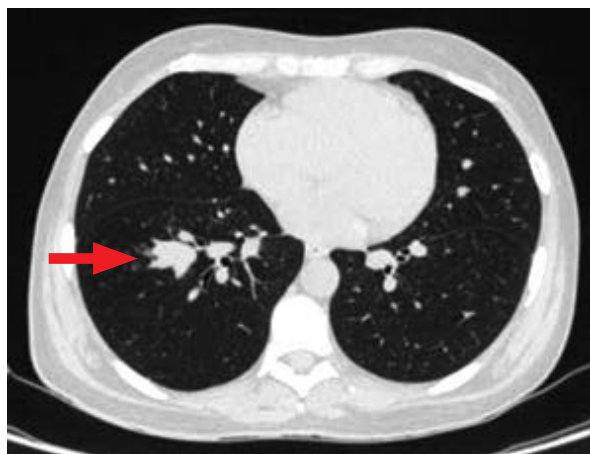


Рисунок 11. СРКТ грудной клетки от 8.07.2014 г.: метастатическое поражение нижней доли правого легкого до 4,1 см

Figure 11. Chest CT scan from 07/08/2014: metastatic lesion of the lower lobe of the right lung up to 4.1 cm

прогрессирования заболевания. Общий срок наблюдения в настоящее время составил около 12 лет, без рецидивный период — 5 лет.

Клиническое наблюдение №2

Больная С., 44 лет (1960 г.р.), по поводу ЗНО ректосигмоидного соединения рТЗНОМО ст. 2, кл. гр. 2, в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России 02.12.2004 г. выполнена резекция прямой кишки. Гистологическое исследование послеоперационного материала №775038-42/04: умереннодифференцированная (G2) аденокарцинома с инвазией глубокого мышечного слоя, линии резекции обычного строения, отсутствие метастатического поражения лимфоузлов. В последующем больная получила 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме Mayo. Затем проводилось динамическое наблюдение без лечения.

Через 2 года 4 месяца, при контрольном обследовании в марте 2007 года на КТ выявлено метастатическое поражение правой доли печени. 13.03.2007 г. пациентка была оперирована, выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия, холедохостомия. Гистологическое исследование послеоперационного материала №927727-729/07: в печени — обширные метастазы аденокарциномы с очагами некроза. Послеоперационный период осложнился формированием поддиафрагмального желчного затека, выполнялось чрескожное дренирование под УЗ-контролем. Холедохостомический дренаж был удален 6.06.2007 г. В последующем больная получила 7 курсов химиотерапии (оксалиплатин + фторурацил и лефковарин в течение 5 дней), после чего находилась под наблюдением.

При контрольном обследовании в апреле 2009 года при КТ выявлено прогрессирование заболевания с солитарным метастатическим поражением верхней доли левого легкого. 30.04.2009 г. пациентке была

выполнена атипичная резекция верхней доли левого легкого. Гистологическое исследование послеоперационного материала №27109-110/09: в легком — метастаз аденокарциномы. От лекарственной терапии пациентка отказалась, находилась под наблюдением до января 2011 г., когда при контрольном исследовании выявлен рецидив метастатического поражения верхней доли левого легкого.

7.02.2011 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена выполнена операция в объеме верхней лобэктомии слева, лимфодиссекции. Гистологическое исследование послеоперационного материала № У8493-511/оп: метастаз аденокарциномы кишечного типа с периваскулярным, пери- и эндобронхиальным ростом, в бронхопульмональном лимфоузле — метастаз аденокарциномы. Молекулярно-генетическое исследование — дикий тип генов RAS. Затем пациентке проведено 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX.

В течение 12 лет пациентка наблюдается без признаков прогрессирования заболевания, а общий срок наблюдения от начала лечения составил 18,5 лет.

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют широкие возможности современной терапии метастатического колоректального рака с возможностью излечения даже, казалось бы, безнадежных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения имеют общие и разные признаки. Из общих моментов можно выделить, во-первых, многолетнее лечение на фоне прогрессирования заболевания и многолетняя ремиссия. В обоих случаях это были молодые женщины (41–45 лет на начало лечения). Этот факт может относиться и к объяснению агрессивного характера течения заболевания, и, в то же время, молодой возраст позволил больным перенести повторные оперативные вмешательства и продолжительную лекарственную терапию. У обеих пациенток опухоли располагались в дистальных отделах толстой кишки (сигмовидная кишка и ректосигмоидное соединение). В настоящее время хорошо известны отличия право- и левосторонних опухолей ободочной кишки. Это касается как особенностей метастазирования (левосторонние опухоли чаще метастазируют в печень и легкие), так и прогноза (у пациентов с левосторонней локализацией опухоли риск смерти на 20% ниже, чем при правосторонней локализации опухоли независимо от стадии заболевания) и частоты мутаций генов RAS (при левосторонних локализациях опухоли частота мутаций ниже) [1–4]. Эти особенности левосторонних опухолей наблюдалась и у наших пациенток: метастазирование

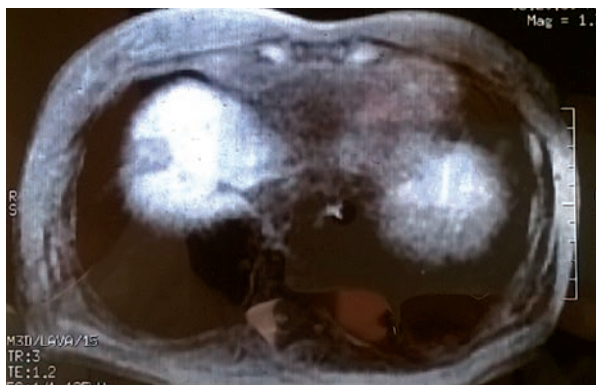


Рисунок 12. МРТ печени от 15.12.2014 г.: в 8 сегменте печени метастаз 28 мм

Figure 12. Liver MRI from 12/15/2014: 28 mm metastases in the 8th segment of the liver

в печень и легкие, отсутствие мутаций гена *KRAS* и хороший прогноз. Исследования также показали, что при раке левой половины ободочной кишки прогноз лучше у пациентов с диким типом гена *KRAS* [5], что наблюдалось и у наших пациенток. Помимо прогностического значения, отсутствие мутаций гена *KRAS* открывает и возможности применения ингибиторов EGFR, что активно использовалось в терапии в нашем первом клиническом наблюдении.

Оперативные вмешательства на печени и легких при метастатическом поражении также сближают эти клинические наблюдения. При выборе тактики лечения резектабельных метастазов в печени и легких учитывали онкологические и хирургические критерии. Так, при отсутствии хирургических сложностей и благоприятных онкологических прогностических факторах рекомендовано хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии. При неблагоприятных онкологических факторах рекомендуется периперационная химиотерапия. При хирургических сложностях вне зависимости от онкологических прогностических факторов рекомендуется системная химиотерапия [6]. При этом вопрос о повторных оперативных вмешательствах при метастатической болезни еще продолжает обсуждаться. Тем не менее, авторы доказывают необходимость повторных резекций печени при повторном метастатическом поражении, которые на 20% повышают 5-летнюю общую выживаемость пациентов метастатическим колоректальным раком, при анализе данных более 500 больных [7]. Относительно повторных оперативных вмешательств на легких при метастазах колоректального рака в доступной литературе подобных исследований мы не нашли, но уверены, что такие исследования должны проводиться.

Еще одной общей чертой приведенных клинических наблюдений является то, что у обеих больных применялся хирургический метод лечения в ситуациях, когда он считается неэффективным и приоритет должен отдаваться лекарственной терапии. Так, в первом клиническом наблюдении больная была оперирована по поводу метастатического поражения забрюшинных лимфоузлов, во втором — при наличии повторного метастаза в легком с метастатическим поражением бронхопульмонального лимфоузла. В обоих случаях пациентки активно настаивали на оперативном лечении и были успешно оперированы.

Отличия клинических случаев касаются, прежде всего, характера течения заболевания: первично генерализованная опухоль с метастатическим поражением печени в первом случае и локализованная опухоль с появлением отдаленных метастазов после лечения, уже в период наблюдения за пациенткой. Эта особенность объясняет и отличия в лекарственной терапии в данных наблюдениях.

Необходимо также учитывать, что в первом клиническом наблюдении (больная получала лечение в период широких возможностей лекарственной терапии) пациентка получала многокурсовую химиотерапию с применением таргетных препаратов, и на этом фоне наблюдалось волнообразное течение заболевания. У пациентки из второго клинического наблюдения начало лечения пришлось на более ранний период, когда не было еще больших возможностей лекарственной терапии, поэтому химиотерапия в этом случае носила более скромный характер, при этом также наблюдался волнообразный характер течения заболевания.

Выбор схем лекарственной терапии в первом клиническом наблюдении основывался на современных представлениях об эффективности схем лечения при метастатическом колоректальном раке. Так, исследования доказали высокую эффективность применения схемы FOLFOX и FOLFIRI, с увеличением и частоты резекции печени при ее метастатическом поражении. Добавление к схемам химиотерапии ингибиторов EGFR увеличивает резектабельность метастазов в печени и улучшает отдаленные результаты лечения [8–10]. Также была обнаружена корреляция между увеличением выживаемости больных метастатическим колоректальным раком и применением всех трех основных цитотоксических препаратов (фторурацил, оксалиплатин, иринотекан) на протяжении линий терапии [11]. Этот факт относится к нашему первому клиническому наблюдению, в котором пациентке с наиболее агрессивным характером течения заболевания проведено лечение, включающее все основные цитотоксические агенты и таргетные препараты.

Современные рекомендации лечения метастатического колоректального рака основываются на применении хирургического метода лечения при резектабельном метастатическом процессе в печени с после- или периперационной химиотерапией, а при потенциально резектабельном метастатическом поражении печени, неблагоприятном прогнозе — проведение максимально активной лекарственной терапии с учетом мутационного статуса опухоли для увеличения шансов на перевод процесса в резектабельное состояние [12]. Хирургическое вмешательство у наших пациентов применялось при резектабельном метастатическом поражении или сразу, как только метастатический процесс переведен в резектабельное состояние, независимо от локализации отдаленных метастазов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный подход к лечению больных метастатическим колоректальным раком с активной хирургической тактикой при резектабельном отдаленном

метастатическом поражении органов или с перо-
перационным применением максимально эффек-
тивных схем лекарственной терапии при потенци-
ально резектабельных метастазах может позволить
контролировать заболевание даже при агрессив-
ном течении и достичь выздоровления у некоторых
больных.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: *Кит О.И.*

Редактирование: *Геворкян Ю.А.*

Сбор и обработка материалов: *Владимирова Л.Ю.,
Попова И.Л., Бондаренко О.К., Колесников В.Е.,
Дашков А.В.*

Написание текста: *Солдаткина Н.В.*

PARTICIPATION OF AUTHORS

Research concept and design: *Oleg I. Kit*

Editing: *Yuri A. Gevorgyan*

Collection and processing of materi-
als: *Lyubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova,
Olga K. Bondarenko, Vladimir E. Kolesnikov,
Andrey V. Dashkov*

Writing: *Natalia V. Soldatkina*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, академик
РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России, Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-
0003-3061-6108; eLibrary SPIN: 1728-0329

Геворкян Юрий Артушевич — д.м.н., профессор, за-
ведующий отделением абдоминальной онкологии
№ 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-0003-1957-7363; eLi-
brary SPIN: 8643-2348

Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., веду-
щий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России, Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-
0002-0118-4935; eLibrary SPIN: 8392-6679

Владимирова Любовь Юрьевна — д.м.н., профес-
сор, заведующая отделением противоопухолевой
лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-
0002-4822-5044; eLibrary SPIN: 4857-6202

Попова Ирина Леонидовна — к.м.н., старший на-
учный сотрудник отделения противоопухолевой
лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ORCID: 0000-
0003-4865-8832; eLibrary SPIN: 4542-1937

Бондаренко Ольга Константиновна — аспирант ФГБУ
«НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-
Дону; ORCID: 0000-0002-9543-4551

Колесников Владимир Евгеньевич — д.м.н., хи-
рург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ

«НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-
Дону; ORCID: 0000-0002-9979-4095; eLibrary SPIN:
9915-0578

Дашков Андрей Владимирович — к.м.н., онко-
лог отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ
«НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-
Дону; ORCID: 0000-0002-3867-4532; eLibrarySPIN:
4364-9459

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Kit — MD, Professor, Academician of the
Russian Academy of Sciences, General Director
of the Federal State Budgetary Institution “NMIC
of Oncology” of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don; ORCID: 0000-0003-3061-6108; eLi-
brary SPIN: 1728-0329

Yuri A. Gevorgyan — MD, Professor, Head of
the Abdominal Oncology Department No. 2 of
the Federal State Budgetary Institution “NMIC
Oncology” of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don; ORCID: 0000-0003-1957-7363;
eLibrary SPIN: 8643-2348

Natalia V. Soldatkina — MD, Leading Researcher of the
Federal State Budgetary Institution “NMIC Oncology”
of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-
Don; ORCID: 0000-0002-0118-4935; eLibrary SPIN:
8392-6679

Lyubov Yu. Vladimirova — MD, Professor, Head of the
Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal
State Budgetary Institution “NMIC Oncology” of the
Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ORCID:
0000-0002-4822-5044; NUMBER in the electronic li-
brary: 4857-6202

Irina L. Popova — PhD, Senior Researcher of the
Department of Antitumor Drug Therapy of the Federal
State Budgetary Institution “NMIC Oncology” of the
Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ORCID:
0000-0003-4865-8832; NUMBER in the electronic li-
brary: 4542-1937

Olga K. Bondarenko — postgraduate student of the
Federal State Budgetary Institution “NMIC of Oncology”
of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don;
ORCID: 0000-0002-9543-4551

Vladimir E. Kolesnikov — MD, surgeon of the Abdominal
Oncology Department No. 2 of the Federal State
Budgetary Institution “NMIC Oncology” of the Ministry
of Health of Russia, Rostov-on-Don; ORCID: 0000-0002-
9979-4095; eLibrary SPIN: 9915-0578

Andrey V. Dashkov — Candidate of Medical Sciences,
oncologist Department of Abdominal Oncology No.
2 of the Federal State Budgetary Institution “NMIC
Oncology” of the Ministry of Health of Russia, Rostov-
on-Don; ORCID: 0000-0002-3867-4532; eLibrary SPIN:
4364-9459

ЛИТЕРАТУРА

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колопроктология*. 2021;20(2):42–49. doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49)
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Особенности мутаций гена KRAS при колоректальном раке на юге России. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;17(3)Ж 20-22. eLIBRARY ID:24850804
3. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Двадненко К.В., и соавт. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Международный журнал экспериментального образования*. 2014;1-1: 65-68. Доступно по: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4517> (дата обращения: 14.07.2023).
4. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;Feb 1;3(2):211–219. doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4227](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227)
5. Xie MZ, Li JL, Cai ZM, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterol*. 2019;Mar 27;19(1):46. doi: [10.1186/s12876-019-0965-5](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0965-5)
6. Tie J, Desai J. Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies. *Target Oncol*. 2015 Jun;10(2):179–88. doi: [10.1007/s11523-014-0330-0](https://doi.org/10.1007/s11523-014-0330-0)
7. Schmidt T, Nienhüser H, Kuna C, et al. Prognostic indicators lose their value with repeated resection of colorectal liver metastases.

- Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct;44(10):1610–1618. doi: [10.1016/j.ejso.2018.07.051](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.051)
8. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:191–202. doi: [10.1016/j.ejca.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024)
9. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:77–86. doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.028)
10. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, et al. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 May;125:69–77. doi: [10.1016/j.critrevonc.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.003)
11. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1209–14. doi: [10.1200/JCO.2004.11.037](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.037)
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386–422. doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)

REFERENCES

1. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., et al. Modern prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42–49. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49)
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., et al. Features of KRAS gene mutations in colorectal cancer in the south of Russia. *Tyumen Medical Journal*. 2015;17(3):20–22. eLibrary ID: 24850804. (in Russ.).
3. Vodolazhsky D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., et al. Connection of KRAS gene mutations with clinical and pathological features of colorectal cancer in patients of the South of Russia. *International Journal of Experimental Education*. 2014;1-1: 65-68. Available by: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4517> (accessed: 07/14/2023). (in Russ.).
4. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;Feb 1;3(2):211–219. doi: [10.1001/jamaoncol.2016.4227](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227)
5. Xie MZ, Li JL, Cai ZM, et al. Impact of primary colorectal Cancer location on the KRAS status and its prognostic value. *BMC Gastroenterol*. 2019;Mar 27;19(1):46. doi: [10.1186/s12876-019-0965-5](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0965-5)
6. Tie J, Desai J. Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies. *Target Oncol*. 2015 Jun;10(2):179–88. doi: [10.1007/s11523-014-0330-0](https://doi.org/10.1007/s11523-014-0330-0)
7. Schmidt T, Nienhüser H, Kuna C, et al. Prognostic indicators lose their value with repeated resection of colorectal liver metastases.

- Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct;44(10):1610–1618. doi: [10.1016/j.ejso.2018.07.051](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.051)
8. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:191–202. doi: [10.1016/j.ejca.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024)
9. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:77–86. doi: [10.1016/j.ejca.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.028)
10. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, et al. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 May;125:69–77. doi: [10.1016/j.critrevonc.2018.03.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.003)
11. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1209–14. doi: [10.1200/JCO.2004.11.037](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.037)
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386–422. doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)