

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140>



Паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией (метаанализ)

Алимова Ю.В.¹, Шелыгин Ю.А.^{1,2}, Рыбаков Е.Г.¹, Алексеев М.В.^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить исходы лечения (общая выживаемость, частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность) при паллиативной резекции (ПР) толстой кишки с последующим курсом химиотерапии (ХТ) по сравнению с самостоятельной химиотерапией/лучевой терапией (ХТ/ЛТ) у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами при колоректальном раке (КРР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: метаанализ, основанный на рекомендациях Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines, проведен с использованием поисковых систем PubMed и Cochrane Database. Для исходов лечения рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Показатели ОШ оценивались по модели случайных эффектов. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager, версия 5.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ: было отобрано 18 нерандомизированных сравнительных исследований, в которых приняли участие 2999 пациентов (1737 ПР и 1262 ХТ/ЛТ). По возрасту, полу, локализации первичной опухоли и метастазов группы сравнения были сопоставимы во всех включенных исследованиях. Двухлетняя (38,2% против 21,1%; ОШ 0,42; 95% ДИ 0,28–0,64; $p < 0,0001$) и 5-летняя (12,7% против 5,3%; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21–0,97; $p = 0,04$) общая выживаемость была статистически значимо выше в группе ПР по сравнению с группой ХТ/ЛТ. Не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности (1,7% против 1%; ОШ 1,92; 95% ДИ 0,79–4,68; $p = 0,15$). Однако частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения была значительно ниже в группе ПР (2,3% против 14,53%; ОШ 0,18; 95% ДИ 0,08–0,40; $p < 0,0001$). Кроме того, 114 пациентам в группе ХТ/ЛТ потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (13,8%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09–0,40; $p < 0,0001$).

ВЫВОДЫ: ПР толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и нерезектабельных метастазах КРР значительно улучшает общую выживаемость больных и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. ПР не ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью по сравнению с первичным лечением ХТ/ЛТ. Этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследований и данных досрочно завершенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), поэтому для окончательного вывода необходимы дальнейшие хорошо спланированные рандомизированные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, паллиативная резекция, бессимптомная первичная опухоль, нерезектабельные метастазы, химиотерапия, общая выживаемость, метаанализ

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алимова Ю.В., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В. Паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией (метаанализ). *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 2, с. 126–140. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140>

Palliative primary tumor resection in minimally symptomatic (asymptomatic) patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases versus chemotherapy alone (a meta-analysis)

Iuliia V. Alimova¹, Yuri A. Shelygin^{1,2}, Evgeny G. Rybakov¹,
Mikhail V. Alekseev^{1,2}

¹Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia (Barrikadnaya st., 2/1-1, Moscow, 125993, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate outcomes (overall survival, rate of surgical intervention due to complications of first treatment, 30-day mortality rate) of palliative primary tumor resection (PTR) followed by chemotherapy and chemotherapy/radiotherapy (chemo/RT) alone in patients with asymptomatic or minimally symptomatic colorectal cancer (CRC) and synchronous unresectable metastases.

MATERIALS AND METHODS: a meta-analysis based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines was conducted on PubMed and Cochrane database. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used as the treatment effect measure for comparing results. Combined overall effect measures were calculated for a random effect model. All analyses were performed using the Review Manager 5.3 software.

RESULTS: eighteen non-randomized studies, including a total of 2,999 patients (1,737 PTR and 1,262 chemo/RT) were identified. Gender, age, site of primary tumor and distant metastasis of patients were comparable between groups in all analyzed studies. Two-year (38.2% vs. 21.1%; OR 0.42; 95% CI 0.28–0.64; $p < 0.0001$) and 5-year (12.7% vs. 5.3%; OR 0.45; 95% CI 0.21–0.97; $p = 0.04$) overall survival rates were significantly higher in the PTR group than in the chemo/RT group. No significant differences in 30-day mortality rate between the two groups (1.7% vs. 1%; OR 1.92; 95% CI 0.79–4.68; $p = 0.15$). However, the rate of surgical intervention due to complications of first treatment was significantly lower in the PTR group comparing to the chemo/RT group (2.3% vs. 14.53%; OR 0.18; 95% CI 0.08–0.40; $p < 0.0001$). At the same time, one hundred and fourteen patients (13.8%; OR 0.19; 95% CI 0.09–0.40; $p < 0.0001$) in the chemo/RT group required surgery for symptoms associated with a primary tumor.

CONCLUSIONS: PTR in patients with asymptomatic or minimally symptomatic CRC and synchronous unresectable metastases significantly improves overall survival, allows to prevent surgical intervention due to complications related to primary tumor and is not associated with increased postoperative mortality rate comparing to systemic chemotherapy/radiotherapy as a treatment of first line. The current data are based on non-randomized comparative studies and data from early terminated randomized controlled trials (RCTs) and further well-designed RCTs are required.

KEYWORDS: Colorectal cancer; palliative resection; asymptomatic primary tumor; unresectable metastases; chemotherapy; overall survival; meta-analysis

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

FOR CITATION: Alimova I.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G., Alekseev M.V. Palliative primary tumor resection in minimally symptomatic (asymptomatic) patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases versus chemotherapy alone: a meta-analysis. *Koloproktologia*. 2023;22(2):126–140. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Алимова Юлия Васильевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салыма Адилья, д. 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 st., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (916) 868-80-25; e-mail: doctoralimova@gmail.com

Дата поступления — 18.01.2023

Received — 18.01.2023

После доработки — 22.03.2023

Revised — 22.03.2023

Принято к публикации — 17.05.2023

Accepted for publication — 17.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

На момент постановки диагноза у 20% больных колоректальным раком (КРР) диагностируют IV стадию заболевания, при этом большая часть из них — это больные с нерезектабельными синхронными метастазами [1,2]. В настоящее время паллиативная резекция (ПР) для нерезектабельного метастатического КРР рекомендована только в случае осложненного течения со стороны первичной опухоли (кровотечение, перфорация, кишечная непроходимость). Для пациентов с малосимптомной или бессимптомной

первичной опухолью, согласно клиническим рекомендациям NCCN [3,4] и ESMO [5,6], в качестве первого этапа лечения показано проведение системной химиотерапии или химиотерапии с радиотерапией при раке прямой кишки. Сравнительные исследования, изучающие преимущества ПР для данной группы пациентов, показывают противоречивые результаты.

В последние годы были инициированы несколько рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих ПР с последующим курсом химиотерапии (ХТ) с самостоятельной химиотерапией/

лучевой терапией (ХТ/ЛТ) у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами при КРР [7–11], но ни одно из них до сих пор не завершено. Результаты некоторых нерандомизированных сравнительных исследований продемонстрировали, что ПР может улучшить выживаемость у бессимптомных или малосимптомных пациентов при КРР с синхронными неоперабельными метастазами [12–16], в то время как другие не показали преимуществ [17–27]. По данным некоторых исследователей, выполнение ПР связано с повышенным риском развития послеоперационных осложнений и высокой летальностью [28], что потенциально может отсрочить начало адъювантной ХТ [29], тем самым привести к прогрессированию заболевания и уменьшению продолжительности жизни [30–33]. Кроме того, в некоторых опубликованных работах, сообщалось, что удаление первичной опухоли у больных метастатическим КРР может стимулировать метастатический процесс [34,35].

Большинство опубликованных метаанализов по данному вопросу включали исследования, в которых принимали участие пациенты как с симптомными, так и бессимптомными опухолями, что могло отразиться на полученных результатах [36–39].

Таким образом, цель данного анализа — оценить эффект влияния ПР с последующим курсом ХТ на результаты лечения в отношении общей выживаемости, частоты хирургических вмешательств на фоне осложнений, 30-дневной летальности в сравнении с самостоятельной ХТ/ЛТ у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами при КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска

Метаанализ проводился в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org/>) [40]. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и Cochrane Database of Systematic reviews с использованием следующей стратегии поиска: (colon OR colorectal OR rectal) AND (cancer OR adenocarcinoma OR neoplasms OR carcinoma) AND (“palliative surgery” OR “primary tumor resection”). Ограничения по языку, году или статусу публикации не применялись. На предмет дополнительных релевантных исследований вручную были просмотрены все литературные источники отобранных публикаций, а также систематических обзоров или метаанализов. Поиск исследований

осуществлялся с сентября 1954 года по март 2022 года. Стратегия поиска проиллюстрирована на рисунке 1.

Критерии включения и исключения

В соответствии с критериями PICOS (популяция, вмешательство, сравнение, исходы и дизайн исследования) для включения публикаций в метаанализ были выбраны следующие критерии отбора: (а) популяция: малосимптомные/бессимптомные пациенты с КРР (аденокарцинома) и синхронными нерезектабельными метастазами; (б) вмешательство: хирургия, ХТ/ЛТ; (с) сравнение: ПР с последующим курсом ХТ и ХТ/ЛТ; (d) исходы: (общая выживаемость, частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность); и (е) дизайн исследования: проспективные/ретроспективные когортные исследования или исследования случай-контроль с размером выборки более 15, данные досрочно завершённых сравнительных РКИ. Критерии исключения были следующими: (а) отсутствие достаточных данных или интересующих результатов; (б) дублирующая публикация; (с) синхронные опухоли; (d) отсутствие данных по поводу изначальной характеристики опухоли (бессимптомная/малосимптомная или симптомная); (е) несравнимые исследования, обзоры, метаанализы, письма, отчеты о случаях или тезисы конференций.

Извлечение данных и оценка качества

Два автора (Алимова Ю. и Алексеев М.) независимо друг от друга рассмотрели и оценили отобранные исследования в соответствии с критериями включения и исключения. Для каждого исследования была собрана следующая информация: (а) характеристика исследования: первый автор, страна, год публикации, период исследования, количество пациентов, тип исследования; (б) исходные характеристики пациента: возраст, пол, соматический статус (ECOG/WHO PS), локализация первичной опухоли и метастазов, режимы химиотерапии; (с) результаты исследования: общая выживаемость, частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность. Оценку качества отобранных нерандомизированных сравнительных исследований выполняли с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы (NOS) [41], согласно которой каждому исследованию присваивали баллы (максимум 9 баллов). Оценка ≥ 6 указывала на хорошее качество исследования [42].

Качество включенных исследований определяли путем изучения трех факторов: отбор пациентов, сопоставимость исследуемых групп и оценка результатов.

Для оценки риска систематической ошибки исследований, включенных в анализ, был использован Кокрановский инструмент ROBINS-I [43]. Если среднее значение и стандартное отклонение (СО) не были представлены, их рассчитывали по методу, описанному Wan et al. [44].

Статистическая неоднородность исследований оценивалась с помощью критерия однородности χ^2 и коэффициента гетерогенности I^2 . Считалось, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$. Для исходов лечения рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Показатели ОШ оценивались по модели случайных эффектов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ данных выполняли в программе Review Manager 5.3. Метаанализ был зарегистрирован в международном проспективном регистре систематических обзоров (PROSPERO), регистрационный номер — CRD 42022325629.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследования

При первоначальном поиске литературы в базах данных было обнаружено 749 публикаций. Всего было найдено 54 полнотекстовых статьи, из них 36 были исключены, так как они не соответствовали критериям включения и исключения. Некоторые исследования были исключены из-за отсутствия группы сравнения, другие — из-за отсутствия информации по поводу изначальной характеристики опухоли (бессимптомная/малосимптомная или симптомная). В конечном счете 18 исследований [12–27,45,46] были включены в метаанализ (Рис. 1), в которых приняли участие 2999 больных КРП с малосимптомной (бесимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами (1737 пациентов в группе ПР и 1262 пациента в группе ХТ/ЛТ). Было проведено 2 исследования случай-контроль

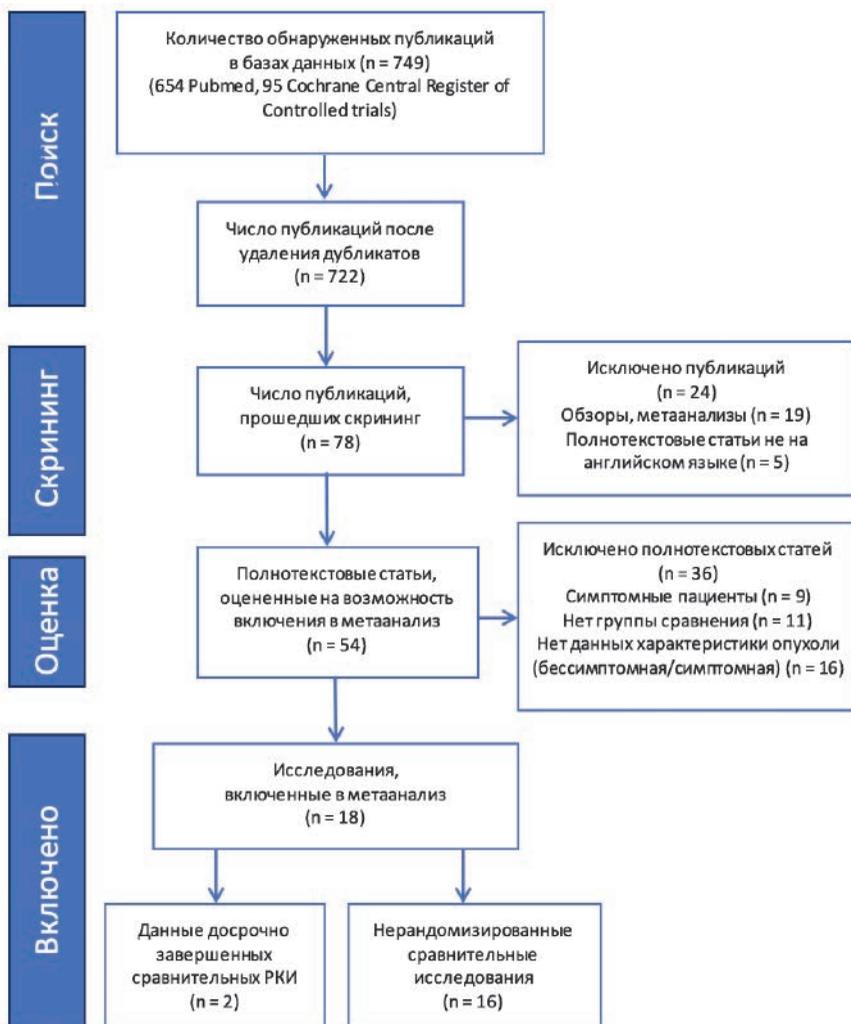


Рисунок 1. Блок-схема поиска литературы для систематического обзора по PRISMA

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

Таблица 1. Основные характеристики включенных исследований

Table 1. The baseline characteristics of the included studies

Первый автор, год публикации	Страна	Период исследования	Тип исследования	Пациенты (n)		NOS
				ПР	ХТ/ЛТ	
Scoggins 1999 [17]	USA	1985–1997	РК	66	23	6
Ruo 2003 [12]	USA	1996–1999	РК	127	103	6
Michel 2004 [18]	France	1996–1999	РК	31	23	6
Benoist 2005 [19]	France	1997–2002	ИСК	32	27	7
Galizia 2008 [13]	Italy	1995–2005	ИСК	42	23	6
Seo 2010 [20]	Korea	2001–2008	ПК	144	83	6
Cetin 2013 [21]	Turkey	2006–2010	РК	53	46	6
Boselli 2013 [22]	Italy	2010–2011	РК	17	31	6
Yun 2014 [23]	Korea	2000–2008	РК with PSM	113	113	8
Matsumoto 2014 [24]	Japan	2005–2011	РК	41	47	7
Watanabe 2014 [25]	Japan	2002–2009	РК	46	112	6
Ahmed 2015 [14]	Canada	1992–2005	P	521	313	6
Niitsu 2015 [26]	Japan	2007–2013	РК	42	15	7
Wang 2016 [15]	China	2011–2013	ПК	118	73	7
Urvay 2020 [16]	Turkey	2009–2016	РК	139	76	6
Doah 2021 [27]	Korea	2001–2018	РК	98	48	7
Park 2020 [45]	Korea	2013–2016	Досрочно завершенное РКИ	26 (23)*	22 (21)**	8
Kanemitsu 2021 [46]	Japan	2012–2019	Досрочно завершенное РКИ	81	84	8

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

[13,19], 2 проспективных когортных исследования [15,20], 12 ретроспективных когортных исследований [12,14,16–18,21–27] и 2 РКИ (промежуточные данные), которые были досрочно завершены [45,46]. Исходные характеристики включенных исследований представлены в таблице 1. Гетерогенность исследований варьировала от 0% до 66%. Оценка качества нерандомизированных клинических исследований проводилась с помощью шкалы NOS, всем исследованиям было присвоено от 6 до 8 баллов, что соответствовало хорошему качеству. Риск систематической ошибки исследований, включенных в анализ, оценивался с помощью инструмента ROBINS-I: «низкий риск» — 3 исследования, «умеренный риск» — 12 исследований, «серьезный риск» — 3 исследования, «критический риск» — 0 исследований.

Характеристики пациентов

Основные характеристики пациентов, включенных исследований, представлены в таблицах 2,3.

Частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения была представлена в 14 исследованиях. По полу, возрасту, локализации

первичной опухоли, локализации отдаленных метастазов, соматическому статусу (ECOG/WHO PS) пациенты в группах ПР и ХТ/ЛТ были сопоставимы. Мужчин было 571/952 (60%) в группе ПР и 486/804 (60%) в группе ХТ/ЛТ в 13 исследованиях ($p = 0,89$; тест на гетерогенность: $df = 12$ ($P = 0,50$), $I^2 = 0\%$), в 1 исследовании данные отсутствовали. В 12 исследованиях средняя разница в возрасте между двумя группами составила 0,90 (95% ДИ: от $-0,30$ до $2,10$; $p = 0,14$; тест на гетерогенность: $df = 11$ ($P = 0,23$), $I^2 = 22\%$; $n = 1564$). В 14 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 309/1018 (30%) в группе ПР и 243/827 (29%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,46$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,005$), $I^2 = 57\%$). В 11 исследованиях в обеих группах преобладали пациенты с метастатическим поражением печени: 682/833 (82%) и 543/685 (79%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,71$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$), в 3 исследованиях авторы не предоставили данных. В 7 исследованиях, в которых были доступны данные по оценке тяжести состояния пациента (ECOG/WHO PS), большинство пациентов

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов

Table 2. The baseline characteristics of patients

Первый автор	Возраст (среднее значение \pm SD/медиана)		Пол (М/Ж)		ECOG/WHO PS 0-1/ \geq 2		Локализация первичной опухоли С/(R or RS)		Место отдаленного метастазирования (печень \pm другое местоположение/внепеченочное заболевание)	
	PTR	Chemo/RT	PTR	Chemo/RT	PTR	Chemo/RT	PTR	Chemo/RT	PTR	Chemo/RT
Scoggins [17]	64 \pm 13	64,75 \pm 12,25	NA	NA	NA	NA	52/14	12/11	56/10	20/3
Ruo [12]	64 \pm 10,83	61 \pm 10,5	81/46	57/46	NA	NA	90/37	66/37	97/30	53/50
Michel [18]	59,8*	58,9*	17/14	16/7	25/6	21/2	28/3	15/8	31/0	23/0
Benoist [19]	60 \pm 13	61 \pm 12	19/13	18/9	NA	NA	23/9	23/4	32/0	27/0
Galizia [13]	62 \pm 13	59 \pm 14	28/14	15/8	31/11	17/6	35/7	18/5	42/0	23/0
Seo [20]	58*	56*	94/50	52/31	133/11	70/13	71/73	56/27	109/35	67/16
Cetin [21]	55 \pm 11,25	52 \pm 12,75	29/24	27/19	NA	NA	39/14	26/20	53/0	46/0
Boselli [22]	70 \pm 7,5	73 \pm 6,75	NA	NA	14/3	23/8	11/6	13/18	17/0	31/0
Yun [23]	59 \pm 10,67	60 \pm 8,67	73/40	68/45	NA	NA	70/43	79/34	96/17	100/13
Matsumoto [24]	66 \pm 9,98	62,3 \pm 8,39	25/16	33/14	38/3	44/3	29/12	36/11	NA	NA
Watanabe [25]	63 \pm 10	60 \pm 8,83	25/21	71/41	NA	NA	39/7	88/24	34/12	93/19
Ahmed [14]	69 \pm 11,83	71 \pm 9,5	297/224	186/127	419/102	200/113	365/156	196/117	400/121	243/70
Niitsu [26]	61,5 \pm 4,13	59,8 \pm 5,25	8/34	7/8	42/0	15/0	31/11	4/11	NA	NA
Wang [15]	57 \pm 9,17	58 \pm 8,5	65/53	43/30	103/15	61/12	73/45	42/31	NA	NA
Urvar [16]	59 \pm 10,5	62 \pm 9,83	85/54	51/25	101/38	44/32	NA	NA	NA	NA
Doah [27]	68 \pm 14,29	67,8 \pm 9,92	49/49	29/19	NA	NA	68/30	27/21	72/26	31/17
Park [45]	62,3 \pm 11,8	58,8 \pm 12,1	21/5	12/10	25/1	20/2	17/9	18/4	NA	NA
Kanemitsu [46]	64,3 \pm 7,54	65 \pm 9,04	45/36	45/39	81/0	84/0	75/6	78/6	60/21	60/24

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

в обеих группах имели баллы от 0 до 1: 436/483 (90%) пациентов в группе ПР и 317/355 (89%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,22$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,53$), $I^2 = 0\%$).

Тридцатидневная летальность оценивалась в 16 исследованиях. Сравнимые группы в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу по шкале ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов. В 14 исследованиях мужчин было 579/994 (58%) в группе ПР и 493/819 (60%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,6$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,29$), $I^2 = 15\%$), в 2 исследованиях данные были недоступны. В 14 исследованиях средняя разница в возрасте между двумя группами составила 0,77 (95% ДИ: от $-0,36$ до 1,91; $p = 0,18$; тест на гетерогенность: $df = 13$ ($P = 0,18$), $I^2 = 25\%$; $n = 1669$). В 16 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 326/1077 (30%) в группе ПР и 272/873 (31%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,16$; тест на гетерогенность:

$df = 15$ ($P = 0,0005$), $I^2 = 62\%$). Данные по локализации метастазов были доступны в 12 исследованиях: пациентов с метастатическим поражением печени было 699/850 (82%) и 574/716 (80%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,71$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$). В 9 исследованиях с представленными данными по ECOG/WHO PS большинство пациентов в обеих группах имели баллы от 0 до 1: 492/542 (91%) в группе ПР и 355/401 (89%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,17$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,65$), $I^2 = 0\%$).

Двухлетняя общая выживаемость была представлена в 7 исследованиях. Сравнимые группы в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичной опухоли и метастазов. В 6 исследованиях мужчин было 299/484 (62%) в группе ПР и 196/324 (60%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,75$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,25$), $I^2 = 24\%$), в 1 исследовании данные были недоступны. В 7 исследованиях средняя разница в возрасте между группами

Таблица 3. Основные характеристики пациентов. Режимы химиотерапии**Table 3.** The baseline characteristics of patients. Chemotherapy regimens

Первый автор	ПР	ХТ/ЛТ
Scoggins [17]	NA	5-FU-based CT ± RT
Ruo [12]	NA	5-FU ± leucovorin ± RT
Michel [18]	Oxaliplatin/irinotecan	Oxaliplatin/irinotecan ± RT
Benoist [19]	5-FU ± leucovorin ± irinotecan	5-FU ± leucovorin ± irinotecan
Galizia [13]	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/irinotecan
Seo [20]	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan	5-FU ± oxaliplatin/ irinotecan
Cetin [21]	IFL + bevacizumab/XELOX + bevacizumab/ FOLFIRI + bevacizumab	XELOX + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab
Boselli [22]	FOLFOX ± bevacizumab	FOLFOX ± bevacizumab
Yun [23]	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targeted agents	Oxaliplatin-based CT ± targeted agents/ irinotecan-based CT ± targeted agents/ 5-fluorouracil-based CT ± targeted agents
Matsumoto [24]	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 ± RT
Watanabe [25]	5-FU/ IFL/ FOLFOX/FOLFIRI + SOL/FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab	5-FU/ IFL/ FOLFOX/FOLFIRI + SOL/FOLFOX + sunitinib regimen + bevacizumab/FOLFIRI + bevacizumab
Ahmed [14]	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/ irinotecan-based CT ± bevacizumab	5-FU + leucovorin/oxaliplatin-based CT ± bevacizumab/ irinotecan-based CT ± bevacizumab ± RT
Niitsu [26]	mFOLFOX6 ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/XELOX ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/FOLFIRI	mFOLFOX6 ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/XELOX ± bevacizumab or cetuximab or panitumumab/FOLFIRI
Wang [15]	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + bevacizumab ± RT
Urvay [16]	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)	(FOLFIRI or FOLFOX or XELOX) ± (bevacizumab or cetuximab or panitumumab)
Doah [27]	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil о capecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)	Fluorouracil/capecitabine/(fluorouracil or capecitabine) + (irinotecan or oxaliplatin) ± (bevacizumab or cetuximab)
Park [45]	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)	(FOLFIRI or FOLFOX) ± (cetuximab or bevacizumab)
Kanemitsu [46]	mFOLFOX6 + bevacizumab/CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1	mFOLFOX6 + bevacizumab/CapeOX + bevacizumab/ irinotecan/TAS-102/ EGFR antibodies/ S-1

Примечание: ПР — паллиативная резекция; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; NA — нет данных; FOLFIRI = 5-FU + leucovorin + irinotecan; FOLFOX = 5-FU + leucovorin + oxaliplatin; S-1 = tegafur + gimeracil + oteracilpotassium; CapeOX = capecitabine + oxaliplatin

составила 0,13 (95% ДИ: -2,05 to 2,31; $p = 0,91$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,07$), $I^2 = 49\%$; $n = 897$). В 6 исследованиях пациентов с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки было 121/411 (29%) в группе ПР и 92/271 (34%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,48$; тест на гетерогенность: $df = 5$ ($P = 0,12$), $I^2 = 3\%$), в 1 исследовании данные не были представлены. В 4 исследованиях в обеих группах преобладали пациенты с метастатическим поражением печени: 227/267 (85%) и 123/176 (70%) в группах ПР и ХТ/ЛТ, соответственно ($p = 0,3$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,09$), $I^2 = 65\%$), данные были недоступны в 3 исследованиях. В 4 исследованиях с доступными данными по соматическому статусу (ECOG/WHO PS) группы сравнения статистически значимо не различались: 260/325 (80%) пациентам в группе ПР и 142/194 (73%) в группе ХТ/ЛТ

были присвоены баллы от 0 до 1 ($p = 0,03$; тест на гетерогенность: $df = 3$ ($P = 0,72$), $I^2 = 0\%$). Несмотря на то, что режимы химиотерапии различались, большинство исследований использовали схемы химиотерапии с применением фторурацила в сочетании с таргетными препаратами (Табл. 3). Поскольку в большинстве исследований медиана наблюдения была представлена без указания разности между наибольшим и наименьшим значениями (range), рассчитать среднее и стандартное отклонение по методу, описанному Wan и коллегами, не представлялось возможным [44]. Период наблюдения занял от 15 до 24,6 месяцев.

Пятилетняя общая выживаемость была оценена в 2 исследованиях. Группы сравнения в этих исследованиях были сопоставимы по полу, возрасту, периоду наблюдения. Мужчин было 158/252 (63%) в группе

Таблица 4. Результаты: частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность**Table 4.** Outcomes: rate of surgical intervention due to complication of first treatment, 30-day mortality

Первый автор	Пациенты (n)		Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (%)		30-дневная летальность (%)	
	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ
Scoggins [17]	66	23	3	8,7	4,6	0
Ruo [12]	127	103	4,7	29	1,6	0
Michel [18]	31	23	0	21,7	0	0
Benoist [19]	32	27	0	14,8	0	0
Galizia [13]	42	23	0	17,4	0	0
Seo [20]	144	83	2,8	4,8	0	0
Cetin [21]	53	46	5,7	4,4	0	0
Boselli [22]	17	31	NA	NA	29,4	19,3
Yun [23]	113	113	0,9	0	0,9	2,7
Matsumoto [24]	41	47	0	38,3	0	0
Watanabe [25]	46	112	0	16	0	0
Ahmed [14]	521	313	NA	NA	4,8	NA
Niitsu [26]	42	15	NA	20	0	0
Wang [15]	118	73	5,1	6,6	2,5	0
Urvay[16]	139	76	NA	NA	NA	9,2
Doah [27]	98	48	0	27,1	0	0
Park [45]	26	22	0	18,2	3,8	0
Kanemitsu [46]	81	84	1,2	13	4	0

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

ПР и 119/189 (63%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,93$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,27$), $I^2 = 18\%$). Средняя разница в возрасте между группами составила $-1,92$ (95% ДИ: от $-3,87$ до $0,03$; $p = 0,05$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,30$), $I^2 = 8\%$; $n = 441$). Средняя разница в периоде наблюдения между группами составила $0,00$ (95% ДИ: от $-3,98$ до $3,98$; $p = 1,00$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 1,00$), $I^2 = 0\%$; $n = 441$). Только в 1 исследовании были представлены данные о локализации первичной опухоли и метастазов: пациентов с опухолью прямой кишки было $43/113$ (38%) в группе ПР и $34/113$ (30%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,52$); метастазы в печени были выявлены у $96/113$ (85%) пациентов в группе ПР и $100/113$ (88%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,43$). Только в одном исследовании были доступны данные по соматическому статусу пациента, большинство пациентов имели ECOG PS 0-1: $101/139$ (73%) пациентов в группе ПР и $44/76$ (58%) в группе ХТ/ЛТ ($p = 0,12$).

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

Доступные результаты лечения продемонстрированы в таблицах 4,5.

В 14 исследованиях [12,13,15,17–21,23–25,27,45,46] была представлена частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (1018 пациентов — в группе ПР и 827 пациентов — в группе ХТ/ЛТ) и в 16 исследованиях [12,13,15,17–27,45,46] была выявлена 30-дневная летальность (1077 пациентов — в группе ПР и 873 пациентов — в группе ХТ/ЛТ) (Табл. 4). Между сравниваемыми группами наблюдались значительные различия в частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (2,3% против 14,53%; ОШ 0,18; 95% ДИ 0,08 — 0,40; $p < 0,0001$; тест на гетерогенность: $df = 3$ ($P = 0,02$), $I^2 = 50\%$; $n = 1845$) (Рис. 2А). Ста четырнадцати пациентам в группе ХТ/ЛТ потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (13,8%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09–0,40; $p < 0,0001$) (Рис. 2В). Не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности (1,7% против 1%; ОШ 1,92; 95% ДИ 0,79–4,68; $p = 0,15$; тест на неоднородность: $df = 6$ ($P = 0,71$), $I^2 = 0\%$; $n = 1950$) (Рис. 2С).

Результаты: 2-летняя и 5-летняя общая выживаемость

Таблица 5. Результаты: общая выживаемость (ОВ), медиана выживаемости

Table 5. Outcomes: overall survival (OS), median survival

Первый автор	Пациенты (n)		Период наблюдения (месяцы) средняя \pm СО/ медиана	ОВ (%)		Медиана выживаемости (месяцы)		Р-значение
	ПР	ХТ/ЛТ		ПР	ХТ/ЛТ	ПР	ХТ/ЛТ	
Scoggins [17]	66	23	NA	17 (2-летняя)	18 (2-летняя)	14,5	16,6	0,59
Ruo [12]	127	103	NA	25 (2-летняя)	6 (2-летняя)	16	9	0,001
Michel [18]	31	23	NA	NA	NA	21	14	0,718
Benoist [19]	32	27	24*	44 (2-летняя)	41 (2-летняя)	23	22	0,753
Galizia [13]	42	23	16*	38 (2-летняя)	17 (2-летняя)	15,2	12,3	0,03
Seo [20]	144	83	49*	NA	NA	22	14	NS
Cetin [21]	53	46	NA	NA	NA	23	17	0,322
Boselli [22]	17	31	7*	17,6 (1-летняя)	19,4 (1-летняя)	4	5	NS
Yun [23]	113	113	16 \pm 26,5	4,9 (5-летняя)	3,5 (5-летняя)	17,2	14,4	0,16
Matsumoto [24]	41	47	21,3*	NA	NA	23,9	22,6	NS
Watanabe [25]	46	112	26*	NA	NA	19,9	19	NS
Ahmed [14]	521	313	NA	NA	NA	19,7	8,4	< 0,0001
Niitsu [26]	42	15	19,2/13,4**	NA	NA	23,9	13,4	0,093
Wang [15]	118	73	20*	NA	NA	22,5	17,8	< 0,01
Urvay [16]	139	76	24,6 \pm 17,4	57 (2-летняя) 19 (5-летняя)	30 (2-летняя) 8 (5-летняя)	29,6	14,2	< 0,001
Doah [27]	98	48	18*	NA	NA	18	15	0,15
Park [45]	23	21	15*	69,5 (2-летняя)	44,8 (2-летняя)	NA	NA	0,058
Kanemitsu [46]	81	84	22,1*	32,9 (3-летняя)	33 (3-летняя)	25,9	26,4	0,72

Примечание: ПР — паллиативная резекция; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; NA — нет данных; n — количество пациентов; ОВ — overall survival; NS — нет значимых различий ($P > 0,05$); СО — стандартное отклонение; * — медиана; ** — 19,2 месяцев в группе ПР и 13,4 в группе ХТ/ЛТ (медиана)

О двухлетней общей выживаемости сообщалось в 7 исследованиях [12,13,15–17,19,45], включающих 547 пациентов — в группе ПР и 346 пациентов — в группе ХТ/ЛТ (Табл. 5). Между сравниваемыми группами наблюдались значительные различия в пользу паллиативной резекции (38,2% против 21,1%; ОШ 0,42; 95% ДИ 0,28–0,64; $p < 0,0001$; тест на гетерогенность: $df = 6$ ($P = 0,20$), $I^2 = 29\%$; $n = 893$) (Рис. 3А). Пятилетняя общая выживаемость была оценена в двух исследованиях [16,23], которые включали 252 пациента — в группе ПР и 189 пациентов — в группе ХТ/ЛТ (Табл. 5). Между сравниваемыми группами также были выявлены статистически значимые различия в пользу выполнения паллиативной резекции (12,7% против 5,3%; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,21–0,97; $p = 0,04$; тест на гетерогенность: $df = 1$ ($P = 0,49$), $I^2 = 0\%$; $n = 441$) (Рис. 3В).

ДИСКУССИЯ

Вопрос о необходимости выполнения паллиативных резекций толстой кишки при малосимптомной

(бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах КРР остается открытым. В настоящее время по данному вопросу опубликованы только результаты нерандомизированных исследований. Было инициировано несколько РКИ, сравнивающих ПР с последующим курсом ХТ и самостоятельную химиотерапию, но результаты этих исследований пока не доступны и будут опубликованы в ближайшие несколько лет (Табл. 6).

Два из этих запущенных РКИ [47,48] были досрочно завершены из-за возникших сложностей с набором пациентов. Kanemitsu и соавторы [46] опубликовали промежуточный анализ досрочно прекращенного РКИ, в который включили 165 пациентов (81 в группе ПР и 84 в группе ХТ/ЛТ) и сообщили, что ПР не увеличивает продолжительность жизни и связана с высокой послеоперационной летальностью. Трехлетняя ОВ оставила 32,9% в группе ПР и 33% в группе ХТ/ЛТ. Медиана ОВ составила 25,9 месяца в группе ПР и 26,4 месяца в группе ХТ/ЛТ. Три пациента (4%) в группе ПР умерли в течение 30 дней из-за возникших послеоперационных осложнений. Однако в группе ХТ/ЛТ частота осложнений, требующих

хирургических вмешательств, была выше, чем в группе ПР (13% против 1,2%). По решению комитета по мониторингу данных и безопасности исследование было досрочно завершено, в связи с чем запланированная 70% статистическая мощность с объемом выборки, равным 280 пациентам, не была достигнута. Другое РКИ было досрочно завершено из-за возникших сложностей с набором пациентов и прекращения

финансирования. Park и соавторы [45] опубликовали промежуточный анализ, в который вошли 44 пациента (23 в группе ПР и 21 в группе ХТ/ЛТ), что было в 10 раз меньше запланированного объема выборки (480 пациентов). Исследователи обнаружили, что ПР с последующим курсом химиотерапии может улучшить 2-летнюю канцероспецифическую выживаемость по сравнению с самостоятельной

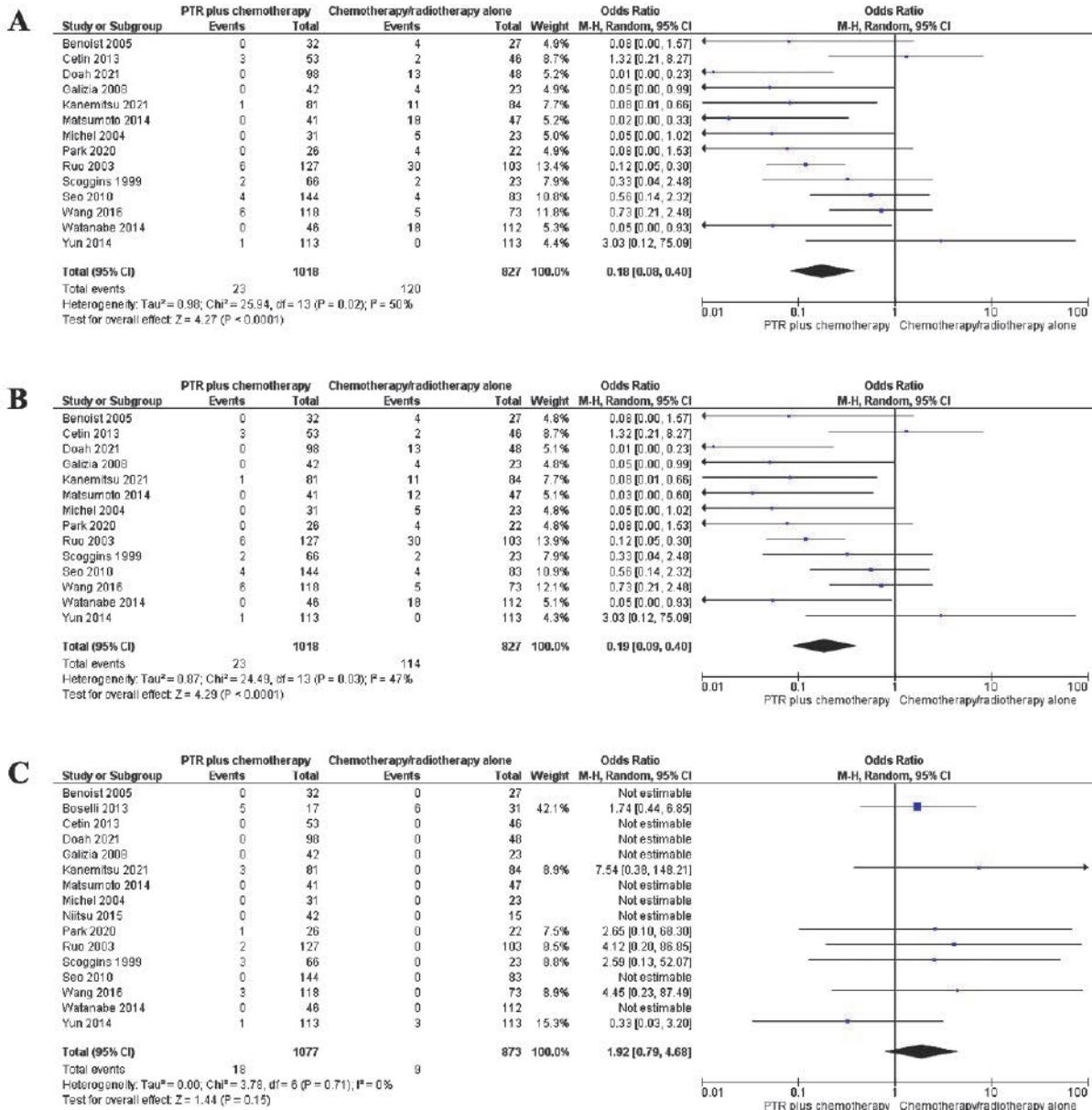


Рисунок 2. График форест-плот отношения шансов, демонстрирующий частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения (A), частоту хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения с включением в группу ХТ/ЛТ только пациентов, которым потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (B), 30-дневную летальность (C).

Figure 2. Forest plots of odds ratios of: rate of surgical intervention due to complications of first treatment (A), rate of surgical intervention due to complications of first treatment, included only patients underwent surgery for symptoms linked to the primary tumor in the chemo/RT group (B) and 30-day mortality rate (C)

Таблица 6. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)

Table 6. Randomized controlled trials (RCTs)

Название РКИ	Страна	РКИ №	Первичная точка (ОВ)	Выборка	Запланированное начало/завершение исследования	Статус
SYNCHRONOUS [7]	Germany	ISRCTN30964555	3-летняя	800 → 392	2011–2019	Продолжается/ больше не набирается
CAIRO4 [8]	Netherlands	NCT01606098	5-летняя	360	2012–2020	набор
CCRe-IV [9]	Spain	NCT02015923	2-летняя	336	2013–2018	Продолжается/ больше не набирается
CLIMAT [10]	France	NCT02363049	2-летняя	278	2014–2018	набор
PTR Trial [47]	Korea	NCT01978249	2-летняя	480	2013–2016	Досрочно прекращено*
China multicenter [11]	China	NCT02149784	3-летняя	480	2015–2019	набор
JCOG1007 [48]	Japan	UMIN000008147	3-летняя	770 → 280	2012–2020	Досрочно прекращено*

Примечание: * — исследование было досрочно завершено из-за возникших сложностей с набором пациентов, ОВ — общая выживаемость

химиотерапией (72,3% против 47,1%; $p = 0,049$). И хотя не было выявлено достоверной статистической разницы между группами в отношении 2-летней ОВ выживаемости ($p = 0,058$), 2-летняя ОВ была выше на 25% в группе ПР (69,5% против 44,8%), что указывает на то, что исследование было недостаточно мощным вследствие малой выборки. Несмотря на то, что послеоперационная летальность в группе ПР составила 3,8%, осложнения, потребовавшие выполнения хирургических вмешательств, были выявлены только в группе ХТ/ЛТ, частота хирургических вмешательств составила 18,2%.

Большинство предыдущих метаанализов, оценивавших роль ПР для пациентов с КРР и синхронными нерезектабельными метастазами, включали данные пациентов как с симптомными, так и бессимптомными первичными опухолями [36–39]. Первый

метаанализ, включивший только бессимптомных пациентов, был опубликован Cirocchi и соавторами в 2012 году [49]. Авторы включили только семь нерандомизированных исследований (1086 пациентов) и сообщили, что ПР при бессимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах КРР не улучшает ОВ по сравнению с системной химиотерапией и не позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. Тем не менее, авторы не обнаружили связи ПР с высокой послеоперационной летальностью. Полученные нами данные отличаются от результатов этого метаанализа, за исключением данных в отношении послеоперационной летальности. Эти различия можно объяснить тем, что с 2012 года по этому вопросу были опубликованы еще несколько новых исследований, данные которых могли

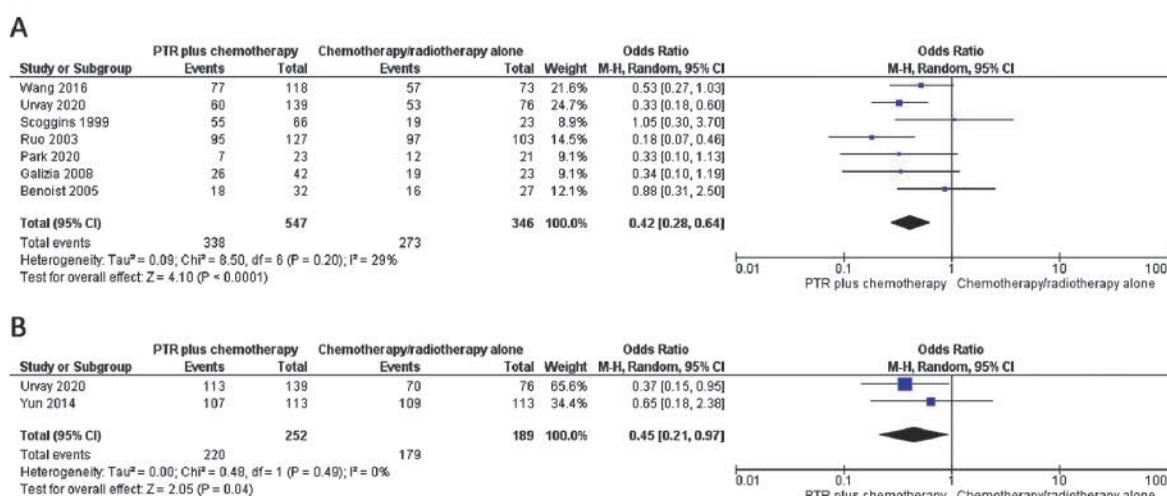


Рисунок 3. График форест-плот отношения шансов, демонстрирующий 2-летнюю общую выживаемость (А) и 5-летнюю общую выживаемость (В)

Figure 3. Forest plots of odd ratios of 2-year overall survival (A) and 5-year overall survival (B)

бы изменить результаты и выводы метаанализа, написанного Cirocchi и соавторами. Кроме того, исследователи этого метаанализа смогли оценить общую выживаемость только в 4 исследованиях с участием 443 пациентов. Hendren и соавторы [29] в своей работе сообщили, что послеоперационные осложнения у пациентов с III стадией КРР, перенесших радикальное хирургическое вмешательство, были связаны с задержкой адъювантной химиотерапии, что, в свою очередь, может привести к прогрессированию заболевания и уменьшению продолжительности жизни. Однако Кокрановский систематический обзор, опубликованный Claassen и соавторами [50], включивший 3 РКИ (351 пациент), показал, что сразу начатая химиотерапия не дает явного преимущества в выживаемости по сравнению с отсроченной химиотерапией при бессимптомной первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах КРР (ОР = 1,17; 95% ДИ 0,93–1,46). На сегодняшний день также опубликовано несколько когортных исследований, анализирующих данные национальных регистров. Некоторые из этих исследований продемонстрировали явное преимущество ПР в отношении выживаемости по сравнению с химиотерапией [51–53], в то время как другие не выявили преимуществ [54]. Мы не включили эти работы в метаанализ, поскольку в этих популяционных исследованиях невозможно было выделить группу бессимптомных пациентов.

В представленном метаанализе гетерогенность исследований варьировалась от 0% до 66%. При анализе частоты хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения и 30-дневной смертности не было выявлено значительной гетерогенности между включенными исследованиями по полу, возрасту, ECOG/WHO PS. Однако при анализе частоты хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения наблюдалась значительная гетерогенность по локализации первичной опухоли (ободочная кишка в сравнении с прямой кишкой/ректосигмоидным отделом толстой кишки) и метастазов (печеночная в сравнении с внепеченочной): $df = 13$ ($P = 0,005$), $I^2 = 57\%$; $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$, соответственно. При анализе 30-дневной летальности значительная гетерогенность также наблюдалась по локализации первичной опухоли (ободочная кишка в сравнении с прямой кишкой/ректосигмоидным отделом толстой кишки) и метастазов (печеночная в сравнении с внепеченочной): $df = 15$ ($P = 0,0005$), $I^2 = 62\%$; $df = 6$ ($P = 0,007$), $I^2 = 66\%$, соответственно. При анализе 2-летней ОВ по полу, возрасту, ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов не было выявлено значительной гетерогенности между включенными исследованиями. Однако

при анализе 5-летней общей выживаемости была выявлена значительная гетерогенность между исследованиями по полу, возрасту, периоду наблюдения. Оценить гетерогенность по ECOG/WHO PS, локализации первичной опухоли и метастазов не представлялось возможным, поскольку данные были доступны только в 1 из 2 исследований.

Для пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами КРР результаты проведенного метаанализа показали значимое преимущество ПР в сравнении с ХТ/ЛТ в отношении общей выживаемости (2-летняя ОВ, ОШ 0,42, 95% ДИ 0,28–0,64, $p < 0,0001$; 5-летняя ОВ, ОШ 0,45, 95% ДИ 0,21–0,97, $p = 0,04$). Кроме того, ПР позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09–0,40, $p < 0,0001$).

Данный метаанализ имеет некоторые ограничения. Большинство пациентов, включенных в анализ, имели хороший соматический статус (ECOG PS 0-1) и поэтому являлись хорошими кандидатами как для агрессивной химиотерапии, так и для паллиативной хирургии. Во всех включенных исследованиях преобладали пациенты с метастазами в печени, однако степень их распространения в значительной степени варьировалась, что могло повлиять на онкологические результаты лечения. Несмотря на то, что большинство исследований использовали схемы химиотерапии с применением фторурацила в сочетании с таргетными препаратами, режимы химиотерапии включенных исследований были неоднородны. Проведенный метаанализ также был ограничен отсутствием данных в некоторых исследованиях. Мы не связывались с авторами для получения дополнительных данных, которые не были опубликованы, хотя потенциально это могло бы улучшить качество метаанализа. Но главным недостатком анализа было отсутствие рандомизированных исследований. SYNCHRONOUS (ISRCTN30964555), CAIRO4 (NCT01606098), CCR-IV (NCT02015923), CLIMAT (NCT02363049), China multicenter (NCT02149784) все еще продолжаются, ожидаемые результаты позволят определить роль ПР в лечении нерезектабельного метастатического КРР у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного метаанализа показали, что ПР толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и нерезектабельных метастазах КРР значительно улучшает общую

выживаемость больных и позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. ПР не ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью по сравнению с первичным лечением ХТ/ЛТ. Этот вывод основан на результатах нерандомизированных сравнительных исследований и данных досрочно завершенных РКИ, поэтому 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., Алексеев М.В.*

Написание текста: *Алимова Ю.В.*

Редактирование: *Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В.*

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Evgeny G. Rybakov, Iuliia V. Alimova*

Collection and processing of the material: *Iuliia V. Alimova, Mikhail V. Alekseev*

Writing of the text: *Iuliia V. Alimova*

Editing: *Yuri A. Shelygin, Evgeny G. Rybakov, Mikhail V. Alekseev*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Алимова Юлия Васильевна — аспирант, младший научный сотрудник 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

Алексеев Михаил Владимирович — заведующий отделением онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID 0000-0001-5655-6567

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Iuliia V. Alimova — 0000-0001-7245-4042

Yury A. Shelygin — 0000-0002-8480-9362

Evgeny G. Rybakov — 0000-0002-6963-2650

Mikhail V. Alekseev — 0000-0001-5655-6567

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.31551)
2. 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](https://doi.org/10.1245/ASO.2005.06.012)
3. 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
4. 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
5. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224)
6. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
7. 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](https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-142)

8. 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](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-741)

9. 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](https://doi.org/10.1007/s00384-017-2827-3)

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

11. 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>

12. 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](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(03)00136-4)
13. 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](https://doi.org/10.1001/archsurg.143.4.352)
 14. 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](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.05.008)
 15. 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](https://doi.org/10.1159/000447829)
 16. 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
 17. 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](https://doi.org/10.1007/s10434-999-0651-x)
 18. 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](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(04)94952-4)
 19. 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](https://doi.org/10.1002/bjs.5060)
 20. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, et al. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102:94–9. doi: [10.1002/jso.21577](https://doi.org/10.1002/jso.21577)
 21. 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](https://doi.org/10.1093/jjco/hys175)
 22. 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](https://doi.org/10.2147/OTT.S39448)
 23. 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000193)
 24. 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](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000025)
 25. 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](https://doi.org/10.1007/s10147-014-0662-x)
 26. 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](https://doi.org/10.1186/s12957-015-0570-1)
 27. 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](https://doi.org/10.3393/ac.2020.09.15.1)
 28. 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](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3182083d9d)
 29. 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](https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181f2f202)
 30. 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](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9434-4)
 31. 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000854)
 32. Cienfuegos JA, Baixauli J, Beorlegui C, et al. The impact of major postoperative complications on long-term outcomes following curative resection of colon cancer. *Int J Surg*. 2018;52:303–8. doi: [10.1016/j.jisu.2018.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jisu.2018.03.001)
 33. Fujita Y, Hida K, Hoshino N, 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](https://doi.org/10.1002/ags3.12433)
 34. 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](https://doi.org/10.1002/ijc.21928)
 35. 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.048371)
 36. 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](https://doi.org/10.1245/s10434-014-3805-4)
 37. 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](https://doi.org/10.2147/OTT.S112965)
 38. 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](https://doi.org/10.4174/astr.2018.95.2.64)
 39. 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](https://doi.org/10.1007/s00268-019-04984-2)
 40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(2):1006–12. doi: [10.1371/journal.pmed.1000097](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097)
 41. 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
 42. 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](https://doi.org/10.1002/pst.2068)
 43. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. Published 2016 Oct 12. doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919)
 44. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135. doi: [10.1186/1471-2288-14-135](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135)

45. 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](https://doi.org/10.3390/cancers12082306)
46. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02447)
47. 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](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1164-0)
48. 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](https://doi.org/10.1093/jjco/hyz173)
49. 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](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008997.pub2)
50. 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](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012326.pub2)
51. 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](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.628715)
52. '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](https://doi.org/10.1002/ijc.30240)
53. 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000860)
54. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.30230)