

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>



Результаты резекции прямой кишки при метастатическом раке

Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Гусарева М.А., Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Владимиров Л.Ю.

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

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить результаты резекции прямой кишки при IV стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведен ретроспективный анализ результатов лечения 84 больных симптомным раком прямой кишки стадии cT3-T4aN0-2M1 с метастатическим поражением отдаленных органов, которым были выполнены резекции прямой кишки с 2015 по 2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ: несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 5 (5,9%) больных, послеоперационная летальность наблюдалась в 1 (1,2%) случае. Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы были выполнены 66 (78,6%) больным в средние сроки 17,9 месяцев. Прогрессирование заболевания выявлено у 60 (71,4%) больных и чаще проявлялось метастатическим поражением печени (42,9%), брюшины (19%), легких (15,5%). Стабилизация опухолевого процесса чаще отмечена у больных, получавших периоперационную системную химиотерапию по сравнению с больными, которым в комплекс лечения был включен курс предоперационной лучевой терапии ($p = 0,01$). Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что шансы наступления летального исхода у больных раком прямой кишки IV стадии выше в 4,1 раза при канцероматозе брюшины, в 2,9 раз — при наличии метастазов в печени, в 1,5 — при одновременном поражении отдаленными метастазами нескольких органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы при метастатическом раке сопровождается приемлемой частотой несостоятельности анастомоза (5,9%) и послеоперационной летальности (1,2%). У больных с генерализованной формой рака прямой кишки предпочтительно начинать лечение с системной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резекция прямой кишки, метастатический рак прямой кишки, несостоятельность анастомоза, отдаленные метастазы, превентивная кишечная стома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Колесников Е.Н., Гусарева М.А., Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Владимиров Л.Ю. Результаты резекции прямой кишки при метастатическом раке. *Колопроктология*. 2024; т. 23, № 1, с. 52–58. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>

Results of rectal resection in metastatic cancer

Oleg I. Kit, Yuri A. Gevorkyan, Natalia V. Soldatkina, Evgeny N. Kolesnikov, Marina A. Gusareva, Olga K. Bondarenko, Alexander E. Anisimov, Lyubov Y. Vladimirova

National Medical Research Center of Oncology (str. 14th line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia)

ABSTRACT

AIM: to evaluate results of rectal resection in metastatic rectal cancer.

PATIENTS AND METHODS: a retrospective analysis of the results of treatment of 84 patients with symptomatic rectal cancer at stage IV, who underwent rectal resection in 2015-2020.

RESULTS: anastomotic leak developed in 5 (5.9%) patients. Postoperative mortality rate was 1 (1.2%). Ileostomy closure was performed in 66 patients (78.6%) 17.9 months after initial surgery. Progression of the disease was detected in 60 (71.4%) patients at following organs: liver (42.9%), peritoneum (19%), lungs (15.5%). Stabilization was significantly higher after systemic chemotherapy before and after perioperative chemotherapy comparing to patients who had preoperative radiation ($p = 0.013$). Proportional Cox regression model risks showed that the chances of death in patients with advanced rectal cancer after surgery was 4.1 times higher for peritoneal carcinomatosis, 2.9 times for liver metastases and 1.5 for multi organ metastasis.

CONCLUSION: low anterior resection with defunctioning ileostomy is associated with acceptable anastomotic leak rate (5.9%) and mortality (1.2%). Systemic chemotherapy in combination with target agents is preferable initial treatment in patients with metastatic rectal cancer.

KEYWORDS: rectal resection, metastatic rectal cancer, anastomosis failure, distant metastases, preventive intestinal stoma

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov E.N., Gusareva M.A., Bondarenko O.K., Anisimov A.E., Vladimirova L.Yu. Results of rectal resection in metastatic cancer. *Koloproktologia*. 2024;23(1):52–58. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-52-58>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Солдаткина Наталья Васильевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ул. 14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, 344037, Россия; тел. 8-918-545-3004; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Soldatkina N.V., Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; str. 14th line, 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia; tel.: +7 (918) 545-30-04; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru

Дата поступления — 30.06.2023

Received — 30.06.2023

После доработки — 21.07.2023

Revised — 21.07.2023

Принято к публикации — 12.02.2024

Accepted for publication — 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки — распространенная в структуре онкологической заболеваемости опухоль с высокими показателями смертности [1,2]. При этом наиболее частой причиной является наличие отдалённых метастазов, чаще метастазовых ~ 40% и реже синхронных — 25%, последние ассоциированы с худшим прогнозом. Более половины пациентов метастатическим колоректальным раком имеют нерезектабельное метастатическое поражение отдалённых органов [3,4].

В связи с появлением эффективных схем полихимиотерапии, применением таргетной терапии, расширением показаний для оперативных вмешательств, прогноз при метастатическом раке прямой кишки значительно улучшился [1,2,5,6].

В настоящее время больные с потенциально резектабельными метастазами должны получать максимально эффективную лекарственную терапию и оперироваться как только процесс станет резектабельным. У пациентов с нерезектабельным метастатическим процессом хирургическое вмешательство может быть этапом комплексного лечения [7].

Данная статья посвящена оценке собственных результатов резекции прямой кишки при метастатическом раке прямой кишки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 84 больных симптомным резектабельным раком прямой кишки с наличием нерезектабельных отдалённых метастазов и стадией заболевания от cT2N0M1 до cT4aN2M1 (Табл. 1), получавших лечение с 2015 по 2020 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ. Медиана возраста больных составила 60,3 (22–82) года. Среди больных было равное количество мужчин и женщин (по 42

пациента). Первичные опухоли прямой кишки во всех случаях имели симптомный характер (кровотечение, субкомпенсированная кишечная непроходимость), но не вовлекали в опухолевый процесс соседние органы.

Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома различной степени дифференцировки с преобладанием умеренно дифференцированной — 67 (79,8%) больных. Медиана размера опухоли составила 6,0 (5,0; 7,0) см. Медиана расстояние от анаокутанной линии до опухоли прямой кишки — 8,0 (7,0; 10,0) см. Большинство больных — 52 (61,9%) — имели стадию заболевания T3N1-2M1. У 62 (73,8%) больных отдалённые метастазы до начала лечения локализовались в печени, легких — 18 (21,4%) и брюшине — 10 (11,9%). У 71 (84,5%) больного отдалённые метастазы локализовались в одном органе, у остальных пациентов — одновременно в 2–3 органах. При этом чаще всего одновременно метастазы наблюдались в печени и легких ($n = 4$).

Предоперационная пролонгированная конформная лучевая терапия с радиомодификацией капецитабином проведена 16 (19,0%) больным. Остальные больные получили 3–4 курса предоперационной ПХТ (по схеме FOLFOX) с применением таргетной терапии в зависимости от мутационного статуса опухоли (54 (64%) больных с диким типом гена *KRAS* получали ингибиторы EGFR, 30 (36%) больных с наличием мутаций гена *KRAS* получали бевацизумаб).

Всем больным выполнена низкая резекция прямой кишки с мезоректумэктомией, формированием колоректального анастомоза и превентивной илеостомы. В последующем выполнялись оперативные вмешательства по закрытию илеостомы.

После завершения хирургического этапа лечения больные получали многокурсовую полихимиотерапию, таргетную терапию и находились под динамическим наблюдением.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета STATISTICA

Таблица 1. Клиническая характеристика больных раком прямой кишки
Table 1. Clinical characteristics of patients with rectal cancer

Показатель	Рак прямой кишки (n = 84) Me (Q1; Q3); n (%)
Возраст, лет	61 (55; 66)
Пол:	
женщины	42 (50%)
мужчины	42 (50%)
Размер опухоли, см	6,0 (5,0; 7,0)
Расстояние от анокутанной линии, см	8,0 (7,0; 10,0)
cT2	3 (3,6%)
cT3	54 (64,3%)
cT4a	27 (32,1%)
cN0	5 (7,1%)
cN1	41 (48,8%)
cN2	37 (44,1%)
Предоперационное лечение:	
ХЛТ	16 (19%)
ПХТ	68 (81%)
Степень дифференцировки:	
G1	6 (7,1%)
G2	67 (79,8%)
G3-4	11 (13,1%)
Локализации отдаленных метастазов до лечения:	
печень	62 (73,8%)
легкие	18 (21,4%)
нерегионарные лимфоузлы	2 (2,4%)
брюшина	10 (11,9%)
головной мозг	1 (1,2%)
яичники	4 (4,8%)
надпочечник	2 (2,4%)

12.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и квартилями Q1 и Q3 в формате Me (Q1 — Q3). Категориальные данные были представлены в виде абсолютной и относительной частоты (%). Сравнение непрерывных показателей подгрупп пациентов осуществляли с применением критерия Манна–Уитни, биноминальные с помощью точного двустороннего критерия Фишера, критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. Оценку функции выживаемости проводили методом Каплан–Майера. При оценке прогностической значимости некоторых численных показателей для прогноза развития рецидива заболевания также использовался ROC-анализ.

Все рассмотренные показатели имели распределение, отличное от нормального (критерий Шапиро–Уилка).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В послеоперационном периоде несостоятельность колоректального анастомоза развилась у 5 (5,9%) больных, из них 3 мужчин и 2 женщины. Средний возраст больных был 56,3 года. Отдаленные метастазы

локализовались в печени (4 больных) и в легких (1 больной). Трех из этих больных (60,0%) была проведена предоперационная лучевая терапия. Среднее расстояние от анокутанной линии до опухоли было 5,1 см, то есть пациентам выполнены низкие резекции прямой кишки. Повторные оперативные вмешательства при этом были выполнены 1 больному (Grade C), послеоперационная летальность наблюдалась в 1 (1,2%) случае. Четырем больным с несостоятельностью колоректального анастомоза в дальнейшем были выполнены оперативные вмешательства по закрытию превентивной илеостомы, в среднем, через 4,5 месяца после операции.

Статистический анализ не выявил значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от других клинических факторов. При этом сама несостоятельность анастомоза не повлияла на выживаемость пациентов.

Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы были выполнены 66 (78,6%) больным, в среднем через 3,6 месяца, при среднем периоде после первичной операции в 17,9 месяцев.

Пациенты находились под наблюдением от 3 до 88 месяцев. За время наблюдения местных рецидивов опухоли не было, дальнейшее прогрессирование метастатического поражения отдаленных органов выявлено у 60 (71,4%) больных и чаще проявлялось метастатическим поражением печени — 36 (42,9%) больных, брюшины — 16 (19%) больных, легких — 13 (15,5%). При этом статистически значимо прогрессирование опухоли с поражением печени и легких наблюдалось у больных, которым был проведен курс предоперационной химиолучевой терапии (*p* = 0,023 и *p* = 0,014, соответственно). Метастатическое поражение нескольких органов в процессе наблюдения выявлено у 11 (13,1%) больных, чаще это были печень и брюшина (6 случаев).

Стабилизация опухолевого процесса чаще наблюдалась у больных, которые получали системную химиотерапию до и после оперативного лечения — 20 (38,5%) больных, по сравнению с больными, которым в комплекс лечения включен и курс предоперационной лучевой терапии — 4 (12,5%) больных (*p* = 0,013).

Всего за время наблюдения умерло 57 (67,9%) больных. Медиана общей выживаемости пациентов составила 24,6 месяцев (Рис. 1).

Медиана бессобытийной выживаемости больных метастатическим раком прямой кишки — 18,5 месяцев (Рис. 2).

Была выявлена статистически значимая зависимость выживаемости пациентов от проведения лучевой терапии больным метастатическим раком прямой кишки. Так, медиана выживаемость больных без лучевой

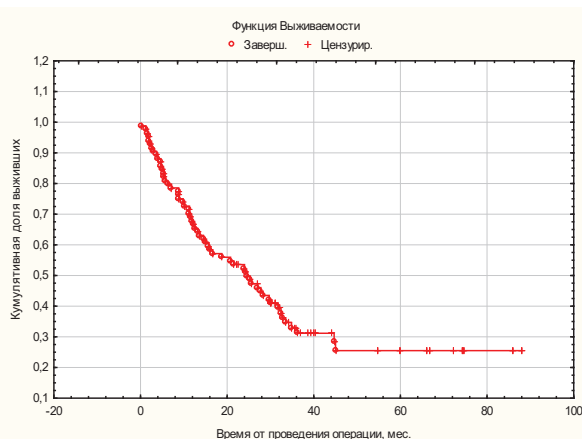


Рисунок 1. Общая выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

Figure 1. Overall survival of patients with metastatic rectal cancer

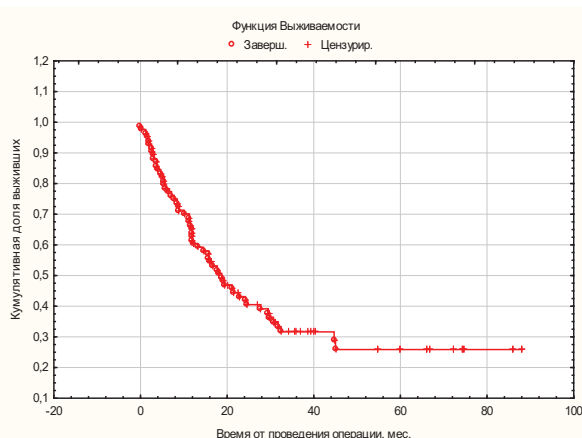


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки

Figure 2. Event-free survival of patients with metastatic rectal cancer

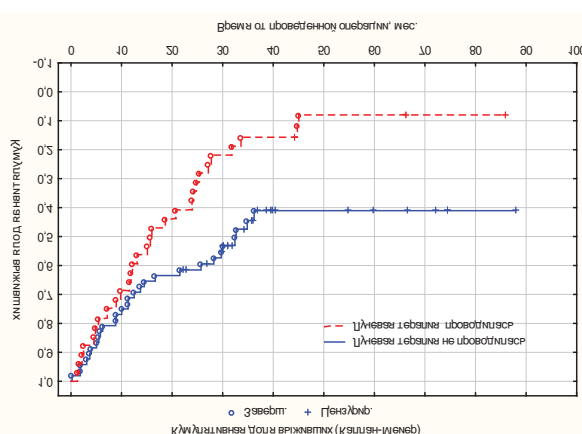


Рисунок 3. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от проведения лучевой терапии

Figure 3. Survival rate of patients with metastatic rectal cancer depending on radiation therapy

терапии составила 32,5 месяца, при проведении лучевой терапии — 15,8 месяцев ($p = 0,004$) (Рис. 3).

Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки также зависела и от наличия метастатического поражения печени после оперативного лечения. При этом медиана выживаемости при отсутствии метастатического поражения печени составила 33,4 месяца, при метастатическом поражении печени — в 2 раза меньше: 15,8 месяца ($p = 0,0002$) (Рис. 4).

Оценка факторов риска выживаемости больных с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показала, что канцероматоз брюшины после лечения в 4,1 раза повышает шансы умереть в любой интервал времени; шансы наступления летального исхода после операции в любом промежутке времени при наличии метастазов в печени в 2,9 раз выше, чем при их отсутствии; при проведении лучевой терапии без предоперационной химиотерапии больным метастатическим раком прямой кишки шансы летального исхода выше в 2,2 раз, чем при ее отсутствии. Повышает шансы смерти в 1,5 и одновременное поражение отдаленными метастазами нескольких органов.

Статистический анализ показал, что такие показатели, как пол, возраст больных, степень дифференцировки опухоли, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов значимо не влияли на прогрессирование заболевания после лечения и выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки.

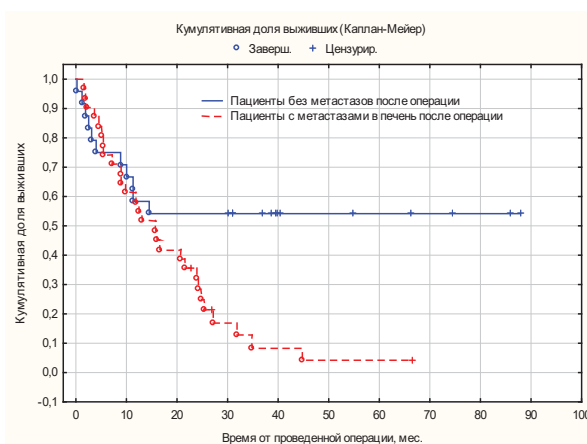


Рисунок 4. Выживаемость больных метастатическим раком прямой кишки в зависимости от наличия метастатического поражения печени после операции

Figure 4. Survival rate of patients with metastatic rectal cancer depending on the presence of metastatic liver damage after surgery

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения данного исследования были обусловлены большим спектром отдаленного метастатического поражения у больных раком прямой кишки, включенных в выборку, а также локализацией первичной опухоли во всех отделах прямой кишки: верхне-, средне- и нижеампулярный. Основным условием включения пациентов в исследование было наличие резектабельной первичной опухоли прямой кишки и нерезектабельных отдаленных метастазы.

Больные получили комплексное лечение, включающее оперативное лечение, лекарственную терапию и предоперационную лучевую терапию у части больных. После хирургического вмешательства по поводу рака прямой кишки опасным осложнением является несостоятельность анастомоза, частота которой, по данным литературы, может достигать 25% [8]. Несостоятельность анастомоза особенно нежелательна у больных метастатическим раком, поскольку ее развитие отодвигает сроки проведения лекарственной терапии, которая необходима этой категории больных. Проведенные исследования выявили факторы риска развития несостоятельности анастомоза, среди которых наиболее значимыми являются мужской пол, ожирение или пониженное питание, локализация опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, проведение предоперационной химиолучевой терапии, наличие выраженной коморбидной патологии и другие [9]. В данном исследовании несостоятельность колоректального анастомоза наблюдалась в небольшом проценте случаев (6%), причем, только у тех больных, которым были выполнены низкие передние резекции прямой кишки. Однако статистический анализ не выявил значимой зависимости частоты развития несостоятельности колоректального анастомоза от других клинических факторов при метастатическом раке прямой кишки. Эти данные могут свидетельствовать о том, что метастатическое поражение отдаленных органов не влияет на частоту развития несостоятельности анастомоза.

Превентивная илеостома призвана смягчить клинические проявления развившейся несостоятельности анастомоза и снизить число повторных оперативных вмешательств. Оперативные вмешательства по закрытию илеостомы выполняются, в среднем, в сроки 2–4 месяца [10]. В представленном исследовании у больных метастатическим раком прямой кишки закрытие илеостомы было выполнено не всем больным (79%). Каждому пятому больному раком прямой кишки с метастатическим поражением отдаленных органов илеостома не была закрыта, а средние сроки до закрытия составили 18 месяцев. Учитывая этот факт, можно предположить, что часть больных метастатическим

раком прямой кишки получила бы преимущество от формирования постоянной колостомы.

Показатели общей и бессобытийной выживаемости в представленной группе больных метастатическим раком прямой кишки составили, соответственно, 24,6 и 18,5 месяцев, что коррелирует с данными литературы [11].

После оперативного лечения дальнейшее прогрессирование метастатического поражения отдаленных органов наблюдалось у большинства больных (71%) и проявлялось чаще всего метастатическим поражением печени, брюшины и легких. В нашем исследовании значимо ухудшило выживаемость больных прогрессирование заболевания, связанное с метастатическим поражением брюшины, печени и мультиорганное поражение. Напротив метастатическое поражение легких значимо не повлияло на выживаемость пациентов.

При анализе результатов лечения рака прямой кишки с отдаленными метастазами в зависимости от варианта лечения оказалось, что более высокие показатели выживаемости были получены в группе пациентов, которые получили хирургическое лечение и химиотерапию по сравнению с пациентами, у которых в комплекс лечения была включена и предоперационная пролонгированная лучевая терапия. Худшие результаты лечения больных метастатическим раком прямой кишки при включении в комплекс лечения пролонгированной предоперационной лучевой терапии [13] можно объяснить задержкой проведения химиотерапии в терапевтических дозах на 3–4 месяца в связи с проведением лучевой терапии. В этом контексте наши данные подтверждают результаты других исследований [12–14] и свидетельствуют в пользу начала лечения у больных с генерализованным раком прямой кишки с системной химиотерапией в сочетании с таргетными препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной илеостомы при метастатическом раке сопровождается приемлемой частотой несостоятельности анастомоза (5,9%) и послеоперационной летальности (1,2%). У больных с генерализованной формой рака прямой кишки предпочтительно начинать лечение с системной химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

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

Сбор и обработка материала: *Бондаренко О.К., Анисимов А.Е., Гусарева М.А.*

Статистическая обработка: *Владимирова Л.Ю.*
 Написание текста: *Солдаткина Н.В.*
 Редактирование: *Геворкян Ю.А., Колесников Е.Н.*

PARTICIPATION OF AUTHORS

Concept and design of the study: *Oleg I. Kit*
 Collection and processing of material: *Olga K. Bondarenko, Alexander E. Anisimov, Marina A. Gusareva*
 Statistical processing: *Lyubov Y. Vladimirova*
 Writing text: *Natalia V. Soldatkina*
 Editing: *Yuri A. Gevorkyan, Evgeny N. Kolesnikov*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-3061-6108; eLibrary SPIN: 1728-0329
 Геворкян Юрий Артушевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1957-7363; eLibrary SPIN: 8643-2348
 Солдаткина Наталья Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-0118-4935; eLibrary SPIN: 8392-6679
 Колесников Евгений Николаевич — д.м.н., старший научный сотрудник, заведующий отделением Абдоминальной онкологии №1 с группой

рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0001-9749-709X; eLibrary SPIN: 8434-6494

Гусарева Марина Александровна — к.м.н., заведующая отделением радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-9426-9662, eLibrarySPIN: 9040-5476

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

Анисимов Александр Евгеньевич — врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-1891-9528

Владимирова Любовь Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0003-4236-6476; eLibrary SPIN: 4857-6202

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Oleg I. Kit — 0000-0003-3061-6108
 Yuri A. Gevorkyan — 0000-0003-1957-7363
 Natalia V. Soldatkina — 0000-0002-0118-4935
 Evgeny N. Kolesnikov — 0000-0001-9749-709X
 Marina A. Gusareva — 0000-0002-9426-9662
 Olga K. Bondarenko — 0000-0002-9543-4551
 Alexander E. Anisimov — 0000-0003-1891-9528
 Lyubov Y. Vladimirova — 0000-0003-4236-6476

ЛИТЕРАТУРА

1. Скипенко О.Г., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. Метастатический колоректальный рак. М., 2020. 424 с.
2. Sarah B, Stringfield SB, Fleshman JW. Specialization improves outcomes in rectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2021;37:101568. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101568
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2212–2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
4. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. of the EGO-SLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Частота и спектр мутаций гена KRAS при распространенном колоректальном раке. Клинико-морфологические особенности. *Молекулярная медицина.* 2015;5:26–29. Доступно по <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2015-05-05> (дата обращения: 20.01.2023).
6. Водолажский Д.И., Антонец А.В., Дваденко 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: 20.01.2023).

7. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Результаты повторных резекций печени при метастатическом колоректальном раке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;8:45–52. doi: 10.17116/hirurgia202208145
8. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, et al. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):445–455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
9. Tao K, Gao J, Wei Z, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Chinese.* 2018 April 25;21(4):384–387. PMID: 29682707.
10. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и соавт. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты. *Колопроктология.* 2016;1:48–53. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clinical Oncol.* 2009;27(22):3677–83. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5278
12. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930–937. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5597
13. Joye I, Haustermans K. Which Patients With Rectal Cancer Do Not Need Radiotherapy? *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jul;26(3):199–204.

doi: 10.1016/j.semradonc.2016.02.006

14. Tataryn B, Kryzhanivska A, Dyakiv I, Andriiv A. Survival of

patients with rectal cancer. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2044–2051. PMID: 34725274.

REFERENCES

1. Skipenko O.G., Shelygin Y.A., Achkasov S.I. Metastatic colorectal cancer. M., 2020. 424 c. (in Russ.).
2. Sarah B, Stringfield SB, Fleshman JW. Specialization improves outcomes in rectal cancer surgery. *Surg Oncol.* 2021;37:101568. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101568
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2212–2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
4. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
5. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Frequency and spectrum of KRAS gene mutations in advanced colorectal cancer. *Clinical and morphological features. Molecular Medicine.* 2015;5:26–29. Available by <https://molmedjournal.ru/ru/24999490-2015-05-05> (accessed: 20.01.2023). (in Russ.).
6. Vodolazhsky D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., et al. The relationship of KRAS gene mutations with clinical and pathological features of colorectal cancer in patients in the south of Russia. *International Journal of Experimental Education.* 2014;1-1: 65-68. Available by <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=4517> (date of address: 20.01.2023). (in Russ.).
7. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., et al. Results of repeated liver resections in metastatic colorectal cancer. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* 2022;8:45–52. (in Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202208145
8. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, et al. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Mar;36(3):445–455. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z
9. Tao K, Gao J, Wei Z, et al. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Chinese.* 2018 April 25;21(4):384–387. PMID: 29682707.
10. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. et al. Hardware interstitial anastomosis in colorectal cancer: immediate results. *Koloproktologia.* 2016;1:48–53. (in Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-1-48-53
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clinical Oncol.* 2009;27(22):3677–83. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5278
12. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930–937. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5597
13. Joye I, Haustermans K. Which Patients With Rectal Cancer Do Not Need Radiotherapy? *Semin Radiat Oncol.* 2016 Jul;26(3):199–204. doi: 10.1016/j.semradonc.2016.02.006
14. Tataryn B, Kryzhanivska A, Dyakiv I, Andriiv A. Survival of patients with rectal cancer. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2044–2051. PMID: 34725274.