

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-10-23>



Влияние паллиативной резекции толстой кишки на общую выживаемость при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака: результаты сравнительного исследования

Алимова Ю.В.¹, Ачкасов С.И.¹, Шелыгин Ю.А.^{1,2}, Алексеев М.В.^{1,2},
Кашников В.Н.¹, Федянин М.Ю.^{3,4,5}, Данилов М.А.⁶, Рыбаков Е.Г.¹

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)

³ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы (поселение Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8, г. Москва, 108814, Россия)

⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Каширское ш., д. 24, г. Москва, 115522, Россия)

⁵ФГБУ «ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (ул. Нижняя Первомайская, д. 70, г. Москва, 105203, Россия)

⁶ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» Департамента здравоохранения города Москвы (ш. Энтузиастов, д. 86 стр. 6, г. Москва, 111123, Россия)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценить влияние паллиативной резекции толстой кишки на результаты лечения пациентов с малосимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами колоректального рака (КРР).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: ретроспективно изучены результаты лечения пациентов с малосимптомной первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами КРР в период с 2016 по 2022 гг. Проведена сравнительная оценка результатов лечения двух групп пациентов: паллиативная резекция толстой кишки с последующей химиотерапией и самостоятельная химиотерапия. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана–Майера, различия оценивались при помощи лог-рангового критерия и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Для исключения систематической ошибки отбора был применен статистический метод псевдорандомизации (*propensity score matching*).

РЕЗУЛЬТАТЫ: не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности ($p = 1,00$) и частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения ($p = 1,00$). Медиана выживаемости в группах паллиативной резекции и химиотерапии была сопоставима ($p = 0,2$) и составила 27,8 месяцев и 24 месяца, соответственно. После применения метода псевдорандомизации 3-летняя общая выживаемость была 42,1% в группе паллиативной резекции и 34% — в группе химиотерапии ($p = 0,47$). Медиана выживаемости составила 27,9 месяцев и 24,4 месяца, соответственно. Общая 3-летняя выживаемость для пациентов с IVB клинической стадией была статистически значимо выше в группе паллиативной резекции по сравнению с группой химиотерапии (37,8% против 4,8%; $p = 0,02$). Медиана выживаемости составила 36,1 и 17,2 месяцев, соответственно. Единственным значимым прогностическим фактором выживаемости в многофакторном анализе до и после сопоставления групп, было выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: паллиативная резекция при малосимптомном КРР и нерезектабельных метастазах сопровождается приемлемой частотой послеоперационных осложнений и послеоперационной летальностью, а также может улучшить общую выживаемость при IVB клинической стадии в сравнении с самостоятельной химиотерапией. Однако необходимы дальнейшие рандомизированные исследования.

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алимova Ю.В., Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Алексеев М.В., Кашников В.Н., Федянин М.Ю., Данилов М.А., Рыбаков Е.Г. Влияние паллиативной резекции толстой кишки на общую выживаемость при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака: результаты сравнительного исследования. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 4, с. 10–23. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-10-23>

The impact of palliative primary tumor resection on overall survival in minimally symptomatic (asymptomatic) colorectal cancer and synchronous unresectable metastases vs chemotherapy only: a comparative study of outcomes

Iuliia V. Alimova¹, Sergey I. Achkasov¹, Yuri A. Shelygin^{1,2},
Mikhail V. Alekseev^{1,2}, Vladimir N. Kashnikov¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{3,4,5},
Mikhail A. Danilov⁶, Evgeny G. Rybakov¹

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)

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka” of Moscow City Health Department (Sosenskiy stan st., 8, Moscow, 108814, Russia)

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Kashirskoje Shosse, 24, Moscow, 115522, Russia)

⁵Pirogov National Medical and Surgical Center (Nizhnyaya Pervomayskaya st., 70, Moscow, 105203, Russia)

⁶A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Department of Health of Moscow (Shosse Entuziastov, 86, Moscow, 111123, Russia)

ABSTRACT AIM: to evaluate the impact of primary tumor resection (PTR) on treatment outcomes in patients with asymptomatic or minimally symptomatic colorectal cancer (CRC) and synchronous unresectable metastases.

PATIENTS AND METHODS: treatment outcomes of patients with minimally symptomatic CRC and synchronous unresectable metastases were retrospectively assessed (2016–2022). Patients with PTR followed by chemotherapy were compared to patients receiving chemotherapy only.

Survival was determined by the Kaplan-Meier method and differences were evaluated using the log-rank test and Cox proportional-hazards regression model. To reduce potential selection bias between two groups a propensity score matching (PSM) was performed.

RESULTS: no significant differences in 30-day mortality rate ($p = 1,00$) and the rate of surgical intervention due to complications of first treatment ($p = 1,00$) between the two groups. Before matching the median survivals were 27,8 and 24 months in the PTR and chemotherapy groups, respectively ($p = 0,2$). After PSM the overall survival rate at 3 years was 42,1% for the PTR group and 34% for the chemotherapy group ($p = 0,47$). The median survivals were 27,9 and 24,4 months, respectively. Three-year overall survival rate for patients with stage IVB was significantly higher in the PTR group than in the chemotherapy group (37,8% versus 4,8%; $p = 0,02$). The median survivals were 36,1 and 17,2 months, respectively. In multivariate analysis radical resection (R0) if unresectable metastases converted into resectable after initial treatment was the only significant prognostic factor for survival ($p < 0,001$).

CONCLUSIONS: PTR in patients with asymptomatic or minimally symptomatic CRC and synchronous unresectable metastases is associated with acceptable postoperative morbidity and mortality rates and may improve overall survival for patients with stage IVB comparing to chemotherapy as a treatment of first line. However, randomized controlled trials are needed.

KEYWORDS: colorectal cancer; palliative resection; asymptomatic primary tumor; unresectable metastases; chemotherapy; overall survival

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Alimova I.V., Achkasov S.I., Shelygin Y.A., Alekseev M.V., Kashnikov V.N., Fedyanin M.Yu., Danilov M.A., Rybakov E.G. The impact of palliative primary tumor resection on overall survival in minimally symptomatic (asymptomatic) colorectal cancer and synchronous unresectable metastases vs chemotherapy only: a comparative study of outcomes. *Koloproktologia*. 2023;22(4):10–23. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-4-10-23>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Алимova Юлия Васильевна, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салая Адиля, 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 — 25.08.2023
Received — 25.08.2023

После доработки — 07.09.2023
Revised — 07.09.2023

Принято к публикации — 09.11.2023
Accepted for publication — 09.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно у 20% больных колоректальным раком (КРР) диагностируют IV стадию заболевания, при этом большинство из них — это больные с нерезектабельными синхронными метастазами [1–3]. На сегодняшний день паллиативная резекция при нерезектабельном метастатическом КРР рекомендована только при наличии осложнений со стороны первичной опухоли (перфорации, кишечной непроходимости, кровотечения). При неосложненном КРР согласно российским клиническим рекомендациям [4,5], NCCN [6,7] и ESMO [8,9] в качестве первого этапа лечения показано проведение системной химиотерапии с периодической оценкой резектабельности метастатического процесса. Однако вопрос о необходимости выполнения паллиативной резекции толстой кишки у больных КРР с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами остается нерешенным, так как имеются только результаты нерандомизированных сравнительных исследований. Некоторые из этих исследований демонстрируют значимое преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости [10–15], в то время как другие не показывают явных преимуществ [16–26]. Кроме того, ряд исследователей в своих работах сообщает, что паллиативная резекция связана с неприемлемым уровнем послеоперационных осложнений [16,27,28], что потенциально может отсрочить начало паллиативной химиотерапии и уменьшить продолжительность жизни.

Данная статья отражает результаты ретроспективного исследования, целью которого была оценка влияния паллиативной резекции с последующей химиотерапией на общую выживаемость в сравнении с только паллиативной химиотерапией у пациентов с малосимптомным КРР и синхронными нерезектабельными метастазами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проведен анализ баз данных трех клинических центров (ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ММКЦ «Коммунарка», МКНЦ имени А.С. Логинова). Критериями отбора были больные с гистологически подтвержденным КРР: малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными нерезектабельными метастазами. Критериями

исключения — наличие синхронных злокачественных опухолей, не наивные пациенты в отношении первичной опухоли и метастазов, наличие карциноматоза брюшной полости. Бессимптомный или малосимптомный характер опухоли определяли как отсутствие признаков перфорации, острого кровотечения или непроходимости кишечника. Отсутствие кишечной непроходимости определяли с помощью рентгенологических методов исследования. Всем пациентам перед началом лечения были выполнены: колоноскопия с биопсией, КТ органов грудной клетки, КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, при раке прямой кишки — МРТ органов малого таза с/без внутривенного контрастирования. Выбор метода лечения осуществляли на основании заключения онкологического консилиума, в состав которого входили врачи-онкологи, врачи-радиотерапевты, врачи-хирурги, врачи-рентгенологи, врачи-химиотерапевты. В период с января 2016 по май 2022 гг. согласно критериям включения/исключения отобрано 180 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: паллиативной резекции толстой кишки с последующей химиотерапией и паллиативной системной химиотерапии. Были собраны данные пациентов, такие как пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям T, N и M, наличие таргетной терапии в первой линии химиотерапии, выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, вторичными конечными точками были 30-дневная летальность и частота хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения. Исследование было зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT05322486).

Псевдорандомизация (propensity score matching)

Для исключения систематической ошибки отбора был применен статистический метод псевдорандомизации (propensity score matching — PSM). Расчет значений индекса соответствия производился с помощью логистического регрессионного анализа. Анализ методом PSM был проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 for MacOS (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) при соотношении пациентов каждой группы 1:1, с допуском совпадения (match tolerance) равным 0,02, без замены наблюдений. В качестве ковариат в регрессионную модель были отобраны пол,

возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли, локализация метастазов, клиническая стадия по критериям T, N и M.

Статистический анализ

Перед началом анализа количественных (непрерывных) данных, выполняли их проверку на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка. Непрерывные данные были представлены в виде медианы с указанием диапазона максимальных и минимальных значений, категориальные — в виде абсолютных и относительных частот. Для непрерывных переменных сравнение групп выполняли при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни; для категориальных — при помощи критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Майера, кривые выживаемости сравнивали при помощи лог-рангового критерия. Общую выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последнего контакта с пациентом. Однофакторный и многофакторный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость, проводили с применением регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Категориальные переменные включали в Сох-регрессию с использованием повторяющегося кодировщика. Переменные со значением $p < 0,1$, выявленные в однофакторном Кокс-регрессионном анализе, были включены в многофакторный анализ. Все статистические тесты, используемые в статистическом анализе, были двусторонними и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 27 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Кривые выживаемости были построены с использованием пакета статистических программ SAS JMP Pro 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов до и после PSM
Отобрано 180 пациентов, соответствующих критериям включения. Медиана наблюдения составила 23,2 (0,4–77,3) месяца. До сопоставления групп с помощью PSM между группами наблюдались значительные различия, вероятно связанные с ошибкой отбора. Статистически значимые различия были выявлены по локализации первичной опухоли, локализации метастазов, клинической T, N и M стадии. После применения метода псевдорандомизации были отобраны 50 пар пациентов. Группы были сопоставимы по всем 8 выбранным ковариатам: пол, возраст, соматический статус (ECOG), локализация первичной опухоли,

локализация метастазов, клиническая стадия клиническая стадия по критериям T, N и M. Средний возраст для 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) составил 60 лет (29–83). Медиана наблюдения составила 25,5 (0,4–77,3) месяца.

Химиотерапия

В химиотерапевтической группе ($n = 90$) всем пациентам были проведены следующие схемы химиотерапии первой линии: 1) химиотерапия на основе 5-фторурацила и оксалиплатина с/без таргетными препаратами ($n = 63$); 2) химиотерапия на основе 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана с/без таргетными препаратами ($n = 22$); 3) химиотерапия на основе 5-фторурацила и иринотекана с/без таргетными препаратами ($n = 5$); 4) применение таргетных препаратов к основной схеме химиотерапии ($n = 43$).

В группе паллиативной резекции ($n = 90$) всем пациентам, за исключением 1 пациента, который умер в течение 30 дней после перенесенного вмешательства, в послеоперационном периоде были проведены следующие схемы химиотерапии первой линии: 1) химиотерапия на основе 5-фторурацила и оксалиплатина с/без таргетными препаратами ($n = 76$); 2) химиотерапия на основе 5-фторурацила, оксалиплатина и иринотекана с/без таргетными препаратами ($n = 4$); 3) химиотерапия на основе 5-фторурацила и иринотекана с/без таргетными препаратами ($n = 9$); 4) применение таргетных препаратов к основной схеме химиотерапии ($n = 35$). В качестве таргетных препаратов в обеих группах использовали бевацизумаб, цетуксимаб или панитумумаб. Таким образом, несмотря на применение различных режимов химиотерапии, во всех схемах базисными препаратами были фторпиримидины. Основные характеристики пациентов до и после сопоставления групп представлены в таблице 1.

Осложнения первичного лечения

Пяти пациентам в группе паллиативной резекции были выполнены повторные хирургические вмешательства на фоне возникших послеоперационных осложнений: некроз кишки в области колостомы ($n = 1$), свищ в области колостомы ($n = 1$), несостоятельность анастомоза ($n = 1$), кишечная непроходимость ($n = 2$). В химиотерапевтической группе хирургические вмешательства были выполнены 10 пациентам и в большинстве случаев были связаны с осложнениями со стороны первичной опухоли: резекция толстой кишки по поводу кишечной непроходимости ($n = 3$), стентирование толстой кишки по поводу кишечной непроходимости ($n = 3$), формирование стомы по поводу кишечной непроходимости ($n = 2$), резекция

Таблица 1. Основные характеристики пациентов до и после propensity score matching
Table 1. The baseline characteristics of patients before and after propensity score matching

Переменные	Выборка			Выборка после PSM		
	ПР (N = 90)	ХТ (N = 90)	P-значение	ПР (N = 50)	ХТ (N = 50)	P-значение
Возраст, median (range)	61,5 (29-88)	59 (33-82)	0,10	60,5 (29-83)	58 (33-80)	0,55
Пол (%)			0,77			1,00
мужской	45 (50)	48 (53,3)		25 (50)	26 (52)	
женский	45 (50)	42 (46,7)		25 (50)	24 (48)	
Соматический статус ECOG (%)			1,00			1,00
0-1	88 (97,8)	89 (98,9)		50 (100)	50 (100)	
2	2 (2,2)	1 (1,1)		0 (0)	0 (0)	
Локализация первичной опухоли (%)			0,02			0,84
Ободочная кишка	61 (67,8)	45 (50)		28 (56)	26 (52)	
Прямая кишка	29 (32,3)	45 (50)		22 (44)	24 (48)	
Клиническая T стадия (%)			< 0,0001			0,50
T2	0 (0)	9 (10)		0	0	
T3	43 (47,8)	61 (67,8)		38 (76)	36 (72)	
T4a	31 (34,4)	15 (16,7)		10 (20)	9 (18)	
T4b	16 (17,8)	5 (5,6)		2 (4)	5 (10)	
Клиническая N стадия (%)			0,002			0,77
N0-1	80 (88,9)	62 (68,9)		44 (88)	42 (84)	
N2	10 (11,1)	28 (31,1)		6 (12)	8 (16)	
Клиническая M стадия (%)			0,01			0,60
M1a	78 (86,7)	63 (70)		40 (80)	43 (86)	
M1b	12 (13,3)	27 (30)		10 (20)	7 (14)	
Локализация метастазов (%)			0,03			0,68
Печень	70 (77,8)	62 (68,9)		37 (74)	42 (84)	
Легкие	7 (7,8)	1 (1,1)		3 (6)	1 (2)	
Печень + легкие	8 (8,9)	17 (18,9)		6 (12)	3 (6)	
Печень + забрюшинные лимфоузлы	2 (2,2)	7 (7,8)		2 (4)	2 (4)	
Множественная локализация, включая печень	3 (3,3)	3 (3,3)		2 (4)	2 (4)	
Таргетная терапия (первая линия химиотерапии) (%) *			0,29			1,00
нет	54 (60,7) **	47 (52,2)		26 (53,1)	26 (52)	
да	35 (39,3)	43 (47,8)		23 (46,9)	24 (48)	
Радикальная операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии (%) ***			0,25			1,00
нет	60 (66,7)	68 (75,6)		33 (66)	32 (64)	
да	30 (33,3)	22 (24,4)		17 (34)	18 (36)	

Примечание: ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, PSM — propensity score matching; * в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** 1 пациент из группы ПР не получал адъювантную ХТ в связи с летальным исходом в течение 30 дней после оперативного вмешательства; *** в группе ПР — удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0

толстой кишки в связи с некрозом участка толстой кишки ($n = 1$), чрескожная чреспеченочная холангиостомия ($n = 1$). Один пациент в группе паллиативной резекции умер в течение 30 дней после оперативного вмешательства от полиорганной недостаточности на фоне тромбоза нижней брыжеечной артерии с некрозом толстой кишки; в группе химиотерапии 30-дневная летальность не наблюдалась. Не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности ($p = 1,00$) и частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения ($p = 0,28$).

После сопоставления групп четырем пациентам в группе паллиативной резекции были выполнены повторные хирургические вмешательства на фоне возникших послеоперационных осложнений: свищ в области колостомы ($n = 1$), несостоятельность анастомоза ($n = 1$), кишечная непроходимость ($n = 2$). В химиотерапевтической группе хирургические вмешательства были выполнены 5 пациентам и во всех случаях были связаны с осложнениями со стороны первичной опухоли: резекция толстой кишки по поводу кишечной непроходимости ($n = 2$), стентирование толстой кишки по поводу кишечной

Таблица 2. Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения, 30-дневная летальность до и после PSM**Table 2.** Surgical intervention due to complication of first treatment, 30-day mortality before and after PSM

Переменные	Выборка			Выборка после PSM		
	ПР (N = 90)	ХТ (N = 90)	P-значение	ПР (N = 50)	ХТ (N = 50)	P-значение
Хирургические вмешательства на фоне осложнений первичного лечения (%)	5 (5,6)	10 (11,1)	0,28	4 (8)	5 (10)	1,00
30-дневная летальность (%)	1 (1,1)	0 (0)	1,00	1 (2)	0 (0)	1,00

Примечание: ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, PSM — propensity score matching

непроходимости ($n = 2$), формирование стомы по поводу кишечной непроходимости ($n = 1$). Один пациент в группе паллиативной резекции умер в течение 30 дней после оперативного вмешательства от полиорганной недостаточности на фоне тромбоза нижней брыжеечной артерии с некрозом толстой кишки; в группе химиотерапии 30-дневная летальность не наблюдалась. В результате сравнительного анализа не было выявлено значительных различий между группами в 30-дневной летальности ($p = 1,00$) и частоте хирургических вмешательств на фоне осложнений первичного лечения ($p = 1,00$). Результаты лечения продемонстрированы в таблице 2.

Однофакторный и многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость до и после PSM

До применения метода псевдорандомизации показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости для всей когорты ($n = 180$) составили 77,9%, 51,6% и 35%, а медиана выживаемости — 26,8 месяцев (23,3–30,3). В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составил меньше или равно 0,1. В проведенном однофакторном анализе клиническая стадия N2 была ассоциирована с ухудшением общей выживаемости больных (ОР (HR) 1,43; 95% ДИ 0,95–2,17; $p = 0,09$). Выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения значимо улучшало показатели выживаемости (ОР (HR) 0,38; 95% ДИ 0,25–0,57; $p < 0,001$). В группе паллиативной резекции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения радикальным оперативным вмешательством считалось удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0. Выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения было единственным значимым прогностическим фактором, связанным с улучшением показателей выживаемости в многофакторном анализе (ОР (HR) 0,39; 95% ДИ 0,25–0,59;

$p < 0,001$) (Табл. 3). После перехода в резектабельное состояние на фоне первичного лечения 52 пациентам была выполнена радикальная операция, 128 пациентам радикальная операция не выполнялась, медиана выживаемости составила 40 месяцев и 22,6 месяцев, соответственно.

После сопоставления групп методом псевдорандомизации показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости были 77,9%, 53,6% и 38%. Медиана выживаемости составила 26,9 месяцев (22,7–31). В многофакторный анализ включали переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составил меньше или равно 0,1. В однофакторном анализе IVB клиническая стадия (M1b) была связана со снижением общей выживаемости (ОР (HR) 1,57; 95% ДИ 0,91–2,70; $p = 0,1$); выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные ассоциировалось с улучшением общей выживаемости (ОР (HR) 0,28; 95% ДИ 0,16–0,48; $p < 0,001$). Единственным значимым прогностическим фактором, влияющим на общую выживаемость в многофакторном анализе, было выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения (ОР (HR) 0,28; 95% ДИ 0,16–0,49; $p < 0,001$) (Табл. 4). После перехода в резектабельное состояние на фоне первичного лечения радикальное оперативное вмешательство перенесли 35 пациентов, 65 пациентам радикальное оперативное вмешательство не выполнялось, медиана выживаемости составила 46,9 месяцев и 21,7 месяцев, соответственно.

Анализ выживаемости и период наблюдения

До применения метода псевдорандомизации общая выживаемость в группах паллиативной резекции и химиотерапии была сопоставима ($p = 0,2$). Период наблюдения значимо различался между группами (27,1 месяц против 19 месяцев, $p = 0,02$). Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составили 80,1%, 58,1% и 39,9% в группе паллиативной резекции и 80%, 52,4% и 29,9% в группе химиотерапии. Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,8 месяцев (21,2–34,4) и 24

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость до PSM**Table 3.** Univariate and multivariate Cox regression analysis of factors correlated with overall survival before PSM

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		0,90		–
< 60	1,00		–	
≥ 60	0,98 (0,70–1,38)		–	
Пол		0,47		–
женский	1,00		–	
мужской	1,14 (0,81–1,60)		–	
Соматический статус ECOG		0,87		–
0-1	1,00		–	
2	0,89 (0,22–3,59)		–	
Локализация первичной опухоли		0,48		–
Ободочная кишка	1,00		–	
Прямая кишка	1,13 (0,80–1,60)		–	
Клиническая T стадия		0,82		–
T2	1,00	0,82	–	
T3	0,68 (0,27–1,69)	0,40	–	
T4a	0,66 (0,26–1,70)	0,39	–	
T4b	0,76 (0,28–2,07)	0,59	–	
Клиническая N стадия		0,09	–	0,23
N0-1	1,00		1,00	
N2	1,43 (0,95–2,17)		1,29 (0,85–1,95)	
Клиническая M стадия		0,23		–
M1a	1,00		–	
M1b	1,29 (0,85–1,95)		–	
Локализация метастазов		0,68		–
Печень	1,00	0,68	–	–
Легкие	0,98 (0,43–2,24)	0,97	–	–
Печень + легкие	1,20 (0,72–2,01)	0,49	–	–
Печень + забрюшинные лимфоузлы	1,60 (0,74–3,46)	0,23	–	–
Множественная локализация, включая печень	1,42 (0,62–3,25)	0,41	–	–
Паллиативная резекция толстой кишки		0,20		–
нет	1,00		–	
да	0,80 (0,57–1,13)		–	
Таргетная терапия (первая линия ХТ) *		0,89		–
нет	1,00		–	
да	0,98 (0,69–1,38)		–	
Радикальная операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		< 0,001		< 0,001
нет	1,00		1,00	
да	0,38 (0,25–0,57)		0,39 (0,25–0,59)	

Примечание: ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, PSM — propensity score matching, HR — hazard ratio; * в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** в группе ПР — удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0

месяца (19,4–28,5) в группе химиотерапии. После сопоставления групп также не было выявлено достоверной статистической разницы между группами в отношении общей выживаемости ($p = 0,47$). Периоды наблюдения в группах были сопоставимы (27,3 месяца против 23,5 месяцев, $p = 0,17$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,9 (13,9–41,9) и 24,4 месяца (20–28,8) — в группе химиотерапии. Показатели 1-, 2-,

3-летней общей выживаемости составили 79,8%, 59% и 42,1% — в группе паллиативной резекции и 81,5%, 55,8% и 34% — в группе химиотерапии. Общая выживаемость между группами до и после propensity score matching продемонстрирована на рисунке 1А,В.

Пациенты из общей когорты и когорты, отобранной по индексу соответствия, были проанализированы в зависимости от клинической M стадии в отношении общей выживаемости с помощью анализа

Таблица 4. Однофакторный и многофакторный Кокс-регрессионный анализ факторов, влияющих на общую выживаемость после PSM**Table 4.** Univariate and multivariate Cox regression analysis of factors correlated with overall survival after PSM

Переменные	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение	Отношение рисков (HR) (95% ДИ)	P-значение
Возраст		0,22		–
< 60	1,00		–	
≥ 60	1,33 (0,84–2,10)		–	
Пол		0,38		–
женский	1,00		–	
мужской	1,22 (0,78–1,92)		–	
Локализация первичной опухоли		0,72		–
Ободочная кишка	1,00		–	
Прямая кишка	1,09 (0,69–1,71)		–	
Клиническая T стадия		0,45		
T3	1,00	0,46	–	
T4a	1,11 (0,64–1,95)	0,71	–	–
T4b	1,71 (0,73–3,99)	0,22	–	–
Клиническая N стадия		0,72		–
N0-1	1,00		–	
N2	1,13 (0,58–2,21)		–	
Клиническая M стадия		0,10		0,98
M1a	1,00		1,00	
M1b	1,57 (0,91–2,70)		1,01 (0,58–1,76)	
Локализация метастазов		0,46		–
Печень	1,00	0,48	–	
Легкие	0,96 (0,30–3,06)	0,94	–	–
Печень + легкие	1,39 (0,69–2,81)	0,36	–	–
Печень + забрюшинные лимфоузлы	2,25 (0,81–6,23)	0,12	–	–
Множественная локализация, включая печень	1,55 (0,56–4,31)	0,40	–	–
Паллиативная резекция толстой кишки нет	1,00	0,47	–	–
да	0,85 (0,54–1,34)		–	
Таргетная терапия (первая линия) *		0,91		–
нет	1,00		–	
да	1,03 (0,65–1,62)		–	
Радикальная операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные в процессе химиотерапии **		< 0,001		< 0,001
нет	1,00		1,00	
да	0,28 (0,16–0,48)		0,28 (0,16–0,49)	

Примечание: ПР — паллиативная резекция, ХТ — химиотерапия, PSM — propensity score matching, HR — hazard ratio; * в группе ПР после выполнения оперативного вмешательства; ** в группе ПР — удаление метастазов в объеме R0; в группе ХТ — одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли в объеме R0

Каплана-Мейера. В общей когорте не было выявлено явного преимущества паллиативной резекции в отношении общей выживаемости в зависимости от клинической M стадии (Рис. 2). Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости у пациентов с IVA клинической стадией (M1a) составили 78,7%, 57,8% и 41% — в группе паллиативной резекции и 83,3%, 56% и 32% — в группе химиотерапии ($p = 0,39$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,4 месяца (21,2–33,6) и 26,6 месяцев (21,9–31,3) — в группе химиотерапии ($p = 0,39$). Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости

у пациентов с IVB клинической стадией (M1b) составили 91,8%, 66,2% и 35,5% в группе паллиативной резекции и 72,2%, 44,6% и 25,3% — в группе химиотерапии ($p = 0,25$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 36,1 месяц (12,6–59,6) и 22,1 месяц (13,8–30,4) — в группе химиотерапии.

В когорте, отобранной с помощью метода псевдорандомизации, у пациентов с IVB клинической стадией (M1b) паллиативная резекция была ассоциирована с лучшей выживаемостью ($p = 0,02$) (Рис. 3). Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости

у пациентов с IVA клинической стадией (M1a) составили 77,5%, 58,5% и 43,7% в группе паллиативной резекции и 84%, 60,3% и 38,9% — в группе химиотерапии ($p = 0,81$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 27,9 месяцев (15,1–40,7) и 26,9 месяцев (21,7–32,1) — в группе химиотерапии. Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости у пациентов с IVB клинической стадией (M1b) составили 92,7%, 68,4% и 37,8% в группе паллиативной резекции и 68%, 24,2% и 4,8% — в группе химиотерапии ($p = 0,02$). Медиана выживаемости в группе паллиативной резекции составила 36,1 (14,7–57,5) и 17,2 (6,6–27,9) — в группе химиотерапии.

Также у пациентов из общей когорты и когорты, отобранной по индексу соответствия, были проанализированы показатели выживаемости в зависимости от того, выполнялась или нет радикальная операция при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения. В общей когорте 52 пациентам была выполнена радикальная операция, из них 29 (55,8%) пациентов умерли,

медиана выживаемости составила 40 месяцев (26,5–53,6). Из 128 пациентов, которым радикальная операция не выполнялась, умерли 105 (82,0%) пациентов, а медиана выживаемости составила 22,6 месяцев (19,8–25,4). После сопоставления групп по индексу соответствия медиана выживаемости для пациентов, перенесших радикальное оперативное вмешательство, составила 46,9 месяцев (24,4–69,4); без радикальной операции — 21,7 месяцев (17,7–25,8). Выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения значительно увеличивало продолжительность жизни ($p < 0,0001$) (Рис. 4).

ДИСКУССИЯ

В настоящее время не существует единого мнения о необходимости выполнения паллиативной резекции у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и синхронными

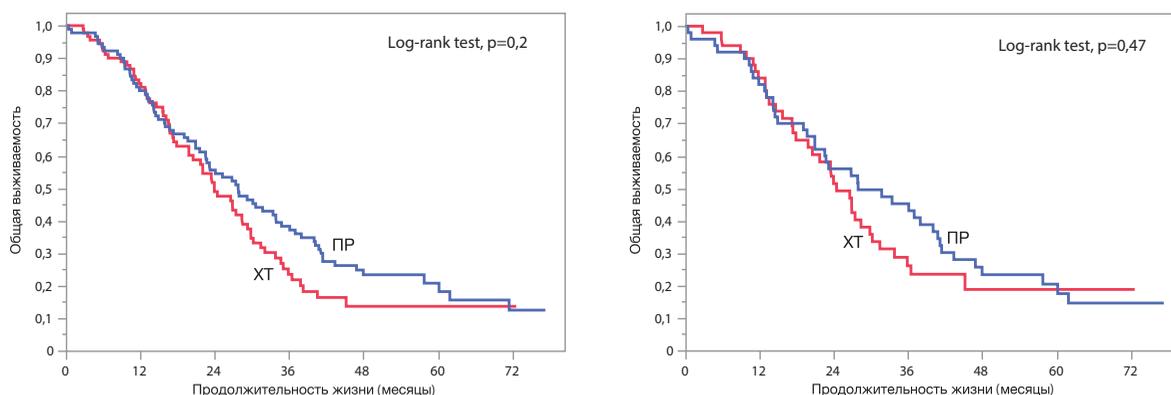


Рисунок 1. Общая выживаемость между группами (паллиативная резекция и химиотерапия) до (А) и после PSM (В)
Figure 1. Overall survival between groups (palliative primary tumor resection and chemotherapy) before (A) and after PSM (B)

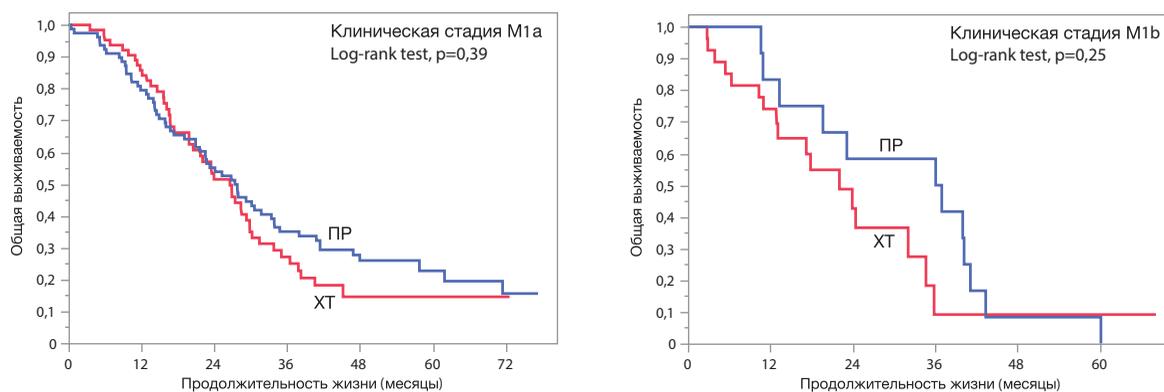


Рисунок 2. Общая выживаемость между группами (паллиативная резекция и химиотерапия) в зависимости от клинической стадии (M1a и M1b) до PSM

Figure 2. Overall survival between groups (palliative primary tumor resection and chemotherapy) depending on clinical stage (M1a and M1b) before PSM

Таблица 5. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
Table 5. Randomized controlled trials (RCTs)

Название РКИ	Страна	РКИ №	Первичная точка (ОВ)	Выборка	Запланированное начало/завершение исследования	Статус
SYNCHRONOUS [29]	Германия	ISRCTN30964555	3-летняя	800 → 392	2011-2019	Продолжается/больше не набирается
CAIRO4 [30]	Нидерланды	NCT01606098	5-летняя	360	2012-2020	Набор
CCRe-IV [31]	Испания	NCT02015923	2-летняя	336	2013-2018	Продолжается/больше не набирается
CLIMAT [32]	Франция	NCT02363049	2-летняя	278	2014-2018	Набор
PTR Trial [33]	Корея	NCT01978249	2-летняя	480	2013-2016	Досрочно завершено*
China multicenter [34]	Китай	NCT02149784	3-летняя	480	2015-2019	Набор
JCOG1007 [35]	Япония	UMIN000008147	3-летняя	770 → 280	2012-2020	Досрочно завершено*

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

нерезектабельными метастазами КРР. По данному вопросу опубликованы только результаты нерандомизированных исследований. Было инициировано несколько рандомизированных клинических исследований, сравнивающих паллиативную резекцию с последующей химиотерапией и самостоятельную химиотерапию, но окончательные результаты этих исследований пока не доступны (Табл. 5).

Два из этих исследований [33,35] были досрочно прекращены из-за возникших сложностей в процессе испытаний, были опубликованы два промежуточных анализа. Результаты первого промежуточного анализа [28], включившего 165 пациентов из 280 запланированных, показали, что паллиативная резекция не увеличивает продолжительность жизни и связана с высокой послеоперационной летальностью. Общая

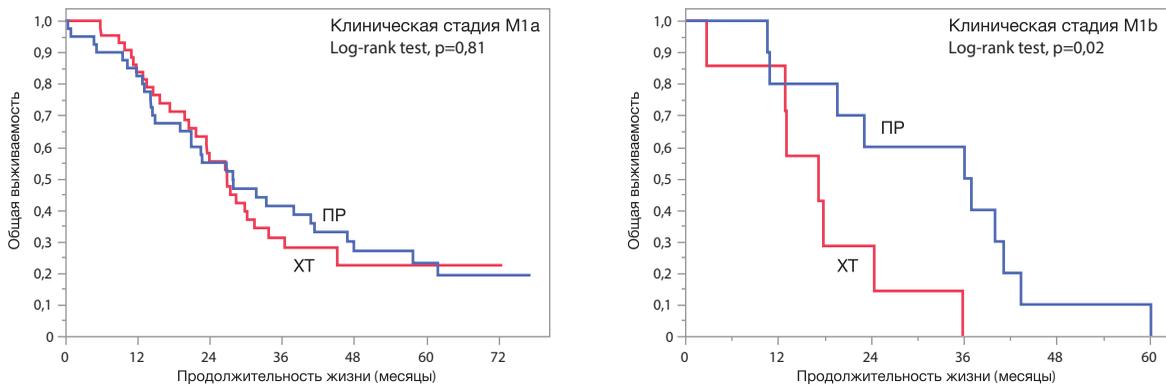


Рисунок 3. Общая выживаемость между группами (паллиативная резекция и химиотерапия) в зависимости от клинической стадии (M1a и M1b) после PSM

Figure 3. Overall survival between groups (palliative primary tumor resection and chemotherapy) depending on clinical stage (M1a and M1b) after PSM

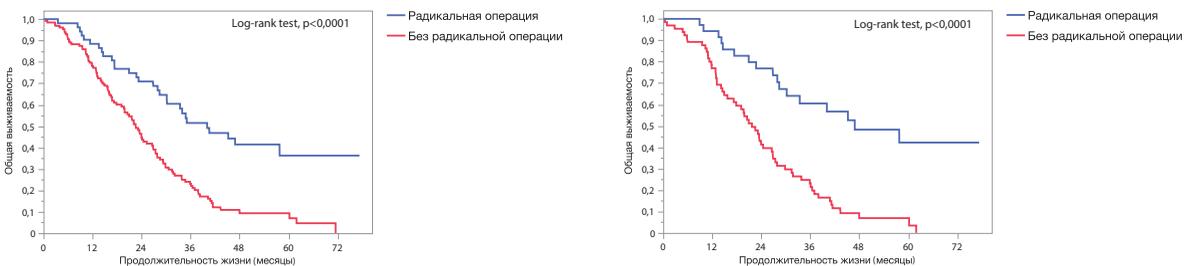


Рисунок 4. Общая выживаемость в зависимости от выполнения радикальной операции (RO) при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения до (А) и после PSM (В)

Figure 4. Overall survival depending on the performance of radical resection (RO) if unresectable metastases converted into resectable after initial treatment before (A) and after PSM (B)

выживаемость в течение 3 лет в группе паллиативной резекции и самостоятельной химиотерапии была сопоставима и составила 32,9% и 33%, соответственно. Тридцатидневная летальность в группе паллиативной резекции была 4%. Однако запланированная 70% статистическая мощность исследования не была достигнута. Результаты второго промежуточного анализа [27], включившего 44 пациента из 480 запланированных, продемонстрировали преимущество паллиативной резекции в отношении 2-летней канцероспецифической выживаемости (72,3% против 47,1%; $p = 0,049$). И хотя не было выявлено достоверной статистической разницы между группами в отношении общей выживаемости ($p = 0,058$), в группе паллиативной резекции 2-летняя общая выживаемость была выше на 25% (69,5% против 44,8%), что указывает на то, что исследование было недостаточно мощным вследствие малой выборки.

На симпозиуме ASCO 2022 были представлены предварительные результаты исследований SYNCHRONOUS (ISRCTN30964555) [36] и CCR_e-IV (NCT02015923) [31]. Из-за схожести критериев отбора, вмешательств и конечных точек данные двух исследований были объединены (295 пациентов из SYNCHRONOUS и 98 из CCR_e-IV). Оба исследования сравнивали паллиативную резекцию с последующей химиотерапией с самостоятельной химиотерапией у пациентов с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными метастазами КРР. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении общей выживаемости не наблюдалось (медиана общей выживаемости — 16,7 и 18,6 месяцев, соответственно; ОР 0,95; 95% ДИ 0,74–1,22; $p = 0,69$) [36]. Полная публикация этих исследований ожидается.

Большинство опубликованных метаанализов по данному вопросу включали пациентов как с симптомными, так и бессимптомными первичными опухолями [37–40]. Первый метаанализ, включивший только пациентов с бессимптомными опухолями, был опубликован Cirocchi и соавт. в 2012 году [41]. Авторы включили семь нерандомизированных исследований (1086 пациентов), из которых общая выживаемость была проанализирована только в 4 исследованиях (443 пациента). Исследователи сообщили, что паллиативная резекция не улучшает общую выживаемость в сравнении с системной химиотерапией и не позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли. Однако в 2012 году были опубликованы результаты новых исследований, которые могли бы изменить результаты и выводы данного метаанализа. Метаанализ, опубликованный в 2022 году Shu Y. и соавт. [42], включивший 2805 пациентов с бессимптомной первичной опухолью и нерезектабельными

метастазами КРР, показал преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости (ОВ: разность средних (MD) 6,76 [3,39, 10,12]; I₂ = 77%; $P < 0,0001$). Кроме того, 2-, 3-, 5-летняя общая выживаемость в группе паллиативной резекции была значительно выше (ОШ 2,35 [1,74, 3,18]; I₂ = 0%; $P < 0,00001$; ОШ 3,61 [2,35, 5,54]; I₂ = 0%; $P < 0,00001$; ОШ 3,02 [1,72, 5,33]; I₂ = 48%; $P = 0,0001$, соответственно). Последний опубликованный мета-анализ, основанный на результатах 16 нерандомизированных сравнительных исследований и данных 2 досрочно завершённых РКИ, в которых приняли участие 2999 пациентов показал, что паллиативная резекция значимо увеличивает продолжительность жизни, позволяет избежать хирургических вмешательств, связанных с осложнениями со стороны первичной опухоли и не ассоциирована с высокой послеоперационной летальностью [43]. 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 паллиативной резекции по сравнению с группой самостоятельной химиотерапии. 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 паллиативной резекции (2,3% против 14,53%; ОШ 0,18; 95% ДИ 0,08–0,40; $p < 0,0001$). Кроме того, 114 пациентам в группе химиотерапии потребовалось хирургическое вмешательство из-за осложнений, возникших со стороны первичной опухоли (13,8%; ОШ 0,19; 95% ДИ 0,09–0,40; $p < 0,0001$).

Проведенное нами ретроспективное исследование показало, что паллиативная резекция у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью и нерезектабельными метастазами колоректального рака не связана с улучшением общей выживаемости. Однако в подгрупповом анализе, проведенном в зависимости от клинической М стадии, выявлено преимущество паллиативной резекции в отношении общей выживаемости у пациентов с IVB клинической стадией (M1b), но при этом стоит отметить, что эти результаты получены на небольшой выборке из 17 пациентов (10 пациентам выполнена паллиативная резекция с последующей химиотерапией, 7 пациентам лечение начато с системной химиотерапией).

Неожиданной находкой при однофакторном анализе было то, что клинические стадии Т3, Т4а и Т4б

были связаны с увеличением общей выживаемости в сравнении с T2 стадией. Также парадоксально соматический статус ECOG 2 был связан с увеличением общей выживаемости больных в сравнении с соматическим статусом ECOG 0-1. Полученные результаты можно объяснить тем, что из 180 пациентов с T2 стадией было всего 9 пациентов, которые были выявлены только в группе химиотерапии; ECOG 2 — только 3 пациента. После применения метода псевдорандомизации пациенты с T2 стадией и соматическим статусом ECOG 2 не вошли в новую выборку, тем самым частично была устранена систематическая ошибка отбора, после этого в однофакторном анализе стадии T4a и T4b были ассоциированы с ухудшением общей выживаемости больных в сравнении с T3 стадией.

Кроме того, результаты нашего исследования продемонстрировали, что паллиативная резекция является безопасным методом и не ассоциирована с высокой частотой послеоперационных осложнений, требующих выполнения повторных хирургических вмешательств и высокой послеоперационной летальностью. Также выполнение радикальной операции при переходе нерезектабельных метастазов в резектабельные после начала первичного лечения является независимым прогностическим фактором общей выживаемости.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Небольшой размер выборки не позволил достичь статистической значимости в некоторых подгруппах. Несмотря на то, что метод псевдорандомизации позволяет минимизировать систематические ошибки в ретроспективных исследованиях, в отличие от рандомизированных контролируемых исследований, эти ошибки не могут быть полностью устранены. SYNCHRONOUS (ISRCTN30964555), CAIRO4 (NCT01606098), CCRc-IV (NCT02015923), CLIMAT (NCT02363049), China multicenter (NCT02149784) все еще продолжаются, ожидаемые результаты позволят окончательно определить роль паллиативной резекции в лечении нерезектабельного метастатического КРР у пациентов с малосимптомной (бессимптомной) первичной опухолью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования с применением метода псевдорандомизации показали, что паллиативная резекция при малосимптомном КРР и нерезектабельных метастазах сопровождается приемлемой частотой послеоперационных осложнений и послеоперационной летальностью, а также может улучшить общую выживаемость при IVB клинической

стадии (M1b) в сравнении с самостоятельной химиотерапией. Однако необходимы дальнейшие 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: Ачкасов С.И., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Алексеев М.В., Кашников В.Н., Федянин М.Ю., Данилов М.А.

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: Sergey I. Achkasov, Yuri A. Shelygin, Evgeny G. Rybakov, Mikhail V. Alekseev, Vladimir N. Kashnikov, Mikhail Yu. Fedyanin, Mikhail A. Danilov

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

Ачкасов Сергей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9294-5447

Шелыгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID: 0000-0002-8480-9362

Кашников Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0700-6504

Рыбаков Евгений Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6963-2650

Алексеев Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, доцент кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением онкопроктологии ФГБУ «НМИЦ

колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5655-6567

Федянин Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, научный консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Данилов Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ «ММКЦ имени А.С. Логинова ДЗМ» Департамента здравоохранения города Москвы; ORCID: 0000-0001-9439-9873

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Iuliia V. Alimova — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0001-7245-4042

Sergey I. Achkasov — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0001-9294-5447

Yuri A. Shelygin — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0002-8480-9362

Vladimir N. Kashnikov — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0003-0700-6504

Evgeny G. Rybakov — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0002-6963-2650

Mikhail V. Alekseev — MD, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology; ORCID: 0000-0001-5655-6567

Mikhail Yu. Fedyanin — MD, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; ORCID: 0000-0001-5615-7806

Mikhail A. Danilov — MD, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; ORCID: 0000-0001-9439-9873

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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)
- 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)
- Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):104–17. doi: [10.3322/caac.21220](https://doi.org/10.3322/caac.21220)
- Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: злокачественное новообразование ободочной кишки. 2022. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3/ / Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical guidelines: malignant neoplasm of colon. 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3/ (in Russ.).
- Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: злокачественное новообразование прямой кишки. 2022. Доступно: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2/ / Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russian Federation. Clinical guidelines: malignant neoplasm of rectal. 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/554_2/ (in Russ.).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): colon cancer [Internet] c2023 [cited 2023 April 25]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Plymouth Meeting, PA: NCCN; Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): rectal cancer [Internet] c2023 [cited 2023 July 25]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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
- Leone N, Arolfo S, Spadi R, et al. Colorectal cancer with synchronous unresectable liver metastases: resecting the primary tumor improves survival. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):169. DOI::10.1007/s00384-023-04469-8
- 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)

17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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/jcco/hys175](https://doi.org/10.1093/jcco/hys175)
21. 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)
22. 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.000000000000193](https://doi.org/10.1097/DCR.000000000000193)
23. 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)
24. 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)
25. 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)
26. 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)
27. 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)
28. 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)
29. 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 (IICC 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)
30. 't Lam-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)
31. 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)
32. Mehdi K. Colectomy in Patients With Asymptomatic and Unresectable Stage IV Colon Cancer (CLIMAT) in 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363049>
33. 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)
34. 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>
35. 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/jcco/hyz173](https://doi.org/10.1093/jcco/hyz173)
36. Rahbari NN, Biondo S, Feišt M, et al. Randomized Clinical Trial on Resection of the Primary Tumor versus No Resection Prior to Systemic Therapy in Patients with Colon Cancer and Synchronous Unresectable Metastases. *J Clin Oncol*. 2022;40:LBA3507. doi: [10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3507](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3507)
37. 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)
38. 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)
39. 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)
40. 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)
41. 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)
42. Shu Y, Xu L, Yang W, et al. Asymptomatic Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022;(12):836404. doi: [10.3389/fonc.2022.836404](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.836404)
43. Алимova Ю.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., и соавт. Паллиативные резекции толстой кишки при малосимптомной (бессимптомной) первичной опухоли и синхронных нерезектабельных метастазах колоректального рака в сравнении с системной химиотерапией (метаанализ). *Колоректология*. 2023;2(22):126–140. doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140/](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140/) Alimova I.V., Shelygin Y.A., Rybakov E.G., et al. Palliative primary tumor resection in minimally symptomatic (asymptomatic) patients with colorectal cancer and synchronous unresectable metastases versus chemotherapy alone: a metaanalysis. *Koloproktologia*. 2023;22(2):126–140. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-126-140)