

МЕТААНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СИМУЛЬТАННЫХ И ЭТАПНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Пономаренко А.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г., Ачкасов С.И.

ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва

(директор – член-корр. РАН, профессор Ю.А.Шелыгин)

ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

(ректор – академик РАН, профессор Л.К.Мошетова)

ВВЕДЕНИЕ. В последнее время хирургическое лечение больных синхронными метастазами колоректального рака в печени существенно изменилось. Наряду с этапными хирургическими вмешательствами все чаще выполняют симультанные операции.

ЦЕЛЬ. Оценить непосредственные и отдаленные результаты двух альтернативных хирургических тактик: 1) одномоментное удаление метастазов КРР в печени (симультанная операция) и 2) классическая тактика, когда первым этапом удаляется опухоль толстой кишки, а вторым этапом – метастазы в печени.

МЕТОДЫ. Выполнен метаанализ исследований, сравнивающих результаты лечения симультанной и этапных операций. Были оценены следующие показатели: локализация опухоли, распространенность и количество метастазов, объем операций, кровопотеря, частота осложнений, послеоперационный койко-день, летальность и выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В систематический обзор включено 29 исследований, суммарно анализирующих 5518 больных. В группе этапных операций преобладали больные с множественными ($p=0,007$) и билобарными ($p=0,0004$) метастазами в печени и чаще выполнялись обширные резекции печени ($p=0,0001$) в сравнении с группой симультанных операций. Кровопотеря в группах статистически не различалась ($p=0,37$). Частота осложнений в группе симультанных операций была меньше (ОШ=0,8, ДИ 95% (0,7-1,0), $p=0,048$). Послеоперационный койко-день в группе симультанных операций был меньше на 4 дня (ДИ 95% (-5,7 -2,4), $p=0,00001$). Летальность в группах лечения статистически не различалась. Общая 3- и 5-летняя выживаемость была сопоставима в группах сравнения и составила 54% vs 55%, $p=0,6$ и 37% vs 38%, $p=0,6$, соответственно.

ВЫВОДЫ. Выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных.

[Ключевые слова: колоректальный рак, синхронные метастазы в печень, симультанные операции]

SIMULTANEOUS AND STAGED RESECTIONS FOR SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES: META-ANALYSIS

Ponomarenko A.A., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G., Achkasov S.I.

State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, Russia

BACKGROUND. Surgical approaches of colorectal cancer with synchronous liver metastases have been changed in recent years. Simultaneous resections performed more often.

AIM. To analyze the short-term and long-term outcomes two alternative surgical strategies: 1) simultaneous resections for colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases; 2) conventional: surgery for the primary tumor during the initial operation. After time, the liver resection is performed at a second operation.

METHODS. Meta-analysis was performed to compare outcomes simultaneous resections for colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases and staged surgery. Tumor localization, spread and number of metastasis, extent of operation, blood loss, length of hospital stay, postop mortality, complication rates, overall survival rates were analyzed.

RESULTS. Twenty-nine studies with 5518 patients were included in meta-analysis. Multiple ($p=0,007$) and bilobed ($p=0,0004$) metastasis were more often in patients in group of staged resections. Major hepatectomy was also performed more often in group of staged resections. There were no significant differences in blood loss and postoperative mortality rates ($p>0,05$). Complication rate in group of simultaneous resections was lower than in group of staged resections (OR=0,8, 95%CI: 0,7-1,0, $p=0,048$). 3- and 5-year overall survival rates were similar in both groups: 54% vs 55%, and 37% vs 38%, respectively ($p=0,007$).

CONCLUSION. Simultaneous resection of the primary tumor and the minor liver resection or extended hepatectomy in selected patients didn't adversely affect on complications and mortality rates in equivalent long-term survival compared to staged liver resection.

An important limitation of the present study is the bias and heterogeneity in compared groups due to retrospective data over the 20-year period.

[Key words: colorectal cancer, synchronous liver metastases, simultaneous resection]

Адрес для переписки: Пономаренко А.А., ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России,

ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, тел.: +7 (499) 199-04-09, e-mail: info@gnck.ru

ВВЕДЕНИЕ

На момент выявления колоректального рака у 25% больных имеются отдаленные метастазы, большую часть которых определяют в печени. Общая 5-летняя выживаемость больных с резектабельными метастазами колоректального рака при хирургическом лечении в сочетании с химиотерапией составляет 37-58% [3-5]. Оптимальная тактика лечения при синхронных метастазах колоректального рака в печени остается неопределенной. Исторически сложившийся традиционный подход подразумевает первым этапом удаление опухоли толстой кишки, вторым этапом удаление метастазов в печени с проведением периоперационной или адъювантной химиотерапии. Доводы в пользу такой тактики следующие: удаляется первичный источник метастазирования и потенциальных осложнений: кишечной непроходимости, перфорации, кровотечения. Также малое число осложнений после резекции кишки позволяет рано начать химиотерапию, в процессе которой происходит отбор больных для резекции печени [7, 27]. Совершенствование техники операций на кишке и печени, анестезиологического пособия, периоперационного ведения больных позволило появиться альтернативному подходу – симультанным операциям, преимущество которых заключается в одномоментном удалении всех проявлений болезни, в отсутствии рисков осложнений, связанных со второй операцией, и тягостного психоэмоционального состояния ожидания у больного, оптимальных сроков комбинированного лечения [28]. Однако, существуют сомнения в безопасности и целесообразности таких вмешательств у больных с синхронными метастазами КРР в печени.

Несколько оригинальных исследований сравнили два вышеописанных хирургических подхода и пришли к противоположным выводам [10, 11, 29]. Наличие неопределенности в выводах привело нас к необходимости проведения систематического обзора клинических исходов двух хирургических подходов, используя метод метаанализа.

МЕТОДЫ

Систематический обзор выполнен в соответствии с практикой и рекомендациями the preferred reporting items for systematic review sand meta-analyses checklist (PRISMA) [12].

ПОИСК ПУБЛИКАЦИЙ

Поиск соответствующих публикаций выпол-

нен в электронной базе данных Medline с помощью запросов в Pubmed с января 2001 года по март 2016 года. В запросе использовались следующие англоязычные словосочетания: «colorectal carcinoma», «liver metastases», «liver resection», «synchronous», «simultaneous resection», «staged resection», «concurrent resection», and «delayed resection». Из России в анализ включено два источника.

ПОЛУЧЕНИЕ ДАННЫХ

Следующие данные извлекались из исследований: автор, год публикации, дизайн исследования, качество исследования, число больных в группах (симультанная и этапные операции), характеристика групп, послеоперационные осложнения, медиана общей выживаемости, общая 3- и 5-летняя выживаемость.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения в анализ исследования: наличие синхронных метастазов КРР в печени, сравнение непосредственных и отдаленных результатов симультанной и этапной операций, из двух одинаковых исследований из одного института включалось исследование с большим сроком прослеженности или большим количеством больных.

Критерием исключения служило дублирование данных между авторами и отсутствие указания методологии исследования.

ИНТЕРЕСУЮЩИЕ ПОКАЗАТЕЛИ:

1. Распространенность рака:

Локализация опухоли в толстой кишке, количество метастазов в печени, поражение долей печени.

2. Операция и непосредственные результаты:

Частота обширных резекций печени, кровопотеря, послеоперационный койко-день, частота осложнений и частота ведущих осложнений, летальности.

3. Отдаленные результаты:

Общая 3- и 5-летняя выживаемость.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ рассчитывали по методу Peto, если одно из значений двухпольной таблицы равнялось 0. Непрерывные данные описывали не стандартизированным взвешенным средним с ДИ 95%. Там, где непрерывные данные описывали средним и вместо стандартного отклонения приводили размах (min-max) или ошибку среднего, то пересчитывали на стандартное отклонение. Для метаанализа во всех случаях использовали модель случайных эффектов. Статистическую гетероген-

ность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенностью считали при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$. Смещения в исследованиях оценивали графически с помощью воронкообразного графика. Статистический анализ выполнен с помощью программы Comprehensive meta-analysis (cma).

КАЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ

Качество нерадомизированных исследований оценили согласно шкале Newcastle-Ottawa (NOS). Рейтинг качества определили для каждого исследования. При наличии уровня 7 из 9 звезд исследование считается высококачественным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего найдено 1112 статей, используя вышеупомянутую технологию поиска. Соответственно критериям включения в анализ вошло 29 статей (Рис. 1). Двадцать восемь исследований были ретроспективными и 1 проспективного дизайна, опубликованные с 2003 по 2016 год. Во всех исследованиях проводилось сравнение двух хирургических подходов: симультанной и этапных операций. Характеристика и качество исследований, оцененных по шкале NOS, приведены в таблице 1. Проанализировано 5518 больных, из которых 2198 (40%) выполнена симультанная операция (группа Сим) и 3320 (60%) выполнена этапная операция

(группа Эт).

МЕТААНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА

Локализация опухоли приведена в 28 из 29 исследований. В одном исследовании всем больным выполнялись операции только при локализации опухоли в прямой кишке [29]. Анализ приведен для 27 исследований. В целом, операции с локализацией рака в прямой кишке при синхронных метастазах КРР в печени в группах симультанной и этапных операций выполняли значительно реже у 775/2126 (36%) и 1077/3259 (33%), соответственно. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=59\%$, $p=0,001$ (Рис. 2).

Множественные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 520/1814 (29%), в группе этапных операций 1110/2658 (42%) ($p=0,007$). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=82\%$, $p=0,0001$. Наблюдается преобладание множественных метастазов в печени в группе этапных операций на 40% (Рис. 3). Билобарные метастазы в печени представлены в 20 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 431/1282 (34%), в группе этапных операций 836/1988 (42%) ($p=0,0004$). При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения $I^2=75\%$, $p=0,001$ (Рис. 4).

МЕТААНАЛИЗ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ НА ПЕЧЕНИ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Обширные резекции печени представлены в 25 из 29 исследований и составили в группе симультанных операций 665/2047 (32%), в группе этапных операций – 1604/3008 (53%) ($p=0,0001$). Анализ на однородность публикаций выявил их существенную гетерогенность $I^2=82\%$, $p=0,001$. Отмечается явное преобладание на 60% обширных резекций печени в группе этапных операций (Рис. 5). В 7 исследованиях приведены средние значения кровопотери. Кровопотеря между группами статистически не различалась $p=0,37$. Исследования являются гетерогенными $I^2=69\%$, $p=0,003$ (Рис. 6). В 27 исследованиях представлены данные по частоте осложнений в группах сравнения. В группе симультанных операций частота осложнений статистически значимо была меньше на 20% в сравнении с группой этапных операций (ОШ=0,8, ДИ 95% (0,7-1,0), $p=0,048$). При анализе на однородность исследований отмечается их гетерогенность $I^2=48\%$, $p=0,003$ (Рис. 7). Печеночная недостаточность приведена в 10 исследованиях. Частота печеночной недостаточности в группах

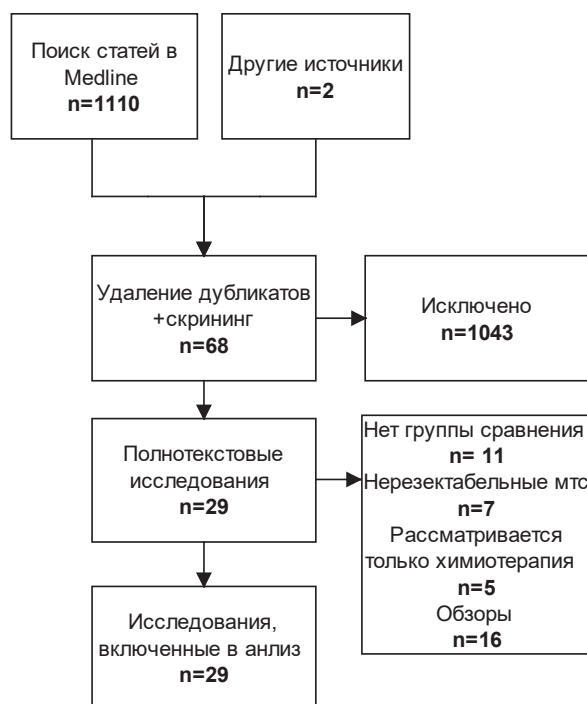


Рисунок 1. PRISMA диаграмма поиска статей

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

Автор	Год	Период	Страна	Тип	СИМ			ЭТ		Шкала качества
					п	Возраст	Пол м	п	Возраст	Пол м
Martin et al. [13]	2003	1984-2001	USA	ретро	134	64	69	106	61	61
Weber et al. [30]	2003	1987-2000	France	ретро	35	58	18	62	60	31
Chua et al. [31]	2004	1986-1999	USA	ретро	64	63	39	32	61	18
Tanaka et al. [32]	2004	1992-2003	Japan	ретро	39	64	20	37	65	25
Capussotti et al. [33]	2006	1985-2004	Italy	ретро	31	62.4	18	48	59.3	27
Reddyet al. [18]	2007	1985-2006	USA	ретро	135	57	84	475	58	277
Yan et al. [39]	2007	НД	Australia	ретро	73	60	33	30	59	15
Thelen et al. [40]	2007	1988-2005	Germany	ретро	40	60	24	179	59.7	96
Turrini et al. [28]	2007	1994-2005	France	ретро	57	60	25	62	59	28
Capussotti et al. [27]	2007	1985-2004	Italy	ретро	70	64.9	40	57	60.8	35
Vassiliou et al. [19]	2007	1996-2004	Greece	ретро	25	63	15	78	61	47
Slupski et al.[20]	2009	1997-2006	Poland	ретро	28	59.4	18	61	60.2	34
Martin et al. [41]	2009	1997-2008	USA	ретро	70	58	38	160	61	91
Kaibori et al. [38]	2010	1993-2007	Japan	ретро	32	62.3	17	42	65	27
Moug et al. [34]	2010	НД	UK	ретро	32	69	18	32	67	21
Van der Pool et al. [29]	2010	2000-2007	NLD	ретро	8	НД	НД	29	НД	НД
Luoet al. [35]	2010	1994-2008	China	ретро	129	58	76	276	60	156
Brouquetet al. [36]	2010	1992-2009	USA	ретро	43	58	23	72	56	44
Haas et al. [22]	2010	1990-2006	France, NLD	ретро	55	56	28	173	58	107
Парюгко с соавт. [2]	2011	1990-2009	Россия	ретро	61	54.2	29	144	55.2	63
Abbott et al. [23]	2012	1993-2010	USA	ретро	60	57.5	40	84	53.3	49
Slessor et al. [24]	2013	2000-2012	UK	ретро	36	55.5	23	76	62	52
Mayo et al. [25]	2013	1982-2011	4 страны	ретро	329	60	185	647	61	396
AslamEjaz et al. [26]	2014	1990-2012	USA	ретро	111	57	66	105	59	68
She et al. [10]	2014	1990-2008	China	ретро	28	65.5	22	88	59	59
Пономаренко [1]	2015	2013-2014	Россия	просп	52	56	25	21	54	10
Fukam et al. [11]	2016	2006-2013	Japan	ретро	41	65	18	22	65	12
Li et al. [6]	2016	2009-2013	China	ретро	60	55.35	38	13	54.46	10
Silberhumer et al. [8]	2016	1984-2008	USA	ретро	320	58.6	170	109	59.4	68

Продолжение таблицы 1

Автор	Лок. опух. в прямой кишке		Размер МТС в печени (см)		Множеств МТС		Билбарные МТС		Обшир. рез. печени	
	СИМ n (%)	ЭТ n (%)	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ n (%)	ЭТ n (%)	СИМ n (%)	ЭТ n (%)
Martin et al.	51 (38)	61 (58)	31 (23)	41 (39)	35 (26)*	64 (60)*	нд	нд	45 (34)	76 (72)
Weber et al.	10 (29)	24 (39)	10 (29)	24 (39)	6 (17)	23 (37)	8 (23)	42 (68)	11 (31)	35 (56)
Chua et al.	нд	нд	3,7±3,4	3,9±2,8	32 (50)*	21 (66)*	16 (25)	13 (41)	10 (16)	13 (41)
Tanaka et al.	15 (38)	18 (49)	24±15	50±40	2,2±1,4	5,3±4,6	14 (36)	24 (65)	5 (13)	22 (59)
Capussotti et al.	10 (32)	17 (35)	4 (13)	10 (21)	8 (26)	16 (33)	10 (32)	18 (38)	31 (100)	48 (100)
Reddy et al.	54 (40)	108 (23)	2,5 (1,2-4)	3,5 (2-5,5)	58 (43)	280 (59)	нд	нд	36 (27)	291 (61)
Yan et al.	15 (21)	12 (40)	27 (37)	20 (67)	36 (49)	7 (23)	50 (68)	10 (33)	53 (73)	23 (77)
Thelen et al.	6 (15)	72 (40)	16 (40)	78 (44)	6 (15)	57 (32)	15 (38)	88 (49)	15 (38)	142 (79)
Turrini et al.	24 (42)	20 (32)	15 (26)	35 (56)	15 (26)	35 (56)	14 (25)	37 (60)	нд	нд
Capussotti et al.	27 (39)	20 (35)	24 (34)	19 (33)	8 (11)	10 (18)	15 (21)	16 (28)	24 (34)	32 (56)
Vassiliou et al.	3 (12)	8 (10)	19 (76)	53 (68)	нд	нд	2 (8)	12 (15)	7 (28)	23 (29)
Slupski et al.	10 (36)	14 (23)	3,5 (1-7)	4,1 (1,5-8)	2,9 (1-5)	3,8 (1-7)	нд	нд	9 (32)	29 (48)
Martinetal.	21 (30)	37 (23)	3,7 (0,3-8,8)	4 (0,8-13)	3 (1-16)	3 (1-8)	нд	нд	47 (67)	40 (25)
Kaibori et al.	5 (16)	14 (33)	3,24±1,93	3,28±1,24	22 (69)**	8 (19)**	7 (22)	20 (48)	8 (25)	10 (24)
Moug et al.	12 (38)	12 (38)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	7 (22)	7 (22)
Van der Pool et al.	8 (100)	29 (100)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Luo et al.	69 (53)	137 (50)	нд	нд	48 (37)*	179 (65)*	нд	нд	44 (34)	133 (48)
Brouquet et al.	18 (42)	35 (49)	2 (1-12)	3 (1-16)	2 (1-10)	3 (1-10)	13 (30)	43 (60)	15 (35)	48 (67)
Haas et al.	12 (22)	29 (17)	39±37	38±30	10 (18)	42 (24)	17 (31)	75 (43)	нд	нд
Парюгко с соавт.	12 (20)	47 (33)	18 (30)	47 (33)	10 (16)	53 (37)	20 (33)	73 (51)	30 (49)	93 (65)
Abbott et al.	34 (57)	53 (63)	нд	нд	5 (8)	27 (32)	нд	нд	20 (33)	63 (75)
Slessor et al.	19 (53)	30 (39)	7 (19)	12 (16)	26 (72)*	48 (63)*	19 (53)	26 (34)	23 (64)	60 (79)
Mayo et al.	91 (28)	170 (26)	285 (87)	141 (22)	112 (34)**	199 (31)**	124 (38)	240 (37)	78 (24)	250 (39)
AslamEjaz et al.	28 (25)	36 (34)	4 (3-5)	4 (3-6)	2 (1-4)	2 (1-4)	35 (32)	38 (36)	35 (32)	59 (56)
She et al.	13 (46)	19 (22)	3,25 (0,8-21)	3,25 (1-20)	2 (1-мн)	2 (1-мн)	8 (29)	24 (27)	12 (43)	54 (61)
Пономаренко	31 (60)	12 (57)	7 (13)	6 (29)	9 (17)	12 (57)	21 (40)	16 (76)	11 (21)	12 (57)
Fukam et al.	16 (39)	12 (55)	3±2,3	4,1±7,2	18 (44)*	14 (64)*	8 (20)	13 (59)	9 (22)	7 (32)
Li et al.	26 (43)	7 (54)	3 [2, 4]	4 [2, 6]	8 (13)	5 (38)	15 (25)	8 (62)	4 (7)	3 (23)
Silberhumer et al.	143 (45)	53 (49)	3,6±3,2	5,4±3,5	48 (15)***	10 (9)***	нд	нд	107 (33)	79 (72)

Множественные МТС в печени. *более 1, ** 3 и более, *** 5 и более, остальные 4 и более.

Продолжение таблицы 1

Автор	Кровопотеря (мл)		Осложнение n (%)		Печ. недост. n (%)		Несостояст n (%)		Желч. Свщ n (%)		Абсцесс n (%)	
	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ
Martin et al.	550 (100-4000)	1100 (250-4950)	65 (49)	71 (67)	2 (1.5)	2 (1.9)	нд	нд	нд	нд	17 (13)	14 (13)
Weber et al.	нд	нд	8 (23)	20 (32)	нд	нд	0	нд	нд	нд	0	7 (11)
Chua et al.	890±600	889±575	30 (47)	21 (66)	0	1 (3.1)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Tanaka et al.	1460,1±1057.4	1719,3±1077	11 (28)	6 (16)	нд	нд	1 (2.6)	2 (5.4)	1 (2.6)	3 (8.1)	5 (13)	0
Capussotti et al.	нд	нд	10 (32)	27 (56)	нд	нд	1 (3.2)	2 (4.2)	0	4 (8.3)	0	2 (4)
Reddy et al.	300 (200-500)	300 (150-700)	49 (36)	115 (24)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Yan et al.	нд	нд	23 (32)	13 (43)	нд	нд	нд	нд	1 (1.4)	1 (3.3)	19 (26)	8 (27)
Thelen et al.	нд	нд	7 (18)	45 (25)	1 (2.5)	10 (5.6)	нд	нд	1 (2.5)	16 (8.9)	нд	нд
Turrini et al.	нд	нд	12 (21)	19 (31)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Capussotti et al.	нд	нд	25 (36)	21 (37)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Vassiliou et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0	1 (1.3)	2 (8)	7 (9)	3 (12)	8 (10)
Slupski et al.	950 (0-3,000)	620 (0-1170)	4 (14)	8 (13)	0	1 (1.6)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Martin et al.	300 (20-1,500)	350 (100-1500)	39 (56)	88 (55)	1 (1.4)	8 (5)	нд	нд	нд	нд	8 (11)	11 (7)
Kaibori et al.	670±485	1107±710	12 (38)	6 (14)	нд	нд	нд	нд	3 (9.4)	1 (2.4)	4 (13)	3 (7)
Mouge et al.	475 (150-850)	574 (50-1700)	17 (53)	13 (41)	нд	нд	нд	нд	2 (6.3)	2 (6.3)	нд	нд
Van der Pool et al.	нд	нд	2 (25)	9 (31)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	0	3 (10)
Luo et al.	400 (200-1.000)	650 (300-1100)	61 (47)	150 (54)	11 (8.5)	17 (6.2)	4 (3.1)	11 (4.0)	8 (6.2)	21 (7.6)	8 (6)	19 (7)
Brouquet et al.	300 (50-3,300)	600 (100-3300)	20 (47)	37 (51)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Haas et al.	нд	нд	6 (11)	44 (25)	0	3 (1.7)	1 (1.8)	2 (1.2)	0	9 (5.2)	0	5 (3)
Пагюгко с соавт.	1130±967	1474±1462	19 (31)	46 (32)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Abbott et al.	325 (200-600)	600 (450-1000)	23 (38)	34 (40)	нд	нд	3 (5)	3 (3.6)	2 (3.3)	6 (7.1)	2 (3)	1 (1)
Slesser et al.	1200 (400-2000)	725 (500-1100)	9 (25)	34 (45)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Mayo et al.	нд	нд	68 (21)	125 (19)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
AslamEjaz et al.	нд	нд	28 (25)	34 (32)	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
She et al.	800 (100-3300)	700 (0-950)	7 (25)	14 (16)	1 (3.6)	1 (1.1)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Пономаренко	375 (300;550)	850 (400;1300)	17 (33)	11 (52)	0	1 (4.8)	0	0	3 (5.8)	1 (4.8)	3 (6)	2 (10)
Fukam et al.	476±445	428±301	9 (22)	6 (27)	нд	нд	3 (7.3)	1 (4.5)	нд	нд	нд	нд
Li et al.	200 [100, 400]	200 [100, 350]	14 (23)	6 (46)	1 (2.4)	0	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Silberhumer et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Продолжение таблицы 1

Автор	Летальность n (%)		Койко-день		3-лет ОВ (%)		5-лет ОВ (%)		Медиана ОВ (мес)	
	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ	СИМ	ЭТ
Martin et al.	2 (1)	3 (3)	18 (7-58)	10 (0-49)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Weber et al.	0	0	17±9	16±7	45	45	21	22	35	33
Chua et al.	0	0	11,4±6,7	22,4±17,6	33,1	42,9	28,9	42,9	27	34
Tanaka et al.	0	0	25,6±10,4	23,1±10,3	68	47	53	47	нд	нд
Capussotti et al.	1 (3)	0	13,9±10	20,5±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Reddy et al.	4 (3)	5 (1)	8,6±1,8	12,6±2,5	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Yan et al.	0	0	7±2,3	15±4,5	53	0,49	36	37	37	36
Thelen et al.	4 (10)	2 (1)	20,05±8	19,85±30,78	нд	нд	53	39	нд	нд
Turrini et al.	2 (4)	3 (5)	18	15	59	57	32	25	46	40
Capussotti et al.	1 (1)	0	нд	нд	44,7	54,6	30,8	32	нд	нд
Vassiliou et al.	0	0	12±6	20±8	40	44	28	31	нд	нд
Slupski et al.	0	1 (2)	12±4	9±3	70	55	45	38	51,2	37,6
Martin et al.	2 (3)	2 (1)	10±14,5	18±8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Kaibori et al.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Mouget et al.	0	0	12 (8-21)	20 (7-51)	нд	нд	21	24	39	42
Van der Pool et al.	0	0	9 (7-15)	18 (13-95)	нд	нд	73	28	34	40
Luo et al.	2 (2)	6 (2)	8±1,3	14±1,8	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Brouquet et al.	2 (5)	2 (3)	нд	нд	65	58	55	48	95	55
Haas et al.	0	0	нд	нд	74	70,3	нд	нд	нд	нд
Патютко с соавт.	2 (3,3)	7 (4,9)	28,8±18,6	23,7±11,4	48	55	35	38	32	48
Abbott et al.	2 (3)	1 (1)	8 (7-11)	14 (11-17)	нд	нд	нд	нд	66,3	65,6
Slesser et al.	2 (6)	1 (1)	14 (12-18)	18,5 (16-23)	75	64	нд	нд	нд	нд
Mayo et al.	1 (0,3)	0	нд	нд	нд	нд	42	44	нд	нд
AslamEjaz et al.	1 (1)	2 (2)	7 (5-9)	13 (12-15)	нд	нд	27	29	32,4	39,6
She et al.	2 (7)	1 (1)	11,5 (5-110)	18 (7-109)	25	47,1	0	33,3	нд	нд
Пономаренко	0	1 (5)	14,5 (10:21)	14 (12:21)	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Fukam et al.	0	0	21±9	32±11	65,6	66,8	23	0	нд	нд
Li et al.	0	0	11 [9, 12]	18 [17, 20, 5]	53	10	38,5	38,9	47	48
Silberhumer et al.	нд	нд	11±8	20±9	нд	нд	нд	нд	нд	нд

симультанной и этапных операций статистически не различалась (17/660 (2,6%) vs 44/1109 (4%), $p=0,38$). Исследования являются однородными $I^2=4\%$, $p=0,4$ (Рис. 8). В 11 исследованиях представлены данные по желчным свищам. Частота желчных свищей в группе симульных операций ста-

тистически значимо на 40% меньше в сравнении с группой этапных операций (Peto OII=0,6, ДИ95% (0,4-1,0), (23/568 (4%) vs 71/1000 (7%), $p=0,042$). Исследования являются однородными $I^2=0,0001\%$, $p=0,6$ (Рис. 9). В 13 исследованиях представлены данные по абсцессам. Частота абсцессов в группах

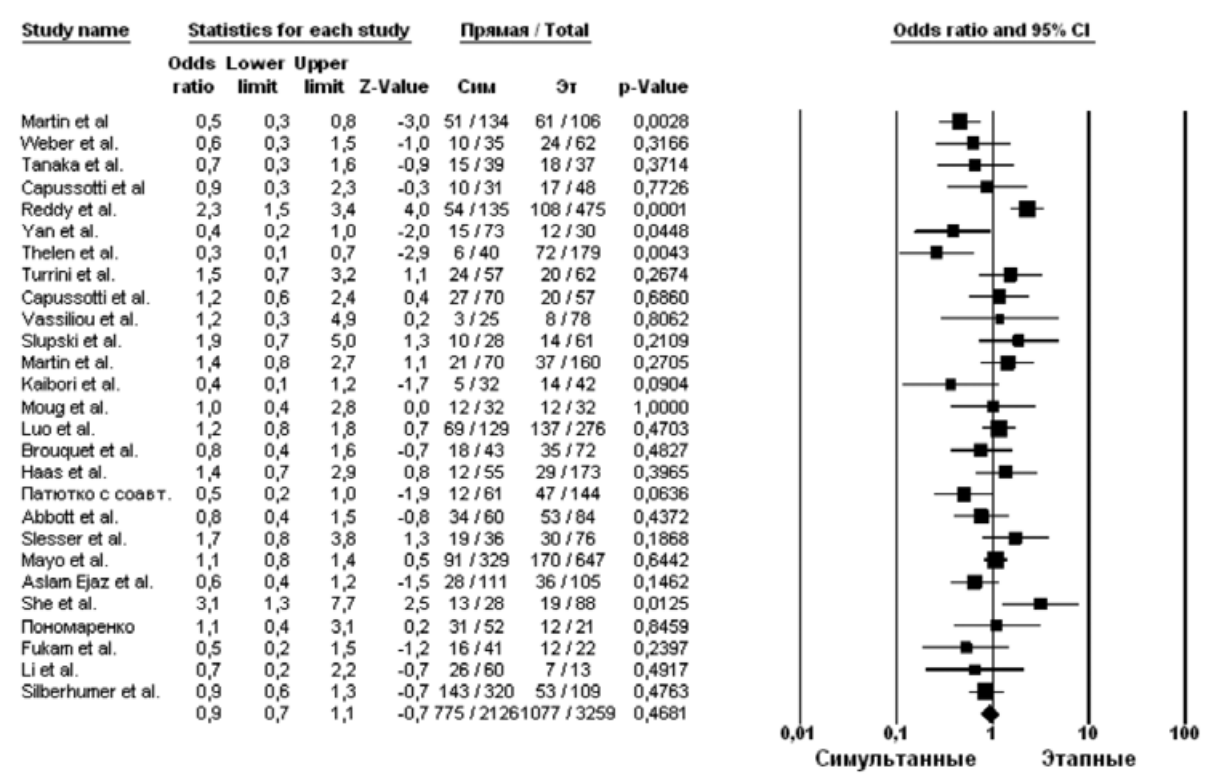


Рисунок 2. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту локализации опухоли в прямой кишке у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

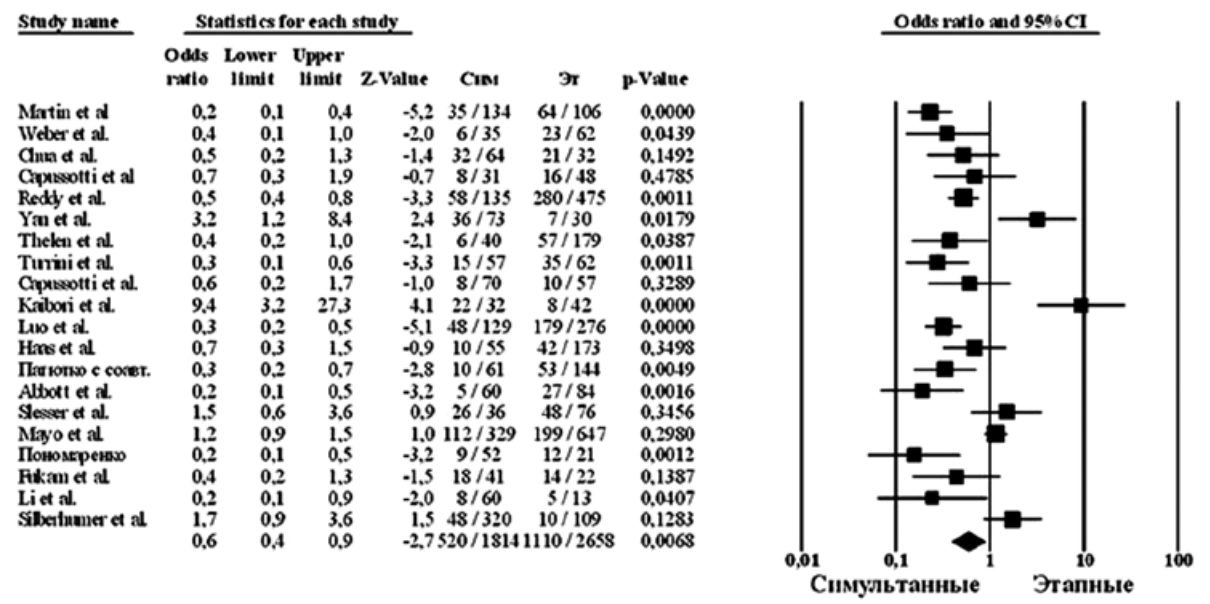


Рисунок 3. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту множественных метастазов в печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

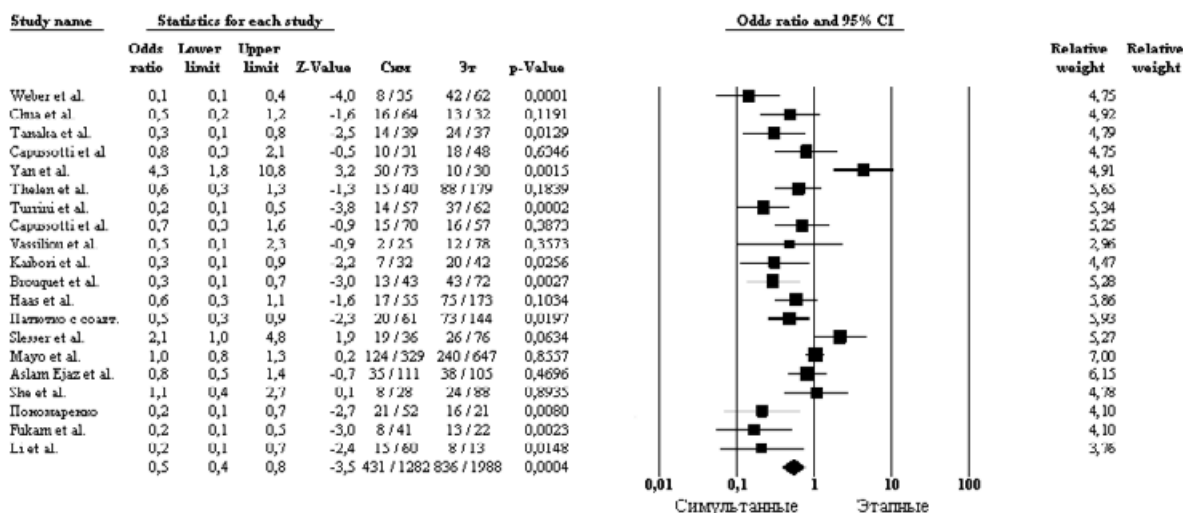


Рисунок 4. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту поражения обеих долей печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

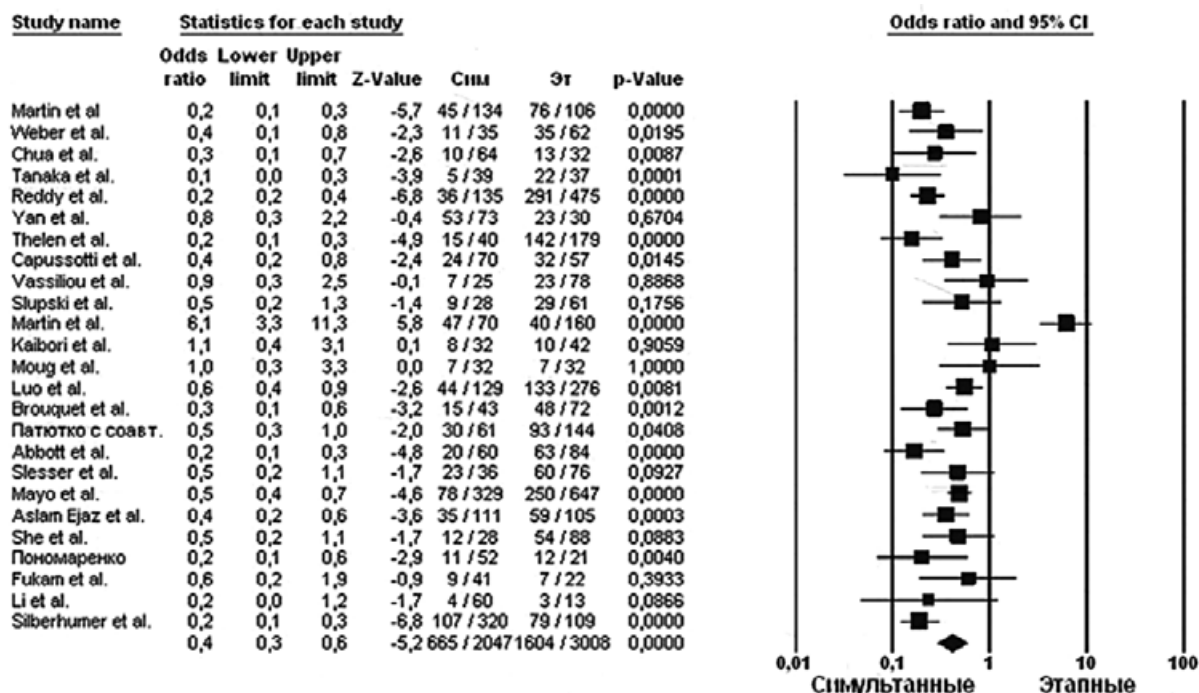


Рисунок 5. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту выполнения обширной резекции печени у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

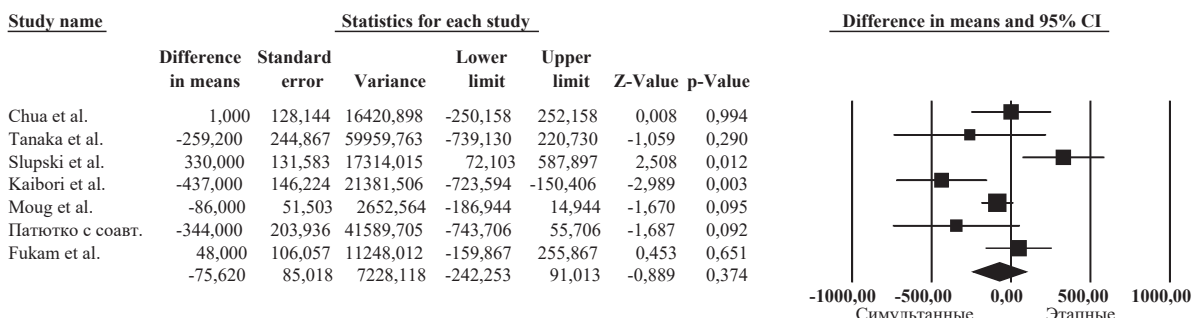


Рисунок 6. Forestplot метаанализа, оценивающий кровопотерю у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

симультанной и этапных операций статистически не различалась (69/743 (9%) vs 83/1146 (7%), $p=0,9$). Исследования являются однородными $I^2=26\%$, $p=0,18$ (Рис. 10). В 7 исследованиях пред-

ставлены данные по несостоятельности кишечных анастомозов. Частота несостоятельности анастомозов в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась (13/380 (3%) vs

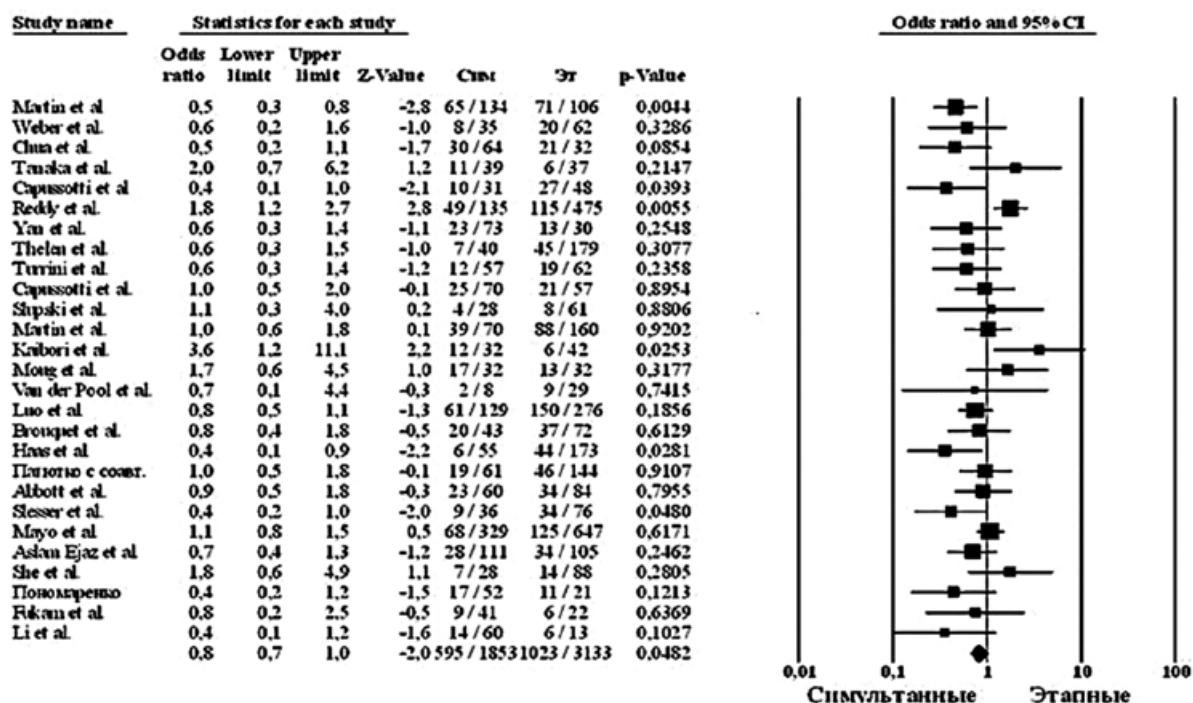


Рисунок 7. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту осложнений у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

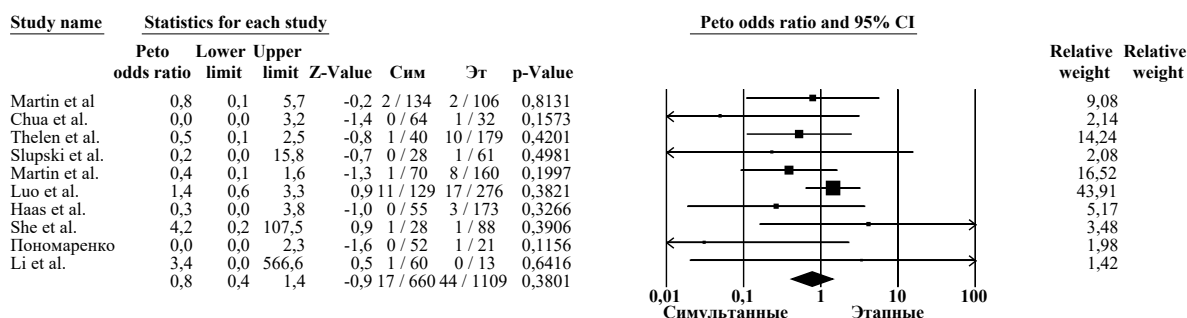


Рисунок 8. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту печеночной недостаточности у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

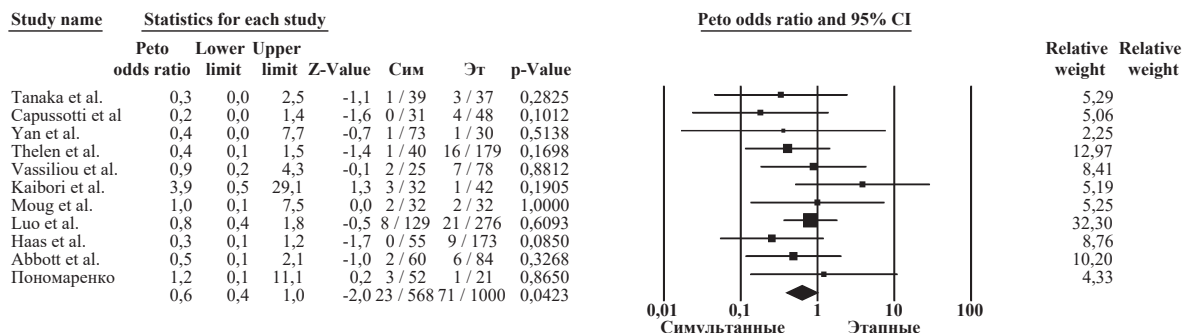


Рисунок 9. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту желчных свищей у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

22/718 (3%), $p=0,8$). Исследования являются однородными $I^2=0,001\%$, $p=0,9$ (Рис. 11).

В 17 исследованиях представлены данные по летальности. Частота летальности в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась (30/1414 (2%) vs 37/2661 (1%), $p=0,089$). Исследования являются неоднородными $I^2=33\%$, $p=0,09$ (Рис. 9).

В 15 исследованиях приведены средние значения

послеоперационного койко-дня. В группе симультанных операций статистически значимое уменьшение на 4 послеоперационных койко-дня (ДИ95% от -5,7 до -2,4, $p=0,00001$) в сравнении с суммарным койко-днем в группе этапных операций. Исследования являются гетерогенными $I^2=95\%$, $p=0,0001$ (Рис. 13).

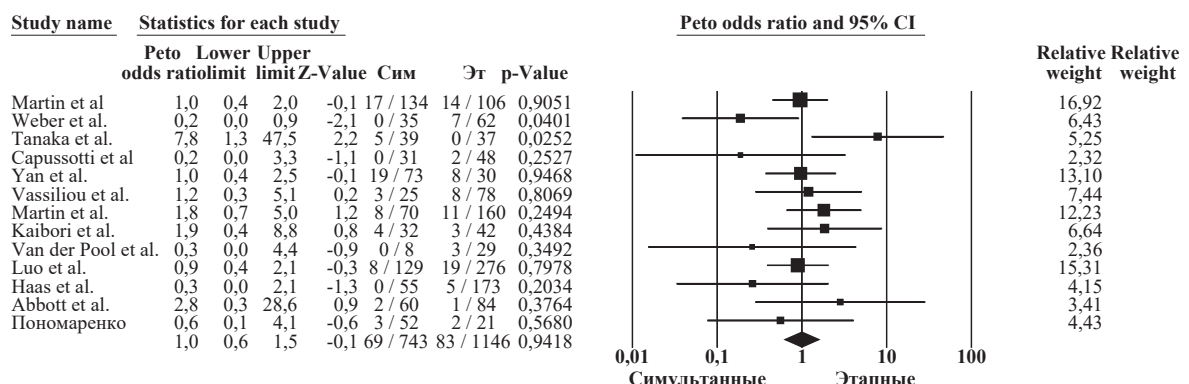


Рисунок 10. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту абсцессов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

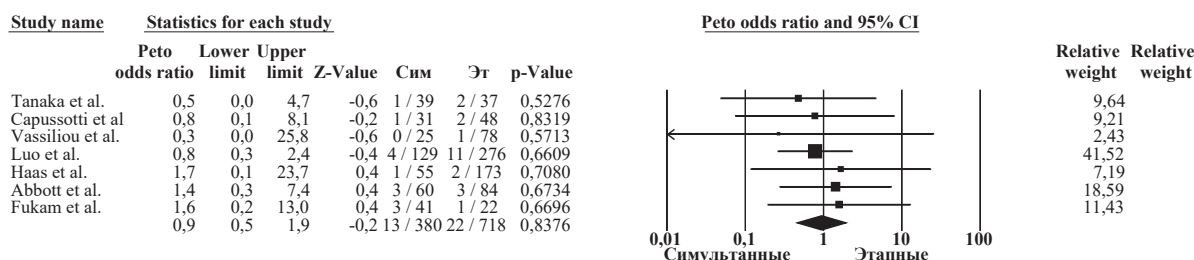


Рисунок 11. Forestplot метаанализа, оценивающий частоту несостоятельности кишечных анастомозов у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

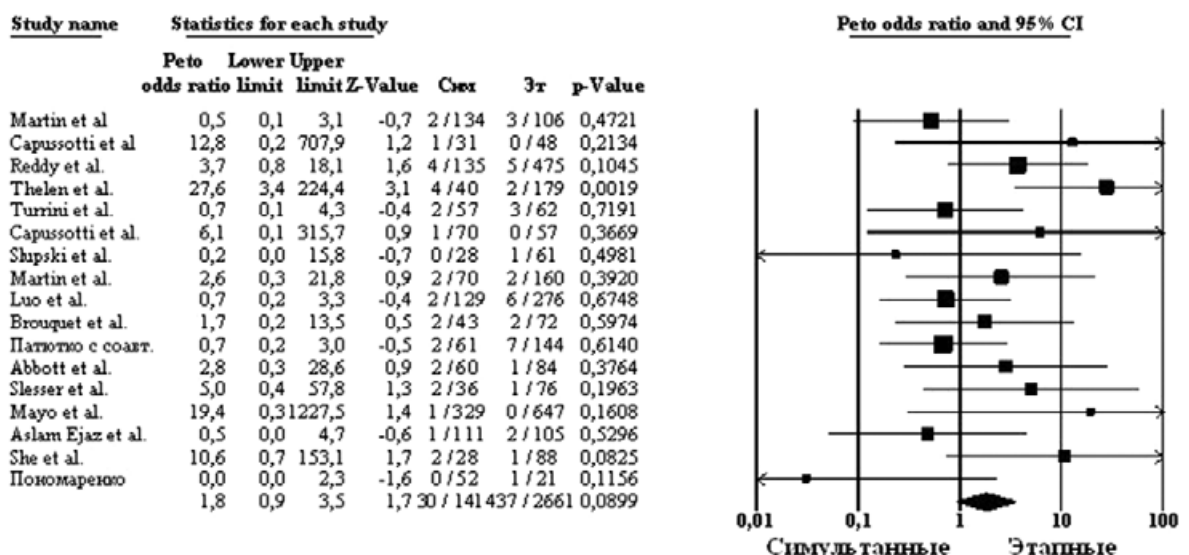


Рисунок 12. Forestplot метаанализа, оценивающий летальность у больных с синхронными метастазами КРР в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Weber et al.	1,0	1,6	2,7	-2,2	4,2	0,6	0,5430
Chua et al.	-11,0	2,5	6,2	-15,9	-6,1	-4,4	0,0000
Tanaka et al.	2,5	2,4	5,6	-2,2	7,2	1,1	0,2926
Capussotti et al.	-6,6	1,4	1,9	-9,3	-3,9	-4,7	0,0000
Reddy et al.	-4,0	0,2	0,1	-4,5	-3,5	-17,4	0,0000
Yan et al.	-8,0	0,7	0,5	-9,3	-6,7	-11,9	0,0000
Thelen et al.	0,2	4,9	24,1	-9,4	9,8	0,0	0,9675
Turrini et al.	3,0	1,6	2,7	-0,2	6,2	1,8	0,0675
Vassiliou et al.	-8,0	1,7	3,0	-11,4	-4,6	-4,6	0,0000
Shupski et al.	3,0	0,8	0,6	1,5	4,5	3,9	0,0001
Martin et al.	-8,0	1,5	2,2	-10,9	-5,1	-5,4	0,0000
Luo et al.	-6,0	0,2	0,0	-6,3	-5,7	-33,9	0,0000
Патютко с соавт.	5,1	2,1	4,5	0,9	9,3	2,4	0,0165
Fukam et al.	-11,0	2,6	6,6	-16,0	-6,0	-4,3	0,0000
Silberhumer et al.	-9,0	0,9	0,8	-10,8	-7,2	-9,8	0,0000
	-4,0	0,8	0,7	-5,7	-2,4	-4,8	0,0000

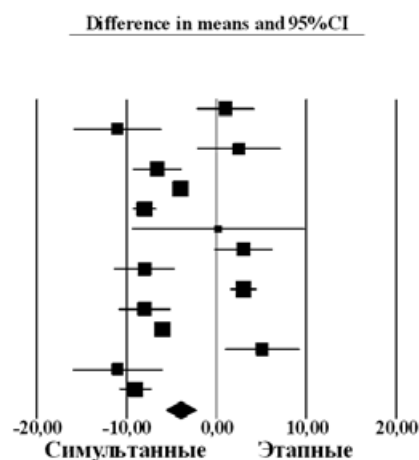


Рисунок 13. Forestplot метаанализа, оценивающий послеоперационный койко-день у больных с синхронными метастазами KPP в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Смер	Эт	p-Value
Weber et al.	1,0	0,4	2,4	0,1	16 / 35	28 / 62	0,9581
Chua et al.	0,6	0,3	1,5	-1,0	21 / 64	14 / 32	0,2955
Tanaka et al.	2,6	1,0	6,8	2,0	27 / 39	17 / 37	0,0420
Yan et al.	1,1	0,5	2,7	0,3	39 / 73	15 / 30	0,7519
Turrini et al.	1,1	0,5	2,4	0,4	34 / 57	35 / 62	0,7241
Capussotti et al.	0,7	0,3	1,3	-1,1	31 / 70	31 / 57	0,2582
Vassiliou et al.	0,9	0,3	2,2	-0,3	10 / 25	34 / 78	0,7523
Shupski et al.	2,0	0,8	5,2	1,4	20 / 28	34 / 61	0,1628
Brouquet et al.	1,3	0,6	2,9	0,7	28 / 43	42 / 72	0,4714
Haas et al.	1,2	0,6	2,4	0,6	41 / 55	122 / 173	0,5650
Патютко с соавт.	0,7	0,4	1,4	-1,0	29 / 61	79 / 144	0,3378
Slesser et al.	1,7	0,7	4,0	1,1	27 / 36	49 / 76	0,2676
She et al.	0,4	0,1	1,0	-2,0	7 / 28	41 / 88	0,0477
Fukam et al.	0,9	0,3	2,7	-0,2	27 / 41	15 / 22	0,8518
Liet al.	13,7	1,7	112,2	2,4	32 / 60	1 / 13	0,0146
	1,1	0,8	1,4	0,5	389 / 715	557 / 1007	0,6344

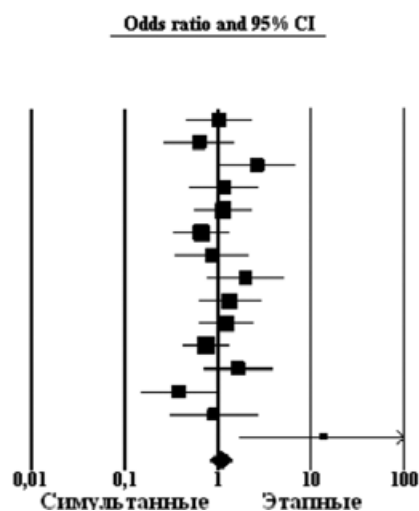


Рисунок 14. Forestplot метаанализа, оценивающий общую 3-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами KPP в печени в группах сравнения

Study name	Statistics for each study						
	Peto odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	Смер	Эт	p-Value
Weber et al.	0,9	0,3	2,3	-0,3	7 / 35	14 / 62	0,7681
Chua et al.	0,5	0,2	1,2	-1,5	18 / 64	14 / 32	0,1278
Tanaka et al.	1,4	0,6	3,3	0,7	21 / 39	17 / 37	0,4940
Yan et al.	1,0	0,4	2,3	-0,1	26 / 73	11 / 30	0,9200
Thelen et al.	1,7	0,9	3,5	1,6	21 / 40	70 / 179	0,1210
Turrini et al.	1,3	0,6	2,9	0,7	18 / 57	16 / 62	0,4881
Capussotti et al.	1,0	0,5	2,1	-0,0	22 / 70	18 / 57	0,9856
Vassiliou et al.	0,9	0,3	2,3	-0,3	7 / 25	24 / 78	0,7938
Shupski et al.	1,4	0,6	3,5	0,8	13 / 28	23 / 61	0,4388
Moug et al.	0,8	0,3	2,7	-0,3	7 / 32	8 / 32	0,7697
Van der Pool et al.	7,1	1,4	34,9	2,4	6 / 8	8 / 29	0,0157
Brouquet et al.	1,3	0,6	2,8	0,7	24 / 43	35 / 72	0,4566
Патютко с соавт.	0,9	0,5	1,6	-0,5	21 / 61	55 / 144	0,6104
Mayo et al.	0,9	0,7	1,2	-0,6	138 / 329	285 / 647	0,5308
Aslam Ejaz et al.	0,9	0,5	1,7	-0,3	30 / 111	30 / 105	0,8005
Fukam et al.	5,8	1,3	25,3	2,4	9 / 41	0 / 22	0,0185
Li et al.	1,0	0,3	3,4	-0,0	23 / 60	5 / 13	0,9932
	1,1	0,9	1,3	0,7	411 / 1116	633 / 1662	0,4763

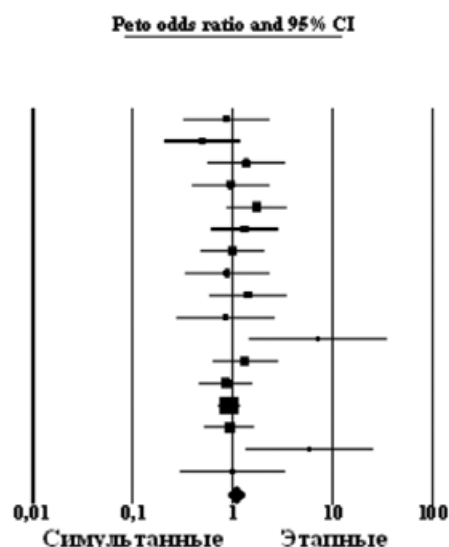


Рисунок 15. Forestplot метаанализа, оценивающий общую 5-летнюю выживаемость у больных с синхронными метастазами KPP в печени в группах сравнения

МЕТААНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В 15 исследованиях приведены данные общей 3-летней выживаемости. Общая трехлетняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась 54% vs 55%, $p=0,6$. Исследования являются неоднородными $I^2=35\%$, $p=0,09$ (Рис. 14).

В 17 исследованиях приведены данные общей 5-летней выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость в группах симультанной и этапных операций статистически не различалась 37% vs 38%, $p=0,4$. Исследования являются однородными $I^2=15\%$, $p=0,2$ (Рис. 15).

ПУБЛИКАЦИОННЫЕ СМЕЩЕНИЯ

Однородность исследований представляли графически с помощью воронкообразного графика, по результатам которого определяли источники, существенно влиявшие на разброс. Учитывая тот факт, что изначально по распространенности болезни и операции на печени сравниваемые группы были неоднородны, то приведение к однородности публикаций закрепляет данное смещение (Табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено сравнение классического хирургического подхода, когда опухоль толстой кишки удаляют первым этапом, а метастазы в печени удаляют после проведения неoadъювантной химиотерапии спустя 2-3 месяца 2-м этапом и альтернативного подхода, когда опухоль толстой кишки и метастазы в печени удаляют одномоментно. В настоящий момент нет единого взгляда на выбор хирургической тактики у больных с синхронными метастазами КРР в печени. Сторонники классического подхода указывают на то, что проведение химиотерапии, при которой достигается контроль метастазов в печени, служит методом отбора больных для последующей резекции печени и позволяет, таким образом, исключить больных с быстро прогрессирующим раком. Вторым аргументом служит невозможность выявления occultных метастазов в остающейся части печени при симультанной операции. Третий аргумент – при симультанной операции увеличиваются риски послеоперационных осложнений и летальности вследствие обширной хирургической травмы [7]. Сторонники симультанной операции указывают на отсутствие рисков осложнений, связанных со второй операцией, комбинированное лечение укладывается в оптимальные сроки и, возможно, после симультанной операции выживаемость лучше в сравнении с этапными операциями,

обусловленными отсутствием послеоперационного иммунодефицита после второй операции, способствующей быстрому прогрессированию рака [9,22,28]. В представленном метаанализе выявлено, что у больных с синхронными метастазами КРР в печени, которым выполнены симультанные операции, частота осложнений меньше в сравнении с этапными операциями. Послеоперационная летальность, общая трех- и пятилетняя выживаемость в группах была одинакова. В дополнение следует сказать, что послеоперационный койко-день меньше при выполнении симультанной операции в сравнении с этапной.

Однако на выбор хирургической тактики существенно влияет распространенность опухолевого процесса. Такие факторы как сопутствующая патология, локализация опухоли, число метастазов, их размер, поражение одной или обеих долей печени определяют объем операции на толстой кишке и печени. В нашем анализе выявлено, что при сопоставимой локализации рака в толстой кишке в группе этапных операций преобладали больные с множественными билобарными метастазами, и, как следствие, в этой группе больных чаще выполняли обширные резекции печени. Можно с уверенностью сказать, что меньшая частота осложнений в группе симультанных операций обусловлена смещением, поскольку для симультанных операций проходил отбор больных с меньшим распространением процесса в печени. Стоит сказать, что все данные носят ретроспективный характер за 20-летний период, а в некоторых случаях представлены совокупные данные нескольких учреждений. С накоплением опыта симультанных операций у больных с синхронными метастазами КРР происходит смещение в сторону более частого их выполнения, а в некоторых учреждениях становится операцией предпочтения [8]. Опрос колоректальных и гепатобилиарных хирургов в Великобритании показал готовность и предпочтение к выполнению симультанных операций у определенной группы больных [14].

Несмотря на, казалось бы, меньшее распространение метастазов в печени в группе симультанных операций выживаемость одинакова с группой этапных операций. Обусловлено это тем, что в группе этапных операций учитываются больные, которым выполнен второй этап хирургического вмешательства. В данном исследовании мы встречаем второе смещение, обусловленное отсутствием больных, которым не выполнен второй этап хирургического лечения по разным причинам, в том числе по причине перехода метастазов в нерезектабельное состояние в процессе химиотерапии. В этой ситуации симультанные операции могут

Таблица 2. Публикационные смещения

Автор	Исслед. n	Больные n	ОШДИ 95%	p	I ²	p,I ²
Локализация	27	1852	0,9 (0,7-1,1)	0,4	59%	0,0001
Можественнымтс	20	1630	0,6 (0,4-0,9)	0,007	83%	0,0001
Билобарнымтс	20	1267	0,5 (0,4-0,8)	0,0004	75%	0,0001
Обширные резекции	25	2269	0,4 (0,3-0,6)	0,00001	82%	0,0001
Кровопотеря	7		-75 (-242-91)	0,3	69%	0,003
Частота осложнений	27	1618	0,8 (0,7-1,0)	0,048	48%	0,003
Печеночная недостаточность	10	61	0,8 (0,4-1,4)	0,38	4%	0,4
Желчный свищ	11	94	0,6 (0,4-1,0)	0,042	0,001%	0,6
Абсцессы	13	152	1 (0,6-1,5)	0,9	26%	0,18
Несост. анастомоза	7	35	0,9 (0,5-1,9)	0,8	0,001%	0,9
Летальность	17	467	1,8 (0,9-3,5)	0,089	33%	0,09
Койко-день	15		-4 (-5,7-2,4)	0,00001	95%	0,0001
ОВ 3-летняя	15	946	1,1 (0,8-1,4)	0,6	35%	0,09
ОВ 5-летняя	17	1044	1,1 (0,9-1,3)	0,4	15%	0,2

нивелировать данный недостаток этапных операций. Положение, высказанное сторонниками этапных операций, о невозможности выявить оккультные метастазы в печени на момент операции несостоятельно, поскольку эти метастазы невозможно выявить и при втором этапе хирургического лечения. Химиотерапия призвана воздействовать на оккультные метастазы. Вопрос адъювантной, неоадъювантной и периоперационной химиотерапии не решен. В ряде работ показано что, проведение неоадъювантной химиотерапии у больных с осложненной первичной опухолью не приводит к необходимости удалять опухоль толстой кишки [15,37]. В такой ситуации классическая стратегия отходит на второй план и одномоментное удаление опухоли толстой кишки и метастазов в печени становится предпочтительней. На наш взгляд, последующие исследования должны определить место и безопасный объем симультанной операции у больных с синхронными метастазами КРР в печени. В данном метанализе показано, что даже при локализации опухоли в прямой кишке и метастазах в печени возможно и безопасно выполнять резекцию прямой кишки в сочетании с обширной резекцией печени [16, 33]. Современная диагностика, отработанные технологии операций на печени и толстой кишке, сопровождающиеся малой частотой осложнений и летальности, периоперационное ведение больных выводит на новый уровень симультантные операции. В случаях, когда невозможно выполнить симультанную операцию вследствие распространённости первичной опухоли или метастазов в печени или наличия выраженной сопутствующей патологии, на первое место выходят этапные хирургические операции (классический подход или обратный – «печень в первую очередь») [17,21]. В рамках данного метаанализа

невозможно осветить все вопросы комбинированного лечения столь сложной категории больных. Остались, не рассмотренными вопросы частоты выполнения радикальных операций, возможности проведения разной химиотерапии в зависимости от хирургической тактики. Рассмотрение данных вопросов в рамках ретроспективных данных за более чем 10 летний срок представляется малоинформативным, поскольку заведомо существуют смещения в публикациях, а режимы химиотерапии существенно изменились за последние 10 лет.

ВЫВОДЫ

Выполнение симультанной операции в сочетании с экономной резекцией печени или у отобранных больных с обширной резекцией печени не приводит к увеличению частоты осложнений и летальности в сравнении с этапными хирургическими вмешательствами при одинаковой общей выживаемости. Наличие смещений в сравниваемых группах и гетерогенности публикаций, вследствие ретроспективности данных за большой период (до 20 лет), заставляет осторожно подходить к интерпретации полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко, А.А. Возможности симультаных резекций по поводу колоректального рака с метастазами в печень / А.А.Пономаренко // Доклад на Международном объединенном конгрессе Ассоциации колопроктологов России и первого ESCP/ECCO регионального мастер класса. – Москва, 2015. – с. 17.

2. Патютко, Ю.И. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень / Ю.И.Патютко, Е.С.Чучуев, Д.В.Подлужный с соавт. // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 2. – с. 13-19.
3. Мамонтов, К.Г. Лечебная тактика при метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом / К.Г.Мамонтов, Ю.И.Патютко, А.Г.Котельников с соавт. // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – т. 19. – № 4. – с. 11-20.
4. Adam, R. Evolution of neoadjuvant therapy for extended hepatic metastases--have we reached our (non-resectable) limit? / R.Adam, E.Hoti, L.C.Bredt // J. Surg. Oncol. – 2010. – v. 102. – № 8. – p. 922-31.
5. Simmonds, P.C. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies ? P.C.Simmonds, J.N.Primrose, J.L.Colquitt et al. // Br. J. Cancer. – 2006. – v. 94. – № 7. – p. 982-99.
6. Li, Y. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases ? Y.Li, X.Bi, J.Zhao et al. // Chin. J. Cancer Res. – 2016. – v. 28. – № 5. – p. 528-535.
7. Mentha, G. Operative management of colorectal liver metastases ? / G.Mentha, S.Terraz, A.Andres et al. // Semin Liver Dis. – 2013. – v. 33. – № 3. – p. 262-72.
8. Silberhumer, G.R. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer / G.R.Silberhumer, P.B.Paty, B.Denton et al. // Surgery. – 2016. – v. 160. – № 1. – p. 67-73.
9. Gonzalez, H.D. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment / H.D.Gonzalez, J.Figueras // HPB (Oxford). – 2007. – v. 9. – № 4. – p. 251-8.
10. She, W.H. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? / W.H.She, A.C.Chan, R.T.Poon et al. // ANZ J. Surg. – 2015. – v. 85. – № 11. – p. 829-33.
11. Fukami, Y. Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases / Y.Fukami, Y.Kaneoka, A.Maeda et al. // Surg. Today. – 2016. – v. 46. – № 2. – p. 176-82.
12. Liberati, A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration / A.Liberati, D.G.Altman, J.Tetzlaff et al. // Bmj. – 2009. – v. 339. – p. b2700.
13. Martin, R. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis / R.Martin, P.Paty, Y.Fong et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2003. – v. 197. – № 2. – p. 233-41; discussion 241-2.
14. Qureshi, M.S. Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: comparative views of colorectal and liver surgeons / M.S.Qureshi, P.J.Goldsmith, S.Maslekar et al. // Colorectal Dis. – 2012. – v. 14. – № 8. – p. e477-85.
15. Benoist, S. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases / S.Benoist, K.Paustrat, E.Mitry et al. // Br. J. Surg. – 2005. – v. 92. – № 9. – p. 1155-60.
16. Muangkaew, P. Outcomes of Simultaneous Major Liver Resection and Colorectal Surgery for Colorectal Liver Metastases / P.Muangkaew, J.Y.Cho, H.S.Han et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2016. – v. 20. – № 3. – p. 554-63.
17. Adam, R. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R.Adam, A.De Gramont, J.Figueras et al. // Oncologist. – 2012. – v. 17. – № 10. – p. 1225-39.
18. Reddy, S.K. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis / S.K.Reddy, T.M.Pawlik, D.Zorzi et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – v. 14. – № 12. – p. 3481-91.
19. Vassiliou, I. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations / I.Vassiliou, N.Arkadopoulos, T.Theodosopoulos et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – v. 13. – № 9. – p. 1431-4.
20. Slupski, M. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases / M.Slupski, Z.Wlodarczyk, M.Jasinski et al. // Can. J. Surg. – 2009. – v. 52. – № 6. – p. E241-4.
21. Baltatzis, M. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches / M.Baltatzis, A.K.Chan, S.Jegatheeswaran et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – v. 42. – № 2. – p. 159-65.
22. de Haas, R.J. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases / R.J.de Haas, R.Adam, D.A.Wicherts et al. // Br. J. Surg. – 2010. – v. 97. – № 8. – p. 1279-89.
23. Abbott, D.E. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases / D.E.Abbott, S.B.Cantor, C.Y.Hu et al. // J. Am. Coll. Surg. – 2012. – v. 215. – № 2. – p. 262-70.
24. Slessor, A.A. Outcomes of simultaneous resections for patients with synchronous colorectal liver metastases / A.A.Slessor, M.Chand, R.Goldin et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2013. – v. 39. – № 12. – p. 1384-93.
25. Mayo, S.C. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter

- international analysis / S.C.Mayo, C.Pulitano, H.Marques et al. // J. Am. Coll Surg. – 2013. – v. 216. – № 4. – p. 707-16; discussion 716-8.
26. Ejaz, A. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges / A.Ejaz, E.Semenov, G.Spolverato et al. // HPB (Oxford). – 2014. – v. 16. – № 12. – p. 1117-26.
27. Capussotti, L. Timing of Resection of Liver Metastases Synchronous to Colorectal Tumor: Proposal of Prognosis-Based Decisional Model / L.Capussotti, L.Vigano', A.Ferrero et al.// Annals of Surgical Oncology. – 2007. – v. 14. – № 3. – p. 1143-1150.
28. Turrini, O. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis / O.Turrini, F.Viret, J.Guiramand et al. // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2007. – v. 33. – № 6. – p. 735-740.
29. van der Pool, A.E. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases / A.E.van der Pool, J.H.de Wilt, Z.S.Lalmahomed et al. // British Journal of Surgery. – 2010. – v. 97. – № 3. – p. 383-390.
30. Weber, J.C. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases / J.C.Weber, P.Bachelier, E.Oussoultzoglou et al. // British Journal of Surgery. – 2003. – v. 90. – № 8. – p. 956-962.
31. Chua, H.K. Concurrent vs. Staged Colectomy and Hepatectomy for Primary Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases / H.K.Chua, K.Sondenaa, G.G.Tsiotos et al. // Diseases of the Colon & Rectum. – 2004. – v. 47. – № 8. – p. 1310-1316.
32. Tanaka, K. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases / K.Tanaka, H.Shimada, K.Matsuo et al. // Surgery. – 2004. – v. 136. – № 3. – p. 650-659.
33. Capussotti, L. Major Liver Resections Synchronous with Colorectal Surgery / L.Capussotti, A.Ferrero, L.Viganò et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – v. 14. – № 1. – p. 195-201.
34. Moug, S.J. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study / S.J.Moug, D.Smith, E.Leen et al. // European Journal of Surgical Oncology (EJSO). – 2010. – v. 36. – № 4. – p. 365-370.
35. Luo, Y. Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastases / Y.Luo, L.Wang, C.Chen et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2010. – v. 14. – № 12. – p. 1974-1980.
36. Brouquet, A. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? / A.Brouquet, M.M.Mortenson, J.-N.Vauthey et al. // Journal of the American College of Surgeons. – 2010. – v. 210. – № 6. – p. 934-941.
37. Muratore, A. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? / A.Muratore, D.Zorzi, H.Bouzari et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2006. – v. 14. – № 2. – p. 766-770.
38. Kaibori, M. Timing of Resection for Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer / M.Kaibori, S.Iwamoto, M.Ishizaki et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – v. 55. – № 11. – p. 3262-3270.
39. Yan, T.D. Synchronous Resection of Colorectal Primary Cancer and Liver Metastases / T.D.Yan, F.Chu, D.Black et al. // World Journal of Surgery. – 2007. – v. 31. – № 7. – p. 1496-1501.
40. Thelen, A. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer / A.Thelen, S.Jonas, C.Benckert et al.// International Journal of Colorectal Disease. – 2007. – v. 22. – № 10. – p. 1269-1276.
41. Martin, R.C.G. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases / R.C.G.Martin, V.Augenstein, N.P.Reuter et al. // Journal of the American College of Surgeons. – 2009. – v. 208. – № 5. – p. 842-850.