

Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода

Э. О. Калмыкова^{1✉}, Р. В. Ищенко^{1,2}, О. Ю. Стукалова³, Д. А. Филимонов²

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация

³ Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация

✉ elja479@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных, страдающих колоректальным раком (КРР) с олигометастатическим поражением, за счет определения наиболее эффективной комбинации методов лечения.

Пациенты и методы. Проведен анализ результатов лечения 71 пациента с олигометастазами КРР. Все больные были разделены на 2 группы в зависимости от методов лечения. В первую группу включены 35 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов, с последующим проведением химиотерапии. Во вторую группу включены клинические данные о 36 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось удаление первичного очага с последующим проведением лекарственной противоопухолевой терапии.

Результаты. В группе удаления первичной опухоли ответ получен в 3 (8,3 %) случаях, стабилизация достигнута в 14 (38,9 %) случаях, в 19 (52,8 %) случаях выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Медиана безрецидивной выживаемости составила $9,2 \pm 3,2$ мес. Годичная, двух- и трехлетняя выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов и в группе удаления первичной опухоли составила 97,1, 88,6, 77,1 и 100, 80,5, 72,2 % соответственно. Общая выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов составила $63 \pm 3,9$ мес., в группе удаления первичной опухоли – $58 \pm 3,8$ мес.

Заключение. В представленном клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности проводимого лечения больных КРР с олигометастазами в зависимости от варианта комплексного подхода. Полученные результаты оказались разнонаправленными – ответ на лечение и прогрессирование получены в 54,3 и 45,7 % случаях в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигометастазов против 47,2 и 52,8 % случаев в группе удаления первичной опухоли без олигометастазов соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости оказалась короче в группе удаления первичной опухоли без метастазов. Удаление олигометастазов увеличивает общую выживаемость, но результаты не достигают статистической значимости.

Ключевые слова: колоректальный рак, олигометастазы, химиотерапия, метастазы в легком, метастазы в печени

Для цитирования: Калмыкова Э. О., Ищенко Р. В., Стукалова О. Ю., Филимонов Д. А. Улучшение отдаленных результатов лечения больных олигометастатическим колоректальным раком путем применения комбинированного подхода. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(4): 20-28. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-3>, <https://elibrary.ru/cctlum>

Для корреспонденции: Калмыкова Эльмира Олеговна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 119992, Российская Федерация, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10
E-mail: elja479@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5842-1250>

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 17.05.2024 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Благодарности: авторы считают своим долгом выразить слова благодарности к.м.н., заведующей отделением противоопухолевой лекарственной терапии ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» Селезневой Ирине Ивановне за ценные замечания в процессе осуществления научной и практической части работы и всестороннюю поддержку

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 26.05.2024; одобрена после рецензирования 01.11.2024; принята к публикации 14.11.2024

© Калмыкова Э. О., Ищенко Р. В., Стукалова О. Ю., Филимонов Д. А., 2024

Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach

E. O. Kalmykova^{1✉}, R. V. Ishchenko^{1,2}, O. Yu. Stukalova³, D. A. Filimonov²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation

³ ALLORO Medical Center, Fryazino, Russian Federation

✉ elja479@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To improve the treatment results of patients suffering from CRC with oligometastatic lesion by determining the most effective combination of treatment methods.

Patients and methods. The results of treatment of 71 patients with oligometastases of colorectal cancer were analyzed. All patients were divided into 2 groups depending on the treatment methods. The first group included 35 patients who underwent simultaneous removal of the primary tumor and metastatic foci at the first stage of complex treatment. The second group includes clinical data on 36 patients who underwent primary lesion removal at the first stage of complex treatment followed by drug antitumor therapy.

Results. In the primary tumor removal group, the response was received in 3 (8.3 %) cases, stabilization was achieved in 14 (38.9 %) cases, and progression of the tumor process was detected in 19 (52.8 %) cases. The median disease-free survival was 9.2 ± 3.2 months. One-year, two- and three-year survival rates in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases and in the group of primary tumor removal were 97.1 %, 88.6 %, 77.1 % and 100 %, 80.5 %, 72.2 %, respectively. The overall survival rate in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases was 63 ± 3.9 months, in the group of primary tumor removal – 58 ± 3.8 months.

Conclusion. In the presented clinical study, a comparative assessment of the effectiveness of the treatment of patients with colorectal cancer with oligometastases was carried out, depending on the option of an integrated approach. The results obtained turned out to be multidirectional – the response to treatment and progression were obtained in 54.3 % and 45.7 % of cases in the group of simultaneous removal of the primary tumor and oligometastases versus 47.2 % and 52.8 % of cases in the group of removal of the primary tumor without oligometastases, respectively. The median recurrence-free survival was shorter in the group of primary tumor removal without metastases. Complete removal of the primary tumor and oligometastases can significantly increase the overall survival rates of patients.

Keywords: colorectal cancer, oligometastases, chemotherapy, lung metastases, liver metastases

For citation: Kalmykova E. O., Ishchenko R. V., Stukalova O. Yu., Filimonov D. A. Improvement of long-term treatment results in oligometastatic colorectal cancer patients by using a combined approach. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(4): 20-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-4-3>, <https://elibrary.ru/cctlum>

For correspondence: Elmira O. Kalmykova – MD, oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation
Address: 27 Lomonosovsky Prospekt, bldg. 10, Moscow 119992, Russian Federation
E-mail: elja479@mail.ru

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the V. K. Gusak institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Russian Federation (extract from the protocol of meeting No. 2 dated 05/17/2024). Informed consent was received from all participants of the study

Acknowledgement: the authors consider it their duty to express gratitude to Irina Ivanovna Selezneva, PhD., Head of the Department of antitumor Drug therapy at the Central Research Hospital "RZD-Medicine" for valuable comments in the process of carrying out the scientific and practical part of the work and comprehensive support

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 26.05.2024; approved after reviewing 01.11.2024; accepted for publication 14.11.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак толстой кишки (РТК) является одним из лидирующих онкологических заболеваний как в Российской Федерации, так и в других странах мира. По данным GLOBOCAN 2020, колоректальный рак (КРР) по числу заболевших занимает третье место среди мужского и второе место среди женского населения [1]. Из 100 новых случаев РТК регистрируют более 70 % летальных исходов от данного заболевания, в основном смертность обусловлена поздним обращением пациентов к врачу. Поскольку опухоль располагается в полном органе, то до появления первых симптомов образование должно достичь значительных размеров. Это происходит в основном, когда опухоль глубоко прорастает в окружающие ткани [2].

Наиболее частыми локализациями олигометастазов КРР являются печень, легкое, лимфатические узлы брюшной полости, яичники, брюшина. Согласно данным литературы, имеются единичные случаи метастазирования в селезенку, надпочечники и щитовидную железу [3–8]. У 50 % пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство по поводу местно-распространенного КРР, обнаруживают метакхронные метастазы в отдаленных органах, у 25 % пациентов отмечают синхронные вторичные поражения [9].

Более 40 лет назад диагноз КРР IV стадии, даже при наличии единичных метастатических очагов, служил поводом для отказа больным в специализированном лечении, а медиана продолжительности жизни составляла не более 12,5 мес. [10].

Однако достижения в области химиотерапии (ХТ), хирургической техники и вспомогательных хирургических средств значительно расширили возможности лечения и улучшили результаты. Немаловажное значение в достижении положительных результатов в лечении КРР имеет разделение метастатического поражения отдаленных органов на олиго- и полиметастазы. С 2020 г. под олигометастазами следует понимать наличие вторичного поражения в количестве от 1 до 5 в одном или нескольких органах [11]. Проанализировав литературные данные, можно отследить смену парадигм в лечении олигометастатического рака.

Учитывая, что оперативные вмешательства у пациентов с метастатическим колоректальным раком выполнялись только по жизненным показаниям и, ограничивались, как правило, только в формировании разгрузочных колостом или обходных анастомозов,

основным и единственным лечением данных больных в течение долгого времени являлась паллиативная ХТ. Показатель пятилетней выживаемости при этом не превышал 10 % [12]. В связи с чем в последние годы стали активно внедрять хирургический метод лечения, благодаря которому показатель 5-летней выживаемости увеличился до 58 % [13].

Долгое время перед специалистами стоял вопрос, удалять ли первичную опухоль при наличии отдаленных метастазов или ограничиться только химиотерапевтическим лечением. М. Karoui в своей работе отметил, что удаление первичного очага очень важно, так как это приводит к улучшению качества жизни пациентов, профилируя возможные осложнения, такие как кишечная непроходимость, кровотечение, перитонит. Последующие курсы ХТ имеют более направленный характер [14]. Однако, согласно исследованию, при котором сравнивали пациентов, которым была выполнена резекция первичной опухоли первой линии с последующей ХТ (144 пациента, группа резекции) или тех, кто прошел ХТ первой линии (83 пациента, группа химиотерапии). В группе резекции частота кишечной непроходимости, перитонита, свища и кишечного кровотечения составила 14,6, 0, 0,7 и 4,8 % соответственно. В группе химиотерапии эти случаи составили 15,2, 1,2, 0 и 3,5 % соответственно. Не было существенных различий между двумя группами в отношении кишечных осложнений [15].

Не менее важным в лечении пациентов с олигометастазами КРР является вопрос о симультанном или поэтапном удалении первичного очага и вторичных изменений. Одни хирурги считают, что одномоментное удаление первичного очага и метастазов позволяет увеличить долю радикальных операций, способствуют более гарантированному проведению непрерывной адъювантной ХТ. Другие выступают за поэтапное удаление, что в свою очередь приводит к уменьшению послеоперационных осложнений и летальности [16–18].

В последние годы все чаще встречаются работы, в которых описывают алгоритм лечения данных пациентов, который включает в себя предоперационную ХТ с последующей резекцией печени, адъювантной ХТ и резекцией первичной опухоли, объясняя это тем, что наиболее частой причиной смерти данных пациентов является именно очаг в печени, а не первичный очаг [19].

Проводились исследования, в котором сравнивались схемы FOLFOX и FOLFIRI между собой, анализ исследования показал одинаковую эффективность.

Данные схемы можно применять как в первой, так и во второй линии ХТ при лечении мКРР. Также стоит отметить, что лучшие показатели выживаемости достигались у пациентов, получивших все три химиопрепарата, т. е. инфузионное введение 5-ФУ в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином в первой и второй линии [20].

Добавление таргетных препаратов к химиотерапевтическому лечению позволило значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением рака толстой кишки до 22–25 мес. [21, 22].

Сочетание химиоэмболизации печеночной артерии с системным лечением больных нерезектабельными метастазами в печень приводит к увеличению средней выживаемости [23, 24]. Учитывая результаты рандомизированного исследования, медиана выживаемости при применении только системной ХТ составила 17,5, а в сочетании с химиоэмболизацией – 28,4 месяца, а у 30 % больных удалось добиться резектабельности метастазов [25].

В дополнение к хирургическим методам абляционная терапия [такая как радиочастотная абляция (РЧА), криохирургия или микроволновая абляция] может использоваться в качестве потенциально излечивающих методов лечения метастазов в печени и легких. В нескольких исследованиях 5-летняя общая выживаемость колебалась в пределах 20–30 % у пациентов с прогрессирующим КРР, перенесших РЧА [26, 27].

Таким образом, метастатический КРР является одной из распространенных причин смерти пациентов от онкологических заболеваний, однако наличие олигометастатического поражения является положительным прогностическим фактором. Достижения в лечении олигометастатического КРР

имеют решающее значение для увеличения продолжительности жизни, поэтому стратегии лечения данных пациентов должны обсуждаться многопрофильной командой экспертов в этой области с учетом различных онкологических факторов. Следует отметить, что несмотря на все многообразие появившихся опций в лечении данных больных, отсутствуют четкие рекомендации и алгоритмы лечения пациентов с олигометастазами КРР.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных, страдающих КРР с олигометастатическим поражением, за счет определения наиболее эффективной комбинации методов лечения данной когорты больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Произведен ретроспективный анализ историй болезни 71 пациента с синхронными и метасинхронными олигометастазами КРР, которые проходили лечение в условиях отделения противоопухолевой лекарственной терапии ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» с декабря 2001 по март 2023 г. Общая медиана наблюдения составила $38,2 \pm 8,7$ мес.

Среди пациентов было 36 (50,7 %) лиц мужского пола и 35 (49,3 %) женского, с морфологически верифицированным диагнозом РТК (табл. 1). В исследование включались пациенты с изначальной II и III стадией, в связи с появлением метасинхронных метастазов.

Основным критерием включения в исследование было наличие не более 5-ти вторичных очагов КРР в одном или нескольких органах.

Учитывая ретроспективный дизайн исследования, мутационный статус первичной опухоли был исключен из перечня исследуемых показателей вследствие отсутствия данных по ряду наблюдений.

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Показатель	Число пациентов
Стадия заболевания	n (%)
II	16 (22,5 %)
III	15 (21,1 %)
IV	40 (56,4 %)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	21 (29,6 %)
G2	38 (53,5 %)
G3	12 (16,9 %)

В зависимости от методов лечения больные разделены на 2 группы. В первую группу включены 35 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии. Во вторую группу включены клинические данные о 36 больных, которым на первом этапе комплексного лечения проводилось удаление первичного очага с последующим проведением лекарственной противоопухолевой терапии. Пациенты в данной группе оперированы по срочным показаниям в виду угрозы массивного кровотечения из первичной опухоли, а также в условиях формирующейся кишечной непроходимости.

В первую группу включены клинические данные о 35 больных КРР с олигометастазами, из них – 15 (42,9 %) мужчин и 20 (57,1 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $58 \pm 3,4$ лет. Первично колоректальная карцинома располагалась в прямой кишке – у 15 (42,8 %) пациентов, в сигмовидной кишке – у 13 (37,1 %) пациентов, в ректосигмоидном отделе – у 4 (11,4 %) пациентов и в поперечной ободочной кишке – у 2 (5,7 %) пациентов, в слепой кишке – у 1 (2,6 %) пациента.

Расположение олигометастазов в печени диагностировано в 18 (45 %) случаях, в легких выявлено в 7 (13,8 %) случаях, одномоментное поражение легких и печени – в 6 (11,6 %) случаях, поражение правой подвздошной области – в 1 (2 %) случае, метастаз передней брюшной стенки – в 1 (2 %) случае, в яичнике – в 2 (11,6 %) случаях. Число метастатических узлов у каждого пациента варьировало от 1 до 5 и в среднем составило $3,4 \pm 1,2$ очагов. Средняя сумма диаметров метастатических узлов в наибольшем измерении составила $4,1 \pm 1,2$ см.

Во вторую группу вошли клинические данные 36 больных КРР с олигометастатическим поражением, из них 15 женщин и 21 мужчина. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 2,1$ лет.

Первичная опухоль располагалась в прямой кишке – у 15 (41,2 %) пациентов, в сигмовидной кишке – у 10 (33,3 %) пациентов, в ректосигмоидном отделе – у 5 (9,8 %) пациентов и в поперечной ободочной кишке – у 4 (13,7 %) пациентов, в слепой кишке – у 2 (2 %) пациента.

Расположение олигометастазов в печени диагностировано в 16 (45 %) случаях, в легких выявлено в 9 (13,8 %) случаях, одномоментное поражение легких и печени – в 8 (11,6 %) случаях, одномоментное поражение яичника и ректовагинальной перегородки –

в 1 (2 %) случае, в лимфоузле левой аксиллярной области – в 1 (2 %) случае, одномоментное поражение пахового л/у слева, надпочечника и легких – в 1 (2 %) случае. Число метастатических узлов у каждого пациента варьировало от 1 до 5 и в среднем составило $3,7 \pm 1,1$ очагов. Средняя сумма диаметров метастатических узлов в наибольшем измерении составила $4,4 \pm 0,9$ см. При сравнительном анализе исследуемых групп больных статистически значимых отличий по полу, возрасту, количеству метастатических очагов и распространенности опухолевого процесса не выявлено.

В результате анализа полученных данных в группе больных одномоментного хирургического лечения выявлено, что на первом этапе комплексного лечения в 4 (11,4 %) случаях выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ) + резекция печени, в 1 (2,8 %) случае – БПЭ + удаление метастаза правой подвздошной области, в 4 (11,4 %) случаях – передняя резекция прямой кишки + резекция легкого + резекция печени, в 3 (8,6 %) случаях – передняя резекция прямой кишки + резекция легких, передняя резекция прямой кишки + резекция печени произведена в 5 (14,3 %) случаях. Резекция сигмовидной кишки + резекция печени + резекция легких выполнена в 2 (5,7 %) случаях, резекция сигмовидной кишки + резекция легких – в 4 (11,4 %) случаях, резекция сигмовидной кишки + резекция яичника – в 1 (2,8 %) случае, резекция сигмовидной кишки + резекция печени – в 2 (5,7 %) случаях. Операция типа Гартмана + метастазэктомия передней брюшной стенки выполнено в 1 (2,8 %) случае, в 5 (14,3 %) случаях произведена операция типа Гартмана + резекция печени. Оперативное вмешательство в объеме правосторонней гемиколэктомии + резекция печени выполнено в 1 (2,8 %) случае, правосторонняя гемиколэктомия + резекция яичника – в 1 (2,8 %) случае. Левосторонняя гемиколэктомия + резекция печени выполнено в 1 (2,8 %) случае.

На втором этапе комплексного лечения пациентам первой группы проводилась системная ХТ по следующим режимам: XELOX – в 13 (37,1 %) случаях, FOLFOX-6 – в 11 (31,4 %) случаях, XELIRI – в 3 (8,6 %) случаях, капецитабин в монорежиме – в 5 (14,3 %) случаях, Мейо – в 2 (5,7 %) случаях, FOLFIRI – в 1 (2,8 %) случае.

В группе хирургического лечения первичного очага с последующей ХТ на первом этапе комплексного лечения в 6 (16,7 %) случаях выполнена БПЭ,

в 13 (36,1 %) случаях – передняя резекция прямой кишки, в 5 (13,9 %) случаях операция типа Гартмана, в 6 (16,7 %) случаях – резекция сигмовидной кишки, в 2 (5,5 %) случаях – резекция поперечно-ободочной кишки, в 3 (8,3 %) случаях – правосторонняя гемиколэктомия, в 1 (2,8 %) случае – левосторонняя гемиколэктомия.

На втором этапе комплексного лечения пациентам второй группы проводилась системная ХТ по следующим режимам: XELOX – в 12 (33,3 %) случаях, FOLFOX-6 – в 10 (27,8 %) случаях, XELIRI – в 2 (5,5 %) случаях, капецитабин в монорежиме – в 3 (8,3 %) случаях, Мейо – в 5 (13,9 %) случаях, FOLFIRI – 3 (8,3 %) случаях, иринотекан в монорежиме – в 1 (2,8 %) случае.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате объективной оценки эффективности проведенного лечения на основании комплексного обследования выявлено, что в группе одномоментного хирургического лечения больных ответ достигнут в 19 (54,3 %) случаях, прогрессирование диагностировано в 16 (45,7 %) случаях. Медиана безрецидивной выживаемости составила $17,8 \pm 6,3$ мес.

В группе удаления первичной опухоли ответ получен в 3 (8,3 %) случаях, стабилизация достигнута в 14 (38,9 %) случаях, в 19 (52,8 %) случаях выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Медиана безрецидивной выживаемости составила $9,2 \pm 3,2$ мес.

Годичная, двух- и трехлетняя выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опу-

холи и олигOMETастазов и в группе удаления первичной опухоли составила 97,1, 88,6, 77,1 и 100, 80,5, 72,2 % соответственно.

Общая выживаемость в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигOMETастазов составила $63 \pm 3,9$ мес., в группе удаления первичной опухоли – $58 \pm 3,8$ мес., $p > 0,05$ (рис. 1).

Высокий РЭА, наличие стадии (в момент диагностирования) IIIC, и группа (одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии или удаление первичной опухоли + ХТ) были независимыми предикторами, влияющими на выживаемость в модели Кокса (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в современной онкологии, основным методом лечения больных с олигOMETастазами КРР по-прежнему остается хирургический. Наиболее благоприятным вариантом при синхронных метастазах является симультанная операция, т.е. одномоментное удаление первичного очага и олигOMETастазов. Патютко Ю. И. и соавт. провели исследование, в котором сравнили результаты одномоментного удаления первичной опухоли и олигOMETастазов, и последовательных удалений. 3- и 5-летняя выживаемость при симультанной операции составила 48 и 35 %, при поэтапных операциях – 55 и 38 % [28].

При локализации олигOMETастазов в легких в выборе хирургической тактики предпочтение отдается симультанному вмешательству [29].

Системное лечение пациентов с олигOMETастазами КРР включает в себя химиотерапию на основе фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, а также лечение таргетными препаратами. В качестве 1 линии при нерезектабельном метастатическом КРР используют комбинированные схемы на основе фторурацила с оксалиплатином (FOLFOX, XELOX, FLOX) или иринотеканом (FOLFIRI, XELIRI) [30], а также тройную комбинацию оксалиплатина, фторпиримидинов, кальция фолината и иринотекана (FOLFOXIRI).

В представленном клиническом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности проводимого лечения больных КРР с олигOMETастазами в зависимости от варианта комплексного подхода. Полученные результаты оказались разнонаправленными – ответ на лечение и прогрессирование получены в 54,3 и 45,7 % случаях в группе одномоментного

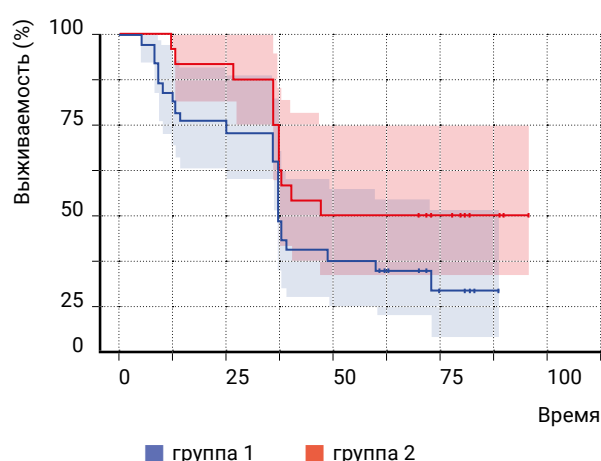


Рис. 1. Общая выживаемость больных обеих групп (1 – группа одномоментного хирургического удаления первичного очага и олигOMETастазов, 2 – группа хирургического удаления первичного очага с последующей химиотерапией)

удаления первичной опухоли и олигOMETASTAZOV против 47,2 и 52,8 % случаев в группе удаления первичной опухоли без олигOMETASTAZOV соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости оказалась короче в группе удаления первичной опухоли без метастазов (табл. 2). Общая годовичная выживаемость больных достигнута 100 % в группе удаления первичной опухоли без метастазов в сравнении с 97,1 % в группе одномоментного хирургического лечения. Такой результат сопряжен с высоким риском летальности в течение первого года на фоне послеоперационных осложнений при выполнении обширных оперативных вмешательств в группе одномоментного удаления первичной опухоли и олигOMETASTAZOV.

Показатель 3-летней выживаемости выше в группе одномоментного хирургического лечения – 77,1 против 72,2 % в группе хирургического удаления первичной опухоли.

Таким образом, при выборе лечения пациентов с олигOMETASTATическим поражением КРР важно правильно оценить все риски осложнений и принять единственный вариант лечения для конкретного пациента, с участием онкологов, хирургов, радиологов и химиотерапевтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы в лечении больных с олигOMETASTAZAMI КРР произошли значительные изменения. Следует отметить, что окончательная тактика ведения данных больных не определена и сегодня. Выбор тактики лечения зависит прежде всего от локализации и распространенности опухолевого процесса, количества метастазов и пораженных ими органов, в связи с чем подход к лечению пациентов с олигOMETASTAZAMI КРР должен быть индивидуальным. Удаление олигOMETASTAZOV ассоциировано с некоторым увеличением общей выживаемости, хотя разница не достигала статистической значимости. Высокий РЭА, наличие стадии (в момент диагностирования) IIIC и группа (одномоментное удаление первичной опухоли и метастатических очагов с последующим проведением химиотерапии или удаление первичной опухоли + ХТ) были независимыми предикторами, влияющими на выживаемость в модели Кокса. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением размера выборки.

Таблица 2. Факторы, влияющие на выживаемость пациентов (модель регрессии Кокса)

Предикторы	Кэфф.	ДИ	P
Группа (осн., контр.)	2,49	1,02 – 6,06	0,045
Макс. диам. метастаза	1,24	1,01 – 1,51	0,040
Сумма диаметров метастазов	1,03	0,96 – 1,11	0,417
Возраст	0,98	0,94 – 1,02	0,388
Стадия IIA	1,88	0,18 – 19,11	0,595
Стадия IIB	0,00	0,00 – Inf	0,998
Стадия IIIB	0,30	0,02 – 4,10	0,364
Стадия IIIC	13,81	1,13 – 168,96	0,040
Стадия IIIA	4,54	0,18 – 115,29	0,359
Стадия IIIB	0,30	0,01 – 6,84	0,450
Стадия IIB	16,64	0,83 – 332,56	0,066
Стадия IV	1,55	0,16 – 15,16	0,708
Стадия IVa	0,00	0,00 – Inf	0,998
Высокий АФА	0,89	0,10 – 7,78	0,917
Высокий РЭА	2,75	1,13 – 6,67	0,025
Высокий Ca19-9	1,27	0,41 – 3,93	0,679
Наблюдений		71	
R ² Nagelkerke		0,493	

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 236 с.
3. Acciuffi S, Meyer F, Bauschke A, Croner R, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. Solitary colorectal liver metastasis: overview of treatment strategies and role of prognostic factors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Mar;148(3):657–665. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03880-4>
4. Al Battal M, Kanaan C, Labaied N, Breuskin I, Leboulleux S, Soufan R, et al. Colon Cancer Metastasis Within a NIFTP: A Case Report and Review of the Literature. *Head Neck Pathol*. 2020 Sep;14(3):833–836. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01089-z>
5. Miura T, Mitsunori Y, Takeuchi M, Wada Y, Ishihara S, Nakajima Y, et al. A Case of Synchronous Solitary Splenic Metastasis of Sigmoid Colon Cancer Treated with Laparoscopic Resection. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022 Apr;49(4):441–443.
6. Gkikas A, Kakos C, Lampridis S, Godolphin PJ, Patrini D. Preoperative prognostic factors for 5-year survival following pulmonary metastasectomy from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023 Mar 1;63(3):ezad059. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad059>
7. Xu J, He Y, Cai Y, Huang Y, He Y. Isolated splenic metastases from rectal carcinoma 5 years after surgery: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 13;102(2):e32493. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032493>
8. Chen L, Wang D, Mao W, Huang X, He C. A Case of Long-term Survival after Curative Resection for Synchronous Solitary Adrenal Metastasis from Rectal Cancer. *Pak J Med Sci*. 2014 Jan;30(1):216–219. <https://doi.org/10.12669/pjms.301.4341>
9. Van der Geest LGM, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MAG, de Wilt JHW. Nationwidetrends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015 Jun;32(5):457–465. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>
10. Steele G. Natural History Studies and the Evolution of Regional Treatment Modalities for Patients With Isolated Liver Metastases From Primary Colon and Rectum Carcinoma. *Cancer Control*. 1996 Jan;3(1):34–41. <https://doi.org/10.1177/107327489600300104>
11. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020 Jul;148:157–166. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003>
12. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
13. Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;53:105–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055>
14. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum*. 2011 Aug;54(8):930–938. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31821cced0>
15. Seo GJ, Park JW, Yoo SB, Kim SY, Choi HS, Chang HJ, et al. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2010 Jul 1;102(1):94–99. <https://doi.org/10.1002/jso.21577>
16. Zeyara A, Torén W, Søreide K, Andersson R. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of completion rates and effects on survival. *Scand J Surg*. 2022;111(1):14574969211030131. <https://doi.org/10.1177/14574969211030131>
17. Wang SH, Song L, Tang JY, Sun WP, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 19;27(1):297. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00937-z>
18. Hopt UT, Drognitz O, Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir*. 2009 Sep;134(5):425–429. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1224612>
19. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):872–878. <https://doi.org/10.1002/bjs.5346>

20. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30(4):603–616. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.06.003>
21. Folprecht G, Martinelli E, Mazard T, Modest DP, Tsuji A, Esser R, et al. Triplet chemotherapy in combination with anti-EGFR agents for the treatment of metastatic colorectal cancer: Current evidence, advances, and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2022 Jan;102:102301. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102301>
22. Symonds LK, Cohen SA. Use of perioperative chemotherapy in colorectal cancer metastatic to the liver. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Oct;7(5):301–311. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz035>
23. Стукалова О. Ю., Поликарпов А. А., Ищенко Р. В. Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. Обзор. *Хирургическая практика*. 2021;(3):61–68. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-3-61-68>, EDN: UIXOVJ
24. Karanikolas P, Beecroft JR, Cosby R, David E, Kalyvas M, Kennedy E, et al. Regional Therapies for Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Colorectal Cancer*. 2021 Mar;20(1):20–28. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.09.008>
25. Yu Q, Zhang L, Fan S, Huang L, Wang X, Xindun C. The significance of transarterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable metachronous colorectal carcinoma with liver metastases. *J Cancer Res Ther*. 2016 Dec;12(Supplement):C205–C211. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.200603>
26. Lin YM, Paolucci I, Brock KK, Odisio BC. Image-Guided Ablation for Colorectal Liver Metastasis: Principles, Current Evidence, and the Path Forward. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 4;13(16):3926. <https://doi.org/10.3390/cancers13163926>
27. Matsui Y, Tomita K, Uka M, Umakoshi N, Kawabata T, Munetomo K, et al. Up-to-date evidence on image-guided thermal ablation for metastatic lung tumors: a review. *Jpn J Radiol*. 2022 Oct;40(10):1024–1034. <https://doi.org/10.1007/s11604-022-01302-0>
28. Патютко Ю. И., Чучуев Е. С., Подлужный Д. В., Поляков А. Н., Агафонова М. Г. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Онкологическая колопроктология*. 2011;2:13–19.
29. Рябов А. Б., Пикин О. В., Колбанов К. И., Глушко В. А., Вурсол Д. А., Александров О. А. Современные подходы к лечению больных с метастазами колоректального рака в легких. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018;7(6):52–59. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018705152>, EDN: YVRHLN
30. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg*. 2015 Sep;262(3):476–485. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001427>

Информация об авторах:

Калмыкова Эльмира Олеговна ✉ – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5842-1250>

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., директор, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация; профессор кафедры хирургических болезней, Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>, SPIN: 9021-7370, AuthorID: 1045336

Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог, онколог, Медицинский центр «АЛЛОРО», г. Фрязино, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3748-4750>, SPIN: 4109-2387, AuthorID: 934990

Филимонов Дмитрий Алексеевич – д.м.н., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Донецк, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>, SPIN: 1491-8262, AuthorID: 786590, Scopus Author ID: 58385159700

Вклад авторов:

Калмыкова Э. О. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста;
Ищенко Р. В. – научное руководство, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи;
Стукалова О. Ю. – концепция и дизайн исследования, редактирование;
Филимонов Д. А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, доработка текста.