

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623633>

Подход «liver-first» в хирургическом лечении пациентов с синхронными билобарными метастазами колоректального рака в печени: результаты одноцентрового исследования

М.Ю. Мещерякова, В.С. Трифанов, М.А. Черниченко, Р.И. Мошуров

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На момент первичного выявления колоректального рака после дообследования синхронное метастатическое поражение печени определяется у 20–25% больных. Подход, при котором первым этапом выполняется резекция печени, в англоязычной литературе носит название «liver-first approach». Рациональность данного подхода обосновывается эрадикацией наиболее прогностически значимого опухолевого очага, соответствующего печёночному метастазу, с возможностью последующего лечения первичной колоректальной опухоли.

Цель — оценить непосредственные и отдалённые результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком при использовании подхода, ориентированного на хирургическое лечение синхронных метастатических очагов в печени первым этапом.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в дизайне одноцентрового обсервационного проспективного когортного исследования в период с февраля 2017 по июнь 2023 года на базе абдоминального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии. В исследование было включено 70 больных (37 мужчин и 33 женщины).

Результаты. План лечения, согласно ранее утверждённому протоколу, был выполнен у 25 больных из 70, что составило 35,7%. Средняя продолжительность первого этапа оперативного вмешательства составила 235 минут (от 125 до 328 минут), средний объём кровопотери — 450 мл (от 100 мл до 1300 мл). Среднее время пребывания в стационаре составило 17 койко-дней (от 12 до 21 койко-дня). Уровень 30-дневной летальности составил 12,8% (5 из 39). Общая выживаемость в сроки 1 года и 3 лет после окончания второго этапа хирургического лечения составила 78% и 52% соответственно. При этом 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 25%, а 3-летняя — 11%.

Заключение. В редких клинических ситуациях, когда синхронное билобарное метастатическое поражение печени сочетается с бессимптомной опухолью, наилучшим выбором будет следование протоколу liver-first. Однако следует помнить, что не каждый больной при IV стадии онкологического процесса — ввиду особенностей своего соматического статуса и высокого риска прогрессирования заболевания — может быть кандидатом для комбинированного двухэтапного лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак; синхронные метастазы; «liver-first».

Как цитировать:

Мещерякова М.Ю., Трифанов В.С., Черниченко М.А., Мошуров Р.И. Подход «liver-first» в хирургическом лечении пациентов с синхронными билобарными метастазами колоректального рака в печени: результаты одноцентрового исследования // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 28, № 4. С. 159–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623633>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623633>

Liver-first approach in surgical treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases: results of a single-center study

Milana Yu. Mesheryakova, Vladimir S. Trifanov, Maria A. Chernichenko, Ruslan I. Moshurov

National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: At the time of initial colorectal cancer diagnosis, synchronous metastases are found in 20–25% of patients. The medical approach, in which liver resection is performed as the first stage of treatment is called liver-first. The rationality of this approach is justified by elimination of the most prognostically significant tumor foci, which are hepatic metastases, with subsequent treatment of primary colorectal tumor.

AIM: To evaluate the immediate and long-term treatment results in patients with metastatic colorectal cancer, focused on surgical removal of synchronous liver metastatic foci as the first stage of treatment.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, observational, prospective cohort study was carried out from February 2017 to June 2023 in the abdominal surgical department of the P.A. Herzen Moscow State Medical Institute — a branch of the National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia).

RESULTS: The study included 70 patients (37 men and 33 women). The treatment plan, according to the previously approved protocol, was carried out in 25 patients out of 70 (35.7%). Mean duration of the first stage was 235 min (125–328 min), mean blood loss volume 450 ml (100 ml–1300 ml). Mean hospitalization length was 17 bed days (12–21). The 30-day mortality rate was 12.8% (5 out of 39 patients). Overall, 1-year and 3-year survival rate after second stage of the treatment was 78% and 52%, respectively. At the same time, 1-year progression-free survival rate was 25%, and 3-year survival rate was 11%.

CONCLUSION: In rare clinical situations, when synchronous bilobar liver metastases are accompanied by an asymptomatic primary tumor, the best choice is to follow the liver-first protocol. However, it should be noted that not every patient at stage IV colorectal cancer can be a candidate for combined two-stage treatment, which is determined by somatic status and high risk of disease progression.

Keywords: colorectal cancer; synchronous metastases; liver-first.

To cite this article:

Mesheryakova MYu, Trifanov VS, Chernichenko MA, Moshurov RA. Liver-first approach in surgical treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases: results of a single-center study. *Russian Journal of Oncology*. 2023;28(4):159–169. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco623633>

АКТУАЛЬНОСТЬ

На протяжении последних нескольких лет сохраняется тенденция значимого прироста количества впервые выявленных случаев заболеваемости колоректальным раком у лиц женского и мужского пола. Кроме того, из года в год увеличивается смертность от данного заболевания [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) от 2020 года, на колоректальный рак отводится третье место в структуре заболеваемости и второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований во всём мире [2]. На момент выявления первичной опухоли и постановки диагноза после дообследования синхронное метастатическое поражение печени определяется у 20–25% больных, что является одним из основных факторов, определяющих прогноз [3].

В отличие от подходов к лечению большинства онкологических заболеваний на момент генерализации процесса, для метастатического колоректального рака с поражением печени доказанным фактом является улучшение прогноза и продолжительности жизни больных при хирургическом лечении в комбинации с системной лекарственной или химиолучевой терапией. Однако такая тактика лечения возможна не всегда и требует тщательного обсуждения на дооперационном этапе в рамках междисциплинарного онкологического консилиума. Кроме того, при согласовании хирургического лечения необходимо учитывать, в какой именно последовательности будут выполняться этапы удаления первичного и метастатического опухолевых очагов. Так, классическим подходом считается одномоментная резекция поражённых сегментов печени с выполнением объёма оперативного вмешательства на толстой или прямой кишке. В иных случаях хирургическое лечение печёночных метастазов проводят вторым этапом после курсов химиотерапии.

Подход, при котором первым этапом выполняется резекция печени, в англоязычной литературе носит название «liver-first approach» или «reverse strategy» и впервые упоминается в 2006 году G. Mentha и соавт. [4]. Рациональность данного подхода обосновывается эрадикацией наиболее прогностически значимого опухолевого очага, соответствующего печёночному метастазу, с возможностью последующего лечения первичной колоректальной опухоли. Таким образом достигается системный контроль над заболеванием, появляется возможность отбора пациентов, чувствительных к химиотерапии, становится возможна оптимизация плана лечения для последующего радикального удаления печёночных метастазов в случае, когда на первом этапе это невозможно [5]. Кандидатами для «liver-first approach» являются больные с бессимптомными колоректальными опухолями или больные, которым предварительно были установлены стенты для разрешения явлений хронической кишечной непроходимости, с наличием резектабельных

или нерезектабельных метастазов в печени [6]. Данный подход особенно оправдывает себя при наличии у больного местнораспространённой опухоли прямой кишки, требующей предварительного курса химиолучевой терапии, что сдвигает временной интервал для начала хирургического лечения [4]. Однако, несмотря на все условные преимущества, «liver-first approach» не продемонстрировал улучшения результатов лечения больных в сравнении с альтернативными подходами [7]. При этом нельзя отрицать вклада в получение негативных результатов неадекватной селекции пациентов и ретроспективного характера исследований, проведённых в одном-двух медицинских центрах. Таким образом, доказательная база для подхода liver-first отсутствует, и возможность его применения требует обсуждения в каждом конкретном случае единой мультидисциплинарной командой экспертов.

В 2021 году были опубликованы результаты единственного проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования (METASYNC), в котором сравнивались результаты хирургического лечения больных с колоректальным раком и синхронным метастатическим поражением печени при симультанном подходе и, соответственно, при удалении колоректальной опухоли первым этапом (colorectal-first approach). За десятилетний период в исследование было включено около 100 пациентов из 10 клинических центров. Критерием включения в данное исследование являлось наличие резектабельных синхронных печёночных метастазов, а первичной конечной точкой — количество послеоперационных осложнений. По последнему показателю, а также в отношении медианы общей выживаемости (5,9 года против 3,9 года, $p=0,07$) авторам не удалось обнаружить значимых различий между двумя сравниваемыми подходами [8]. Результаты данного исследования коррелируют с результатами, полученными по окончании проведения проспективного обсервационного исследования CoSMIC A.K. Chan и соавт., а также некоторых других более ранних ретроспективных исследовательских работ [5, 9, 10]. При этом, исходя из немногочисленных данных одноцентровых ретроспективных исследований, симультанный подход отличает именно высокая частота развития послеоперационных осложнений и смертности [11]. В отсутствие значимых преимуществ в отношении частоты развития послеоперационных осложнений и летальности выполнение одновременного оперативного вмешательства на толстой или прямой кишке и печени экономически выгодно за счёт меньшего количества койко-дней, проведённых в стационаре, и отсутствия необходимости повторной госпитализации для второго этапа хирургического лечения, что также находит отражение в улучшении качества жизни больных [12]. На настоящий момент не вызывает сомнений, что симультанные операции оправданы при наличии резектабельной метастатической опухоли в печени. По мнению EGOSLIM (Expert Group on Oncosurgery Management of Liver Metastases), во всех

случаях, когда единовременное оперативное вмешательство не сопряжено с увеличением операционного риска, следует выбирать симультанный подход [13].

Главным аргументом против внедрения в клиническую практику двухэтапных оперативных вмешательств выступают статистические данные, согласно которым только двум третям больных с синхронными колоректальными метастазами в печени выполняется весь план лечения [14]. Однако сторонники colorectal-first approach считают, что удаление первичной опухоли позволяет избежать таких осложнений, как развитие острой кишечной непроходимости, перфорация кишки и перитонит, а характер ответа вторичных очагов в печени на проводимое лекарственное противоопухолевое лечение позволяет выделить группу больных, не чувствительных к химиотерапии, которым ввиду прогрессирования заболевания выполнение резекционных вмешательств на печени нецелесообразно и не сопряжено с улучшением продолжительности жизни [5]. При этом следует помнить, что прогрессирование заболевания часто наблюдается в случаях, когда проведение адъювантной химиотерапии вынужденно откладывается по причине развития тяжёлых послеоперационных осложнений, что является одним из главных недостатков colorectal-first approach. Кроме того, по некоторым данным, сам факт удаления первичной опухоли — стимулирующий фактор для инициации метастатического процесса [15].

Таким образом, в хирургическом лечении пациентов с колоректальным раком и наличием синхронных метастазов в печени выделяют три подхода (simultaneous, colorectal-first, «liver-first»), каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Вопрос выбора наиболее рационального из них остаётся противоречивым ввиду отсутствия убедительной доказательной базы [16].

Цель — оценить непосредственные и отдалённые результаты лечения больных с метастатическим колоректальным раком при использовании подхода, ориентированного на хирургическое лечение синхронных метастатических очагов в печени первым этапом («liver-first approach»), и сравнить полученные результаты с международными данными.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в дизайне одноцентрового обсервационного проспективного когортного исследования в период с февраля 2017 по июнь 2023 года на базе абдоминального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование было включено 70 больных (37 мужчин и 33 женщины) с установленным диагнозом «рак

сигмовидной кишки и ректосигмоидного соединения» (38 пациентов, 54,3%) и «рак ободочной кишки» (32 пациента 45,1%). Средний возраст больных составил 62,5 года (с вариацией от 49 до 68 лет).

Критерии включения в исследование:

- впервые выявленный колоректальный рак с синхронным билобарным метастатическим поражением печени;
- наличие бессимптомной резектабельной первичной опухоли (в том числе без эпизодов кровотечения, перфорации, острой кишечной непроходимости);
- наличие резектабельных или погранично-резектабельных печёночных метастазов;
- отсутствие внепечёночных отдалённых метастазов;
- отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний к хирургическому лечению;
- удовлетворительный соматический статус (баллы по шкале Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG — 0–1).

Стратификация больных по метастатической нагрузке в печени:

- пациенты с наличием до трёх метастатических очагов размерами от 1 до 3 см в диаметре ($n=15$);
- пациенты с наличием до трёх метастатических очагов, размер одного из которых более 3 см в диаметре ($n=27$);
- пациенты с наличием более трёх метастатических очагов размерами от 1 до 3 см в диаметре ($n=10$);
- пациенты с наличием более трёх метастатических очагов, размер одного из которых более 3 см в диаметре ($n=18$).

У пациентов, включённых в исследование, наблюдался следующий характер коморбидной патологии:

- сердечно-сосудистые заболевания:
 - гипертоническая болезнь ($n=64$);
 - нарушение ритма сердца ($n=17$);
 - пролапс митрального клапана ($n=1$);
 - хроническая ишемическая болезнь сердца ($n=7$);
 - хроническая сердечная недостаточность ($n=15$);
- болезни вен:
 - варикозное расширение вен нижних конечностей ($n=32$);
 - хроническая венозная недостаточность ($n=32$);
- болезни дыхательной системы:
 - хроническая обструктивная болезнь лёгких ($n=4$);
 - хронический бронхит ($n=16$);
- хроническая болезнь почек ($n=22$);
- заболевания эндокринной системы:
 - сахарный диабет 2-го типа ($n=11$);
 - хронический аутоиммунный тиреоидит ($n=2$);
 - инциденталомы надпочечника ($n=7$);
 - ожирение ($n=25$);
 - гиперлипидемия ($n=33$).

Больным с обширным метастатическим поражением печени при пограничной резектабельности очагов проводилась предоперационная химиотерапия в режиме

FOLFOX в течение 12 недель с последующим выполнением контрольной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием после каждого 3–4-го цикла. К хирургическому лечению приступали спустя 4–5 недель от окончания крайнего цикла химиотерапии.

Ответ опухоли на лечение оценивался на основании системы RECIST 1.1. В случаях, когда планировалось выполнение гемигепатэктомии или расширенной гемигепатэктомии, всем больным предварительно проводилась оценка функционального резерва потенциального печёночного ремнанта методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией. Отсутствие прогрессирования заболевания, объём потенциального печёночного ремнанта более 25% от объёма печени, отсутствие осложнений

со стороны первичной опухоли (острая кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение) являлись показаниями для направления пациента на первый этап хирургического лечения. После выполнения оперативного вмешательства на печени больные проходили курсы периоперационной химиотерапии в течение 12 недель с последующим выполнением контрольной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием и оценкой ответа на лечение на основании системы RECIST 1.1. При отсутствии противопоказаний пациента госпитализировали в хирургический стационар для проведения оперативного лечения первичной колоректальной опухоли. Дизайн подхода «liver-first» при хирургическом лечении пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени представлен на рис. 1.

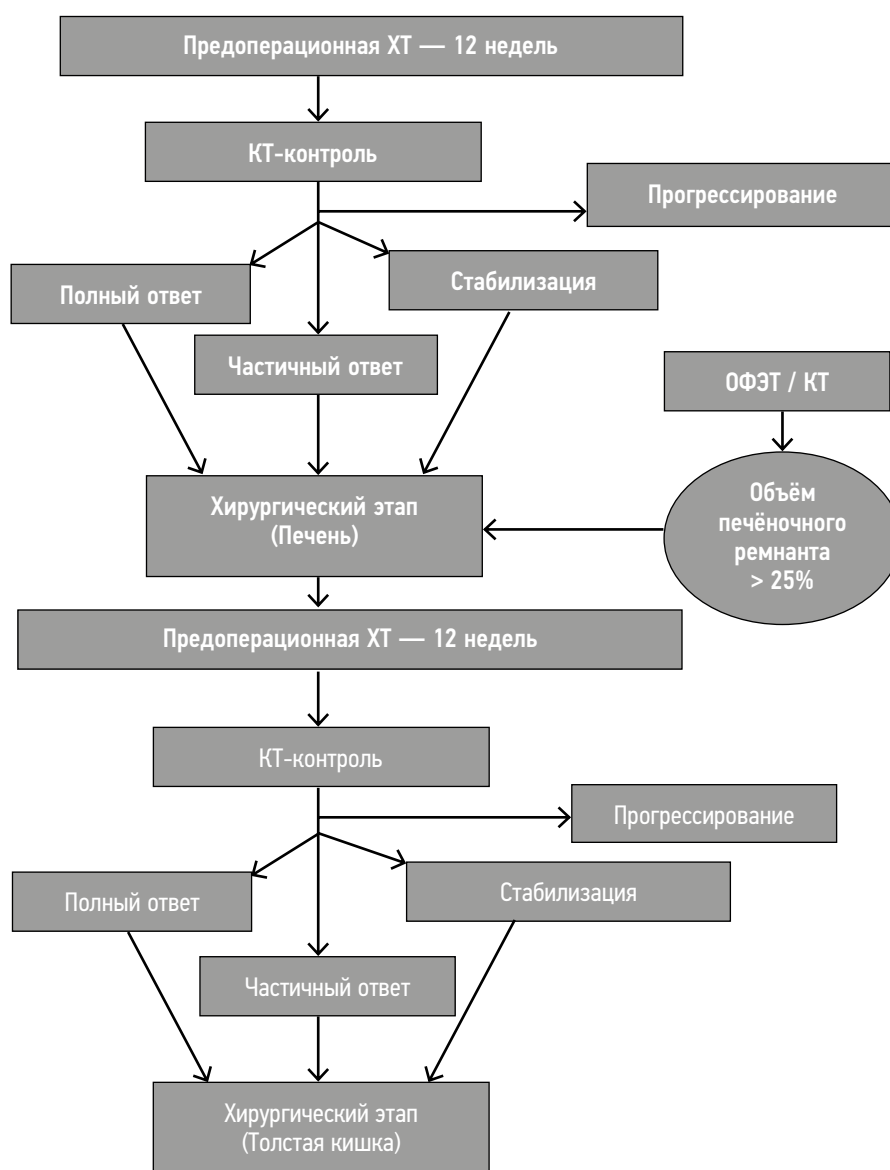


Рис. 1. Дизайн подхода «liver-first» при хирургическом лечении пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени. ХТ — химиотерапия, КТ — компьютерная томография, ОФЭТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.
Fig. 1. The design of the “liver-first” approach in the surgical treatment of patients with synchronous metastases of colorectal cancer in the liver. ХТ — chemotherapy, КТ — computed tomography, ОФЭТ/КТ — single photon emission computed tomography.

В исследовании оценивались непосредственные и отдалённые результаты лечения больных (общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в сроки от 1 года и 3 лет после окончания второго этапа хирургического лечения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для реализации исследования было отобрано 70 пациентов с синхронным метастатическим поражением печени и локализацией первичной опухоли в толстой кишке. План лечения, согласно ранее утверждённому протоколу, был выполнен у 25 больных, что составило 35,7%.

У всех больных, включённых в исследование, метастатические очаги исходно были описаны как условно резектабельные. Периоперационная химиотерапия, согласно протоколу, проводилась в режиме FOLFOX. На дооперационном этапе из исследования выбыло 13 пациентов (18,6%) по причине летального исхода ввиду декомпенсации сопутствующей сердечно-сосудистой и другой патологии ($n=5$), развития выраженных осложнений противоопухолевого лечения ($n=6$) и отказа от дальнейшего участия в исследовании ($n=2$).

Эффект от проводимого лекарственного противоопухолевого лечения оценивался на основании системы RECIST 1.1. Так, из 57 оставшихся пациентов стабилизация процесса была зарегистрирована у 50,9% ($n=29$), частичный ответ — у 17,5% ($n=10$); в остальных 31,6% ($n=18$) случаях наблюдалось прогрессирование заболевания.

Таким образом, из изначального количества пациентов ($n=70$) только у 39 (55,7%) больных стало возможным планирование этапа хирургического лечения на печени. При оценке функционального резерва потенциального печёночного ремнанта во всех случаях результат был удовлетворительным, при этом его объём в среднем составлял более 31% (26–71%) от всей печени. Так, 39 пациентам, кому было запланировано хирургическое лечение, провели следующие операции:

- в 10,3% ($n=4$) случаев — атипичные резекции трёх и более поражённых сегментов печени;
- в 43,6% ($n=17$) случаев — атипичные резекции в комбинации с сегментэктомиями двух и более поражённых сегментов печени;
- в 20,5% ($n=8$) случаев — сегментэктомии двух и более поражённых сегментов обеих долей печени;
- в 25,6% ($n=10$) случаев — гемигепатэктомии, в том числе 3 правосторонних и 7 левосторонних.

После выполнения первого этапа хирургического лечения были оценены непосредственные результаты. Так, средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 235 минут (125–328 минут), средний объём кровопотери — 450 мл (100–1300 мл). В раннем послеоперационном периоде наблюдались такие осложнения, как острое внутрибрюшное кровотечение ($n=3$), острая пострезекционная печёночная недостаточность ($n=1$),

желчный свищ с развитием желчного перитонита ($n=1$), тромбоз вен нижних конечностей ($n=2$), инфаркт миокарда и острая сердечно-сосудистая недостаточность ($n=3$), госпитальная пневмония ($n=2$). В 5 случаях данные осложнения раннего послеоперационного периода привели к летальному исходу. Среднее время пребывания в стационаре составило 17 койко-дней (от 12 до 21 койко-дня). Таким образом, 34 пациента были выписаны из хирургического стационара в удовлетворительном состоянии для реабилитации и подготовки к следующим этапам лечения. Уровень 30-дневной летальности составил 12,8% ($n=5$).

По окончании первого этапа хирургического лечения курсы периоперационной химиотерапии были продолжены в среднем через 42 дня (от 29 до 48 дней). При этом весь план лекарственного лечения был выполнен у 30 больных: в 4 случаях ввиду декомпенсации сопутствующей патологии на фоне лекарственного лечения оно было прекращено.

Перед проведением второго этапа хирургического лечения была выполнена контрольная компьютерная томография с внутривенным контрастированием, результаты периоперационной химиотерапии также были оценены на основании системы RECIST 1.1. Так, у 25 больных была достигнута стабилизация процесса, однако в остальных 5 случаях было выявлено прогрессирование заболевания.

Таким образом, на втором этапе хирургического лечения 25 пациентам были выполнены оперативные вмешательства в объёмах, соответствующих локализации первичной опухоли и степени её местного распространения: резекция сигмовидной кишки ($n=11$), правосторонняя ($n=9$) и левосторонняя ($n=5$) гемиколэктомии. При этом в 100% случаев была подтверждена радикальность (R0) проведённого лечения. Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии в среднем на 11-е сутки (от 7 до 15 суток). Тяжёлых осложнений послеоперационного периода в данной когорте больных выявлено не было. 30-дневная летальность с момента выполнения оперативного вмешательства составила 0%.

Кроме того, были оценены отдалённые результаты лечения 25 больных, у которых был полностью реализован исследовательский протокол. Так, общая выживаемость в сроки 1 года и 3 лет после окончания второго этапа хирургического лечения составила 78% и 52% соответственно. При этом 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 25%, а 3-летняя — 11%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подход, ориентированный, в первую очередь, на хирургическое лечение метастатического поражения печени, исходно был оптимизирован для когорты пациентов с местнораспространённым раком прямой кишки и синхронными множественными колоректальными метастазами в печени (около 25% больных), но с течением

времени стал рассматриваться как альтернативный метод для всех больных с метастатическим колоректальным раком. По данным некоторых исследователей, подход liver-first успешно применяется у 20–40% больных [17–19]. Так, в Швеции 59% случаев рака прямой кишки и 40% случаев рака толстой кишки с резектабельными синхронными печёночными метастазами в период с 2008 по 2015 год были пролечены согласно данной методике [17]. Во Франции, по данным мультицентрового исследования, проводившегося в то же время, использование подхода liver-first возросло с 7% до 13% по состоянию на 2018 год [18]. В свою очередь, в Великобритании данный показатель возрос с 10% до 15% за период с 2010 по 2015 год [19].

Фактически в разных странах внедрение подхода, ориентированного, в первую очередь, на хирургическое лечение синхронных колоректальных метастазов в печени, происходит неоднородно, с различными темпами. В том числе и по этой причине оценить результаты лечения достаточно сложно: большинство научных публикаций представляют ретроспективный опыт одного или нескольких центров, выборки больных редко превышают 100 человек. В этой связи наиболее интересной представляется работа F. Giuliani и соавт., в которой были проанализированы результаты лечения 7360 пациентов, включённых в единый регистр LiverMetSurvey в период с 2000 по 2017 год. При этом по методике liver-first было пролечено 552 пациента, что на настоящий момент является наибольшим количеством изученных случаев в мире. Симультанные операции были выполнены у 2393 больных, подход colorectal-first применён в 4415 случаях. Так, в группе больных, пролеченных по методике liver-first, большинство характеризовалось наличием злокачественной опухоли в прямой кишке (58,0% против 31,2%) и высокой метастатической нагрузкой в печени (наличие более 3 метастатических очагов: 34,8% против 24,0%; размер более 50 мм: 35,6% против 22,8%; $p=0,001$). Однако F. Giuliani и соавт. получили ожидаемые результаты: выживаемость пациентов из трёх сравниваемых групп, в том числе с солитарным и множественным монолобарным поражением печени, не имела статистически значимых различий, тогда как выполнение хирургического лечения метастазов в печени первым этапом при множественном биллобарном характере поражения являлось независимым позитивным прогностическим фактором: 3-летняя выживаемость больных 65,9% против 60,4% при подходе colorectal-first ($p=0,03$) и 54,4% при симультанных операциях ($p=0,001$) [7]. Данные результаты коррелируют с более ранними в работах [19, 20]. Таким образом, авторы заключили, что выбор методики лечения должен быть основан на характере метастатического поражения печени, а подход liver-first — стать золотым стандартом для пациентов с синхронными множественными биллобарными метастазами колоректального рака в печени [7].

Основываясь, в первую очередь, на актуальных международных данных, для реализации настоящего

исследования с целью получения достоверных сведений была отобрана одна когорта больных с биллобарным метастатическим поражением печени и локализацией первичной опухоли в толстой кишке. Положение о том, что подход liver-first наиболее эффективен у больных с множественным синхронным метастатическим поражением печени (по сравнению с одноэтапными вмешательствами), не требует дополнительных доказательств. Основной целью исследования являлась оценка непосредственных и отдалённых результатов лечения однородной когорты больных в реалиях одного крупного медицинского центра в Российской Федерации. Стоит сказать, что больные с биллобарным поражением печени условно резектабельными метастатическими очагами с отсутствием вторичного поражения других органов (в первую очередь, лёгких) представляют собой довольно ограниченный контингент пациентов.

Важное условие для включения больных в исследования по протоколу liver-first — наличие бессимптомной первичной опухоли, что довольно редко встречается при первично генерализованных колоректальных новообразованиях. Данные обстоятельства обосновывают значительные трудности как для проведения подобных исследований на большой выборке, так и для использования данного подхода в клинической практике, что демонстрируют и наши результаты. Так, за 6 лет исследовательской работы только у 25 пациентов из 70 был полностью реализован весь лечебный протокол, что составило 35,7%. Наиболее частой причиной исключения больного из исследования являлся факт прогрессирования заболевания (32,9%, $n=23$), подтверждённый при контрольной компьютерной томографии перед каждым из этапов хирургического лечения. Однако, например, в исследовании E. Herrero Fonollosa и соавт., опубликованном в мае 2023 года, из 88 пациентов весь план лечения был выполнен в 85,2% случаев ($n=75$). Авторы также указывают, что прогрессирование заболевания в процессе периперационной химиотерапии в абсолютном большинстве случаев выступало как основание для снятия пациента со следующего этапа хирургического лечения [11]. К аналогичному выводу пришли и отечественные авторы, проводившие ретроспективное исследование на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации [21]. В последнее было включено 17 человек с установленным диагнозом «рак прямой кишки», из них только у 15 был реализован весь план лечения (88,2%). По результатам метаанализа A. Zeyara и соавт., данный показатель составляет 79% (20–100%) [22].

Одним из главных преимуществ подхода liver-first является повышение эффективности от периперационной химиотерапии: хирургическое лечение выполняется в срок на момент максимального опухолевого

ответа на лекарственное лечение. Ввиду меньшего количества осложнений, развивающихся после обширных резекций печени при двухэтапных вмешательствах, сроки начала проведения адъювантной химиотерапии не сдвигаются, что также благоприятно влияет на прогноз. Однако в настоящем исследовании обращает на себя внимание уровень летальности больных в процессе получения химиотерапии (9 пациентов) ввиду декомпенсации сопутствующей патологии, в том числе сердечно-сосудистой, что указывает на исключительную важность отбора больных с учётом их соматического статуса.

Высокий уровень метастатической нагрузки и характер резекционных вмешательств на печени определяют большое количество осложнений раннего послеоперационного периода (12 из 39 пациентов, 30,8%), что коррелирует с данными E. Herrero Fonollosa и соавт., где осложнения были зарегистрированы у 42 больных из 75 (56%) [11]. Однако в упоминаемой работе уровень 90-дневной летальности был равен 0%, тогда как в настоящем исследовании уровень 30-дневной летальности после первого этапа хирургического лечения был равен 12,8%, а после второго — 0%. По данным В.А. Алиева и соавт., осложнения встречались в 13,3% случаев (2 пациента из 17), причём послеоперационная летальность зарегистрирована не была [21]. Среднее количество осложнений, согласно метаанализу A. Zeyaga и соавт., составляет около 9% (0–20%) [22].

Частота R0-резекций после оперативных вмешательств была равна 69,2% (27 из 39), что также коррелирует с данными E. Herrero Fonollosa и соавт. (61,3%) и других авторов (50–80%) [11, 23]. По данным метаанализа A. Zeyaga и соавт., среднее количество R0-резекций — 57% (50–92%) [22].

По данным E. Herrero Fonollosa и соавт., 5-летняя общая выживаемость больных не превышает 53% [11]. В нашем исследовании была оценена только 1-летняя и 3-летняя общая выживаемость, и последняя составила 52%. Несмотря на то, что в нашем исследовании не была оценена выживаемость больных, не прошедших все этапы лечения ввиду различных причин, A. Zeyaga и соавт. пришли к выводу, что медиана общей выживаемости больных после liver-first подхода достоверно выше (45 месяцев) по сравнению с теми больными, которые получали только химиотерапию (13 месяцев) [22].

Таким образом, «портрет» пациента-кандидата для использования подхода liver-first включает следующие характеристики:

- впервые выявленный локализованный бессимптомный колоректальный рак (в том числе без эпизодов кровотечения, перфорации, острой кишечной непроходимости в анамнезе);
- наличие резектабельных или погранично-резектабельных печёночных метастазов (оптимально наличие до трёх метастатических очагов размерами до 3 см);

- объём потенциального печёночного ремнанта более 25% от объёма печени;
- отсутствие признаков экстрагепатического распространения метастатической опухоли.

К критериям отбора по соматическому статусу можно отнести оценку общего состояния больного по шкале ECOG (0–1 балл) или по шкале Карновского (70–80 баллов), а также отсутствие декомпенсированной коморбидной патологии. Все пациенты перед планированием оперативного лечения должны быть проконсультированы анестезиологом-реаниматологом и кардиологом с привлечением других профильных специалистов при необходимости для своевременного выявления абсолютных и относительных противопоказаний к хирургическому лечению, а также с целью коррекции плановой терапии по поводу хронической сопутствующей патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у одноэтапных и двухэтапных хирургических подходов к лечению больных с синхронным метастатическим поражением печени при колоректальном раке есть преимущества и недостатки. Количество и размер метастатических очагов в печени, локализация первичной опухоли и степень её местного распространения, наличие или отсутствие клинической симптоматики, характер сопутствующей патологии — комплексная оценка данных клинических факторов необходима для определения рациональной тактики лечения. Так, при симптомах хронической кишечной непроходимости, кровотечения и массивного метастатического поражения печени возможно удаление первичной опухоли толстой кишки первым этапом, а при солитарном характере поражения печени — использование симультанного подхода.

В редких клинических ситуациях, когда синхронное биллобарное метастатическое поражение печени сочетается с бессимптомной опухолью, наилучшим выбором будет следование протоколу liver-first. Однако следует помнить, что не каждый больной при IV стадии онкологического процесса — ввиду особенностей своего соматического статуса и высокого риска прогрессирования заболевания — может быть кандидатом для комбинированного двухэтапного лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: М.Ю. Мещерякова — анализ иностранной и отечественной литературы, сбор и анализ материала, написание текста статьи, подготовка статьи к публикации; В.С. Трифанов — создание концепции и разработка дизайна исследования; М.А. Черниченко — анализ полученных данных, редакция текста статьи; Р.И. Мошуров — сбор и обработка материалов, подготовка статьи к публикации.

ADDITIONAL INFORMATION

funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Троицкий А.А. и др. Методика «liver first» в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020. Т. 9, № 1. С. 45–49. EDN: HZIRQN doi: 10.17116/onkolog2020901145
4. Mentha G., Majno P.E., Andres A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary // *Br J Surg.* 2006. Vol. 93, N 1. P. 872–878. doi: 10.1002/bjs.5346
5. Frühling P., Strömberg C., Isaksson B., et al. A comparison of the simultaneous, liver-first, and colorectal-first strategies for surgical treatment of synchronous colorectal liver metastases at two major liver-surgery institutions in Sweden // *HPB (Oxford).* 2023. Vol. 25, N 1. P. 26–36. doi: 10.1016/j.hpb.2022.09.001
6. Lam V., Laurence J., Pang T., et al. A systematic review of a "liver-first approach" in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases // *HPB (Oxford).* 2014. Vol. 16, N 2. P. 101–108. doi: 10.1111/hpb.12083
7. Giulianti F., Viganò L., De Rose A.M., et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry // *Ann Surg Oncol.* 2021. Vol. 28, N 13. P. 8198–8208. doi: 10.1245/s10434-021-10220-w
8. Boudjema K., Locher C., Sabbagh C., et al. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial // *Ann Surg.* 2021. Vol. 273, N 1. P. 49–56. doi: 10.1097/SLA.0000000000003848
9. Chan A.K.C., Mason J.M., Baltatzis M., et al. Management of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: An Inception Cohort Study (CoSMIC) // *Ann Surg Oncol.* 2022. Vol. 29, N 3. P. 1939–1951. doi: 10.1245/s10434-021-11017-7
10. Abelson J.S., Michelassi F., Sun T., et al. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? // *J Gastrointest Surg.* 2017. Vol. 21, N 6. P. 975–982. doi: 10.1007/s11605-017-3422-1
11. Herrero Fonollosa E., Galofré Recasens M., Zárate Pinedo A., et al. Long-term results of liver-first approach strategy in patients with advanced synchronous liver metastases from colorectal cancer // *Cir Esp.* 2023. Vol. 101, N 5. P. 341–349. doi: 10.1016/j.cireng.2022.06.011
12. Yaqub S., Margonis G.A., Søreide K. Staged or Simultaneous Surgery for Colon or Rectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: Implications for Study Design and Clinical Endpoints // *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15, N 7. P. 2177. doi: 10.3390/cancers15072177
13. Adam R., De Gramont A., Figueras J., et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus // *Oncologist.* 2012. Vol. 17, N 10. P. 1225–1239. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0121
14. Stureson C., Valdimarsson V.T., Blomstrand E., et al. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases — an intention-to-treat analysis // *HPB (Oxford).* 2017. Vol. 19, N 1. P. 52–58. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.005
15. Ghasloo M., Pavlenko D., Verhaeghe M., et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis // *Eur J Surg Oncol.* 2020. Vol. 46, N 7. P. 1203–1213. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.040
16. Gavriilidis P., Katsanos K., Sutcliffe R.P., et al. Simultaneous, Delayed and Liver-First Hepatic Resections for Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *J Clin Med Res.* 2019. Vol. 11, N 8. P. 572–582. doi: 10.14740/jocmr3887
17. Valdimarsson V.T., Syk I., Lindell G., et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden // *HPB.* 2018. Vol. 20, N 5. P. 441–447. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.004
18. Esposito F., Lim C., Sa Cunha A., et al. Primary tumor versus liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: An Association Francaise de Chirurgie (AFC) multicenter-based study with propensity score analysis // *World J Surg.* 2018. Vol. 42, N 12. P. 4046–4053. doi: 10.1007/s00268-018-4711-x
19. Vallance A.E., van der Meulen J., Kuryba A., et al. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: A population-based study of current practice and survival // *Colorectal Dis.* 2018. Vol. 20, N 6. P. 486–495. doi: 10.1111/codi.14019

20. Fenton H.M., Taylor J.C., Lodge J.P.A., et al. Variation in the use of resection for colorectal cancer liver metastases // *Ann Surg.* 2019. Vol. 270, N 1. P. 892–898. doi: 10.1097/SLA.0000000000003534

21. Алиев В.А., Дудаев З.А., Мамедли З.З., и др. Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени // *Тазовая хирургия и онкология.* 2020. Т. 10, № 1. С. 50–55. EDN: ESWWQZ doi: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-50-55

REFERENCES

1. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdruva Rossii; 2022. (In Russ).

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660

3. Sidorov DV, Lozhkin MV, Troitskii AA, et al. The liver-first approach to the management of colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(1):45–49. EDN: HZIRQN doi: 10.17116/onkolog2020901145

4. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006;93(1):872–878. doi: 10.1002/bjs.5346

5. Frühling P, Strömberg C, Isaksson B, et al. A comparison of the simultaneous, liver-first, and colorectal-first strategies for surgical treatment of synchronous colorectal liver metastases at two major liver-surgery institutions in Sweden. *HPB (Oxford).* 2023;25(1):26–36. doi: 10.1016/j.hpb.2022.09.001

6. Lam V, Laurence J, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford).* 2014;16(2):101–108. doi: 10.1111/hpb.12083

7. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):8198–8208. doi: 10.1245/s10434-021-10220-w

8. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, et al. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2021;273(1):49–56. doi: 10.1097/SLA.0000000000003848

9. Chan AKC, Mason JM, Baltatzis M, et al. Management of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: An Inception Cohort Study (CoSMIC). *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1939–1951. doi: 10.1245/s10434-021-11017-7

10. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, et al. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? *J Gastrointest Surg.* 2017;21(6):975–982. doi: 10.1007/s11605-017-3422-1

11. Herrero Fonollosa E, Galofré Recasens M, Zárte Pinedo A, et al. Long-term results of liver-first approach strategy in patients with advanced synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Cir Esp.* 2023;101(5):341–349. doi: 10.1016/j.cireng.2022.06.011

12. Yaqub S, Margonis GA, Søreide K. Staged or Simultaneous Surgery for Colon or Rectal Cancer with Synchronous Liver

Metastases: Implications for Study Design and Clinical Endpoints. *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2177. doi: 10.3390/cancers15072177

13. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012;17(10):1225–1239. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0121

14. Stureson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, et al. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases — an intention-to-treat analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19(1):52–58. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.005

15. Ghasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(7):1203–1213. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.040

16. Gavrilidis P, Katsanos K, Sutcliffe RP, et al. Simultaneous, Delayed and Liver-First Hepatic Resections for Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2019;11(8):572–582. doi: 10.14740/jocmr3887

17. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G, et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB.* 2018;20(5):441–447. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.004

18. Esposito F, Lim C, Sa Cunha A, et al. Primary tumor versus liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: An Association Francaise de Chirurgie (AFC) multicenter-based study with propensity score analysis. *World J Surg.* 2018;42(12):4046–4053. doi: 10.1007/s00268-018-4711-x

19. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, et al. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: A population-based study of current practice and survival. *Colorectal Dis.* 2018;20(6):486–495. doi: 10.1111/codi.14019

20. Fenton HM, Taylor JC, Lodge JPA, et al. Variation in the use of resection for colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2019;270(1):892–898. doi: 10.1097/SLA.0000000000003534

21. Aliev VA, Dudaev ZA, Mamedli ZZ, et al. The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2020;10(1):50–55. EDN: ESWWQZ doi: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-50-55

22. Zeyara A, Torén W, Søreide K, et al. 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. doi: 10.1177/14574969211030131

23. Okuno M, Hatano E, Kasai Y, et al. Feasibility of the liver-first approach for patients with initially unresectable and not optimally resectable synchronous colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2016;46(1):721–728. doi: 10.1007/s00595-015-1242-z

ОБ АВТОРАХ

*** Мещерякова Милана Юрьевна**, канд. мед. наук;
адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3;
ORCID: 0000-0002-6003-4291;
eLibrary SPIN: 7969-8976;
e-mail: mesheryakovamilana@mail.ru

Трифанов Владимир Сергеевич, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0003-1879-6978;
eLibrary SPIN: 3710-8052;
e-mail: trifan1975@yandex.ru

Черниченко Мария Андреевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2427-9232;
eLibrary SPIN: 5619-4469;
e-mail: mashustic04@mail.ru

Мошуров Руслан Иванович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5676-4224;
eLibrary SPIN: 2134-1092;
e-mail: ruslan4ic93@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Milana Yu. Mesheryakova**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 3 2nd Botkinskiy proyezd, Moscow, 125284, Russia;
ORCID: 0000-0002-6003-4291;
eLibrary SPIN: 7969-8976;
e-mail: mesheryakovamilana@mail.ru

Vladimir S. Trifanov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-1879-6978;
eLibrary SPIN: 3710-8052;
e-mail: trifan1975@yandex.ru

Maria A. Chernichenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2427-9232;
eLibrary SPIN: 5619-4469;
e-mail: mashustic04@mail.ru

Ruslan I. Moshurov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5676-4224;
eLibrary SPIN: 2134-1092;
e-mail: ruslan4ic93@mail.ru