

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624168>

Выбор тактики хирургического лечения больных метастатическим колоректальным раком, осложнённым кишечной непроходимостью

Д.С. Шве́ц^{1, 2}, О.И. Каганов^{1, 2}, А.Е. Орлов^{1, 2}, А.М. Козлов^{1, 2}, С.А. Фролов^{1, 2}, Н.И. Миколенко²¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;² Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн заболевших колоректальным раком. У 30% выявленных больных уже имеются отдалённые метастазы. Помимо онкологической распространённости нередко на первый план у больных данной группы выходят осложнения, сопровождающие опухолевый процесс. Осложнённое течение первичной опухоли затрудняет проведение химиотерапии или, в ряде случаев, делает проведение системного лечения невозможным, что, соответственно, усугубляет прогноз течения заболевания. Данной группе пациентов на первом этапе необходимо выполнить хирургическое лечение с целью ликвидации имеющихся осложнений. Какой объём операции выполнить — сформировать колостому или выполнить циторедуктивную R2 резекцию по удалению первичного опухолевого очага — остаётся вопросом научно-практических дискуссий.

Цель — проанализировать результаты комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком и оптимизировать тактику хирургического лечения.

Материалы и методы. На базе Самарского государственного медицинского университета (Самара, Россия) проведено исследование, в которое вошли пациенты с метастатическим колоректальным раком, осложнённым кишечной непроходимостью. Всем пациентам до начала лечения было проведено обследование согласно рекомендованным клиническим стандартам. Впоследствии пациенты были разделены на две группы. В одну группу вошли пациенты, которым на первом этапе выполнили циторедуктивную операцию: R2 резекцию по удалению первичного очага на фоне наличия толстокишечной непроходимости. Во вторую группу вошли пациенты, которым была выполнена паллиативная операция — формирование колостомы или формирование обходного анастомоза с целью ликвидации кишечной непроходимости без удаления первичной опухоли.

Результаты. Послеоперационные осложнения в группе с выполненным удалением первичного очага наблюдались значительно чаще. В то же время количество осложнений на этапе проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией ингибиторами ангиогенеза было значительно больше, чем в группе с не удалённым первичным очагом. Возникшие осложнения во время проводимой химиотерапии повлияли на количество проведённых циклов химиотерапии. Прекращение проведения химиотерапии повлияло на бессобытийную и общую выживаемость.

Заключение. Своевременное выявление и ликвидация имеющихся осложнений путём удаления первичного опухолевого очага до начала проведения химиотерапии является важной составляющей индивидуального подхода к разработке тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак; кишечная непроходимость; нежелательные явления; паллиативная операция; циторедуктивная R2 резекция.

Как цитировать:

Швец Д.С., Каганов О.И., Орлов А.Е., Козлов А.М., Фролов С.А., Миколенко Н.И. Выбор тактики хирургического лечения больных метастатическим колоректальным раком, осложнённым кишечной непроходимостью // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 28, № 4. С. 177–187.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624168>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624168>

Choice of surgical treatment approach in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction

Denis S. Shvets^{1, 2}, Oleg I. Kaganov^{1, 2}, Andrey E. Orlov^{1, 2}, Alexey M. Kozlov^{1, 2}, Sergey A. Frolov^{1, 2}, Nikita I. Mikolenko²

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Samara regional clinical Oncology dispensary, Samara, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Every year more than 1 million new cases of colorectal cancer are diagnosed worldwide, with approximately 30% patients already having distant metastases. Colorectal cancer is often complicated, which makes chemotherapy challenging or, in some cases, impossible, therefore worsening the prognosis. As the first step, such patients need to undergo surgical treatment, in order to eliminate existing complications. However, what volume of surgery remains a discussion point among oncologists: a colostomy or a cytoreductive r2 resection to remove the primary tumor.

AIM: To analyze the results of complex treatment in patients with metastatic colorectal cancer and to optimize surgical treatment approaches.

MATERIALS AND METHODS: We conducted a study in Samara regional clinical Oncology dispensary (Samara, Russia), which included patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction. Before treatment, all patients were examined according with current clinical standards. Subsequently, the patients were divided into two groups: the first group included patients who underwent cytoreductive surgery (r2 resection to remove the primary lesion due to the presence of colonic obstruction), and the second group included patients who underwent palliative surgery (colostomy or a bypass anastomosis in order to eliminate intestinal obstruction without removing the primary tumor).

RESULTS: We found that postoperative complications in patients who had undergone primary tumor removal were significantly more prevalent. At the same time, however, the number of complications at the stage of chemotherapy, combined with angiogenesis inhibitor therapy, was significantly greater than in the group of patients in whom primary lesion was not removed. Complications that arose during chemotherapy affected the number of chemotherapy cycles performed. Discontinuation of chemotherapy affected event-free and overall survival.

CONCLUSION: Timely identification and elimination of existing complications by removing the primary tumor focus before chemotherapy is an important component of an individual approach in order to develop treatment optimal tactics for patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer; intestinal obstruction; adverse events; palliative surgery; cytoreductive R2 resection.

To cite this article:

Shvets DS, Kaganov OI, Orlov AE, Kozlov AM, Frolov SA, Mikolenko NI. Choice of surgical treatment approach in patients with metastatic colorectal cancer complicated by intestinal obstruction. *Russian Journal of Oncology*. 2023;28(4):177–187. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco624168>

Submitted: 02.12.2023

Accepted: 17.06.2024

Published online: 20.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) — одна из самых распространённых локализаций в структуре онкологической патологии, его доля составляет около 10%. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 году в мире количество заболевших КРР составило 1,93 млн случаев [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 50 тыс. вновь заболевших. По показателю заболеваемости КРР стабильно занимает третье место в общей популяции, второе место среди мужчин и третье среди женщин [3]. Смертность от КРР среди всей мировой онкологической патологии занимает второе место, уступая лишь раку лёгких. В России по показателю смертности КРР находится на третьем месте, после рака молочной железы и рака лёгких. Высокий процент смертности обусловлен большим количеством первичного метастатического КРР. На момент постановки диагноза у 20–30% пациентов уже имеются отдалённые метастазы. Больные метастатическим КРР являются одной из самых сложных групп для выработки тактики лечения и имеют неблагоприятный отдалённый прогноз. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим КРР без специального лечения — менее 1 года [4].

Основной метод лечения больных данной группы — химиотерапия. Однако результаты лечения и продолжительность жизни зависят от многих показателей, таких как:

- локализация первичной опухоли;
- распространённость метастазов и их количество;
- количество органов, поражённых метастазами;
- общее состояние больного;
- наличие сопутствующей патологии;
- гистологическая структура и генетический статус опухоли.

Согласно современным рекомендациям по ведению больных с метастатическим КРР, при наличии бессимптомной опухоли проводят системное лечение: химиотерапия по схемам FOLFOX или XELOX в сочетании с таргетной терапией с учётом генетического статуса опухоли [5, 6]. Однако помимо онкологической распространённости нередко на первый план у больных данной группы выходят осложнения, сопровождающие опухолевый процесс, наличие которых затрудняет проведение химиотерапии или, в ряде случаев, делает проведение системного лечения невозможным, соответственно усугубляя неблагоприятный исход заболевания. По данным ряда авторов, 30% пациентов с метастатическим КРР на момент постановки диагноза имеют такое осложнение, как кишечная непроходимость (КН) различной степени компенсации. Наличие КН требует первым этапом лечения провести хирургическую ликвидацию данного осложнения. А вот какой объём операции выбрать — сформировать разгрузочную колостому или выполнить циторедуктивную операцию

(R2 резекцию) по удалению первичного очага — остаётся вопросом научно-практических дискуссий [7].

Помимо КН у ряда пациентов имеется сочетание различных осложнений первичной опухоли, таких как острое или хроническое кровотечение, источником которого является первичная опухоль, или септические осложнения в виде перфорации опухоли с развитием параканкрозного воспаления, абсцедирования или перитонита. Наличие любого из вышеперечисленных осложнений или их сочетания диктует необходимость на первом этапе лечения провести удаление первичной опухоли для профилактики возникновения нежелательных явлений на фоне дальнейшего системного лечения. Задача врача-онколога — вовремя распознать наличие осложнений и выбрать необходимый объём операции.

Цель. Проанализировать результаты комплексного лечения больных метастатическим КРР и оптимизировать тактику хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» проведено исследование, в которое вошли пациенты с метастатическим КРР, осложнённым КН. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом (№ 321 от 08.06.2023), а также проведено при наличии предварительного согласия пациентов на обработку их персональных клинико-лабораторных данных для научных целей.

Всем пациентам до начала лечения было проведено обследование согласно рекомендованным клиническим стандартам:

- стадирование по системе TNM;
- определение количества органов, поражённых метастазами;
- определение показателей онкомаркёров периферической крови;
- генетическое исследование: определение мутационного статуса генов *KRAS/NRAS*;
- определение значений лабораторных маркёров, отражающих имеющиеся осложнения: концентрация гемоглобина, биохимическое исследование крови, индекс среднего объёма эритроцита, лейкоцитарный индекс Кребса, альбумин-глобулиновый индекс.

Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу исторического контроля вошли 119 пациентов, которым на первом этапе выполнили циторедуктивную операцию — R2 резекцию по удалению первичного очага на фоне наличия толстокишечной непроходимости. Во вторую группу вошли 83 пациента, которым была выполнена паллиативная операция — формирование колостомы или формирование обходного анастомоза с целью ликвидации КН без удаления первичной опухоли.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- диагноз «метастатический рак ободочной кишки, C18–C19»;
- распространённость опухолевого процесса — IV стадия по системе TNM с наличием нерезектабельных или условно резектабельных метастазов;
- гистологическая форма опухоли толстой кишки — аденокарцинома (G1–3);
- наличие явлений кишечной непроходимости.

Критерии исключения:

- бессимптомная опухоль толстой кишки;
- кровотечение из первичной опухоли толстой кишки;
- распадающаяся опухоль толстой кишки;
- неизлечимое состояние пациента (оценка по шкале Eastern Cooperative Oncology Group выше 2).

Участники исследования

Основные характеристики больных в группах исследования представлены в табл. 1 и табл. 2.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу, возрасту и стадии по системе TNM.

Пациенты в обеих группах исследования также были сопоставимы по локализации первичного очага.

В обеих группах у больных имелось как изолированное метастатическое поражение одного органа, так и сочетанное поражение двух и более органов (табл. 3).

Локализованное поражение одного органа среди больных в первой группе встречалось у 62,4% пациентов, среди больных второй группы — у 29,8% пациентов. Сочетанное поражение двух и более органов в первой группе встречалось у 37,6% пациентов, среди больных второй группы — у 70,2% пациентов.

Распределение больных по локализации метастазов в группах отражено в табл. 4.

Наиболее частыми локализациями отдалённых метастазов и различных сочетаний метастатического поражения у больных в обеих группах являлись печень, брюшина, лёгкие, забрюшинные лимфатические узлы и яичники.

Таблица 1. Распределение по стадиям tumor/nodus/metastasis и степени дифференцировки опухоли

Table 1. Distribution by tumor/nodus/metastasis stage and degree of tumor differentiation

Показатель	1-я группа (n=119)	2-я группа (n=83)	p
Возраст, годы	65,55±6,37	67,22±6,34	0,06
Пол, муж/жен	1/1	1/1	1,0
T2	4 (3,36)	5 (6,02)	0,49
T3	27 (22,69)	9 (10,84)	0,03
T4	88 (73,95)	69 (83,13)	0,16
N0	34 (28,57)	9 (10,84)	0,003
N1	57 (47,90)	52 (62,65)	0,04
N2	32 (26,89)	16 (19,28)	0,24
G1	27 (22,69)	12 (14,46)	0,15
G2	73 (61,34)	73 (61,34)	0,88
G3	18 (15,13)	18 (15,13)	0,26

Таблица 2. Локализация первичной опухоли в группах исследования

Table 2. Localization of the primary tumor in study groups

Локализация первичной опухоли	1-я группа		2-я группа	
	n=119	%	n=83	%
C19	14	11,8	10	12,0
C18.7	39	32,8	19	22,9
C18.6	11	9,2	4	4,8
C18.0	17	14,3	19	22,9
C18.4	8	6,7	9	10,8
C18.5	7	5,9	5	6,1
C18.3	8	6,7	6	7,3
C18.2	15	12,6	11	13,2
Всего	119	100	83	100

Таблица 3. Сочетанное и изолированное метастатическое поражение в группах исследования**Table 3.** Combined and isolated metastatic lesions in the study groups

Локализация метастазов	1-я группа		2-я группа		p
	n=119	%	n=83	%	
Локализованное метастатическое поражение одного органа	91	62,4	42	29,8	Хи ² =30,55 p=0,000
Сочетанное метастатическое поражение двух и более органов	55	37,6	99	70,2	
Всего	146	100	141	100	

Таблица 4. Распределение больных по локализации метастазов**Table 4.** Distribution of patients by location of metastases

Локализация метастазов	1-я группа (n=119)	2-я группа (n=83)	p
Печень	93	65	1,0
Лёгкие	13	13	0,39
Забрюшинные лимфатические узлы	7	28	0,000
Яичники	13	6	0,46
Брюшина (P1–P2)	20	29	0,004

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическое вмешательство оценивались по таким параметрам, как время операции, объём интраоперационной кровопотери, послеоперационные осложнения, летальность и послеоперационный койко-день. Параметры представлены в табл. 5.

По полученным данным между группами исследования имелись различия по всем оцениваемым показателям; данные отличия были обусловлены различными объёмами операции.

В послеоперационном периоде оценивались ближайшие результаты, поводом для анализа количества и характера послеоперационных осложнений в обеих группах исследования, что отражено в табл. 6.

Послеоперационные осложнения в группе с выполненным удалением первичного очага наблюдались значительно чаще. Однако кровотечений из распадающейся опухоли и перфораций опухоли с последующим развитием септических осложнений в группе с удалённым первичным очагом не наблюдалось.

Впоследствии больным обеих групп проводилось системное лечение: химиотерапия по схемам FOLFOX или XELOX в сочетании с таргетной химиотерапией: ингибиторами ангиогенеза или блокаторами эпителиального фактора роста — с учётом генетического статуса опухоли. Средние сроки начала проведения химиотерапии в группах исследований представлены в табл. 7.

Сроки начала проведения химиотерапии отличались в обеих группах исследования: больные второй группы с выполненными паллиативными операциями без удаления первичного очага в 89% случаев начинали химиотерапию в сроки, не превышающие месяц после выполнения хирургического этапа. Тогда как в группе с выполненными R2 резекциями по удалению первичного очага этот показатель равнялся 43,5% за счёт возникших осложнений на этапе хирургического лечения.

На этапе проведения химиотерапии анализировались возникающие нежелательные явления, которые требовали приостановки проведения системного лечения, редукции дозы или даже прекращения терапии. Частота

Таблица 5. Параметры послеоперационного течения в группах**Table 5.** Parameters of postoperative course in groups

Показатель	1-я группа (n=119)	2-я группа (n=83)	Примечание
Время операции, мин	107,10±19,83	46,26±10,70	p=0,000
Объём интраоперационной кровопотери, мл	165,29±59,68	55,60±19,60	p=0,000
Послеоперационные осложнения, n (%)	36 (30,2%)	8 (9,6%)	p=0,000
Летальность, n (%)	2 (1,6%)	1 (0,9%)	1,0
Послеоперационный койко-день	18,67±0,95	14,74±1,36	p=0,000

и характер возникавших нежелательных явлений на фоне проведения химиотерапии отражена в табл. 8.

Количество осложнений на этапе проведения химиотерапии наблюдалось значительно больше в группе с не удалённым первичным очагом на фоне проведения химиотерапии в сочетании с таргетной терапией ингибиторами

ангиогенеза. В обеих группах преобладали осложнения крови: лейкопения, тромбоцитопения, тромботические и язвенные осложнения. Однако таких осложнений, как перфорация опухоли и кровотечения из распадающейся опухоли, в группе с удалённым первичным очагом не наблюдалось.

Таблица 6. Частота послеоперационных осложнений в группах

Table 6. Frequency of postoperative complications in groups

Осложнение	1-я группа (n=119)		2-я группа (n=83)		p
	Число	%	Число	%	
Некроз кишки, формирующей колостому, с ретракцией колостомы	7	5,8	1	1,2	p=0,000
Несостоятельность швов анастомоза	2	1,6	1	1,2	
Кровотечения из распадающейся опухоли	0	0	2	2,4	
Воспалительные изменения послеоперационного шва и передней брюшной стенки	9	7,3	2	2,4	
Перфорация опухоли — перитонит	0	0	1	1,2	
Соматические осложнения	10	8,4	1	1,2	
Тромботические и тромбозмболические осложнения (тромбозы вен нижних конечностей + тромбозмболия лёгочной артерии)	8	6,7	0	0	

Таблица 7. Средний показатель сроков начала проведения химиотерапии в группах исследований

Table 7. Average timing of chemotherapy initiation in study groups

Группа	до 1 месяца		до 2 месяцев		до 3 месяцев	
	Число	%	Число	%	Число	%
1-я группа (n=117)	51	43,5	52	44,4	14	12,1
2-я группа (n=82)	73	89,0	7	8,5	1	2,5

Примечание. $\chi^2=1,55$; $df=2$; $p=0,62$

Note. $\chi^2=1,55$; $df=2$; $p=0,62$

Таблица 8. Частота и характер возникавших нежелательных явлений на фоне проведения химиотерапии

Table 8. Frequency and nature of adverse events that occurred during chemotherapy

Осложнение	1-я группа (n=117)		2-я группа (n=82)		p
	Число	%	Число	%	
Лейкоцитопения (III–IV степени)	10	8,4	14	16,8	0,04
Тромбоцитопения (III–IV степени)	11	9,3	16	19,2	0,03
Перфорация опухоли (перитонит, параканкрозное воспаление)	0	0	5	6,0	0,02
Кровотечение из распадающейся опухоли	0	0	9	10,8	0,000
Обострения соматических заболеваний, потребовавшие прекращения химиотерапии	14	11,8	10	12,5	0,11
Тромботические осложнения (тромбозы вен нижних конечностей; тромбозы вен, в которые проводилась инфузия препаратов; тромбозмболия лёгочной артерии)	5	4,2	7	8,4	0,24
Острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки	7	5,9	6	7,2	0,77

Возникшие осложнения во время проводимой химиотерапии повлияли на количество проведённых циклов химиотерапии (табл. 9).

В группе с удалённым первичным очагом предварительно запланированные 12 циклов химиотерапии прошли 51,8% пациентов, а в группе с не удалённым первичным очагом — 19,9% пациентов, тогда как большей части больных пришлось прекратить проведение

специального лечения из-за возникших на его фоне нежелательных явлений.

Были проанализированы показатели бессобытийной и общей выживаемости в группах исследования, данные отображены на рис. 1 и 2.

Прекращение проведения химиотерапии повлияло на бессобытийную и общую выживаемость. В группе с удалённым первичным очагом данные показатели были лучше.

Таблица 9. Количество проведённых циклов химиотерапии в группах исследования

Table 9. Number of chemotherapy cycles performed in study groups

Группа	До 6 циклов	7–11 циклов	Более 12 циклов
1-я группа (n=117)	15 (12,8%)	41 (35,4%)	61 (51,8%)
2-я группа (n=83)	48 (58,2%)	18 (21,9%)	16 (19,9%)

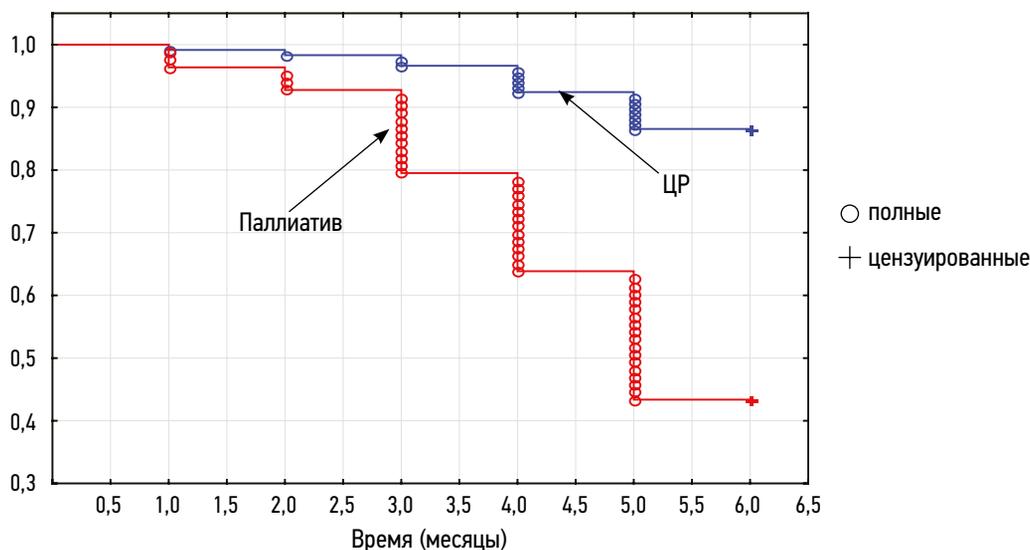


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость (оценка Каплана–Мейера).

Fig. 1. Event-free survival (Kaplan–Meier).

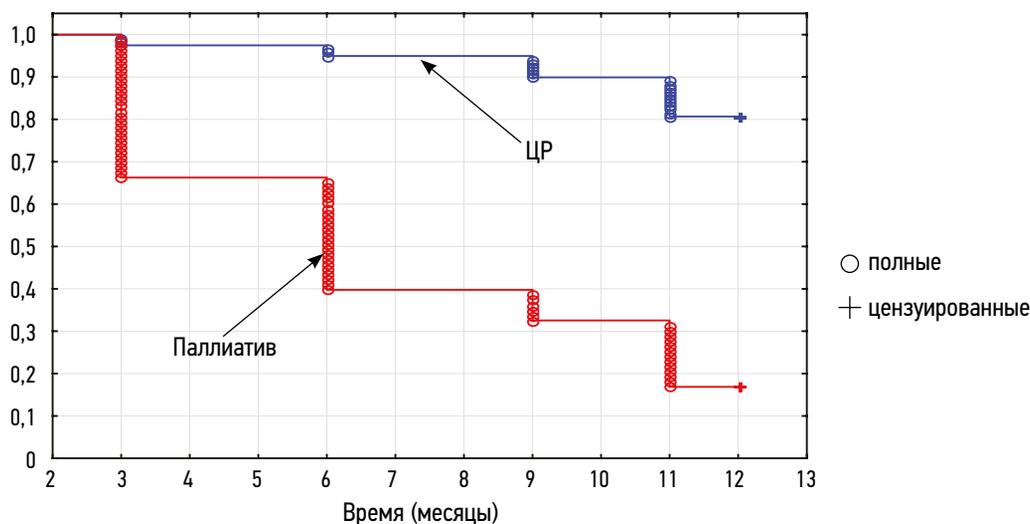


Рис. 2. Общая выживаемость (оценка Каплана–Мейера).

Fig. 2. Overall survival (Kaplan–Meier).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно ежегодным отчётам Всемирной организации здравоохранения, КРР в структуре всей онкологической патологии занимает одну из лидирующих позиций по показателям заболеваемости и смертности. В России, согласно ежегодно публикуемым статистическим данным под редакцией А.Д. Каприна, КРР находится на третьем месте, уступая по заболеваемости и смертности лишь раку молочной железы и раку лёгких [3]. Статистические данные ежегодных отчётов по Самарской области сопоставимы с показателями по всей России. Согласно данным мировой статистики, 17–32% пациентов со впервые выявленным КРР на момент установки диагноза уже имеют отдалённые метастазы [1, 2]. По данным В.А. Алиева и А.Д. Каприна, в России 20–30% пациентов при диагностике рака толстой кишки имеют отдалённые метастазы [3, 4].

Больные метастатическим КРР являются одной из самых сложных групп для выработки тактики лечения и имеют неблагоприятный прогноз для жизни. Основной метод лечения данной категории пациентов — химиотерапия, однако целесообразность выполнения циторедуктивной R2 резекции по удалению первичного очага до начала проведения системного лечения — вопрос научных дискуссий. В ранних практических рекомендациях RUSSCO, действовавших до 2018 года, было рекомендовано выполнять циторедуктивную операцию по удалению первичного опухолевого очага перед началом химиотерапии. По мнению Ю.А. Барсукова и Л.А. Вашакмадзе, циторедуктивные операции направлены на сокращение объёма опухолевой ткани и таким образом повышают эффективность проводимой химиотерапии [8, 9]. Однако частота осложнений после циторедуктивных операций может достигать 30%, а возникшие осложнения требуют времени для их ликвидации (соответственно, увеличивается время до начала проведения лекарственного лечения) и в ряде случаев служат причиной отказа от дальнейшего системного лечения. На основании полученных нами данных, в группе пациентов, которым была выполнена циторедуктивная R2 резекция по удалению первичного опухолевого очага, количество послеоперационных осложнений было значительно выше и составило 29,8%, тогда как в группе пациентов с не удалённой первичной опухолью этот показатель был равен 9,6%. В первой группе исследования это привело к отсрочке начала проведения химиотерапии (средняя задержка времени старта системного лечения составила 44 дня), тогда как во второй группе средний показатель начала проведения химиотерапии был равен 30 дням ($z=2,732$; $p=0,006$).

Регулярно возникающие осложнения после выполненного хирургического этапа, которые могут влиять

на дальнейшее лечение, представляют собой актуальную проблему не только для Российской Федерации, но и для онкологов всего мира, что послужило причиной для проведения нескольких международных рандомизированных исследований. В 2016, 2019 и 2020 годах были завершены исследования: GHINA MULTICENTER (Китай), JCOG1007 (Япония) и Ptr Trial (Южная Корея). Выводы перечисленных исследований показали, что при бессимптомном течении первичной опухоли циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли не улучшают выживаемость пациентов с метастатическим КРР. В настоящее время продолжают подобные европейские исследования: SYNCHRONOUS (Германия), CAIRO4 (Нидерланды), SCCRE-IV (Испания) и CLIMAT (Франция). Их промежуточные выводы также не описывают улучшения показателя выживаемости после удаления первичной опухоли.

С 2018 года в России были изменены действовавшие ранее рекомендации по лечению метастатического КРР: теперь вопрос об удалении первичной опухоли решается индивидуально, с учётом риска осложнений, однако при наличии осложнённой первичной опухоли всё же рекомендуется её удаление. Наличие не диагностированных и некупированных осложнений со стороны первичной опухоли, таких как КН, хроническое или острое кровотечение из распадающейся опухоли, параканкрозное воспаление, как правило, является причиной возникновения нежелательных явлений на этапе проведения химиотерапии.

По данным Европейской ассоциации онкологов, более 50% пациентов испытывают нежелательные явления на фоне проведения химиотерапии. Степень проявления этих явлений зависит от схемы терапии, дозировок, стадии опухолевого процесса и индивидуальных факторов пациента, включая наличие уже существующих, но клинически не проявляющихся осложнений. В нашем исследовании мы обнаружили, что количество нежелательных явлений в группе пациентов с не удалённым первичным очагом превысило эти европейские показатели и составило 68,2%, тогда как в группе с удалённым первичным очагом этот показатель составлял 33,3%. Мы считаем, что это связано с наличием субклинических осложнений первичной опухоли, которые существовали до начала системного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное выявление и ликвидация имеющихся осложнений путём удаления первичного опухолевого очага до начала проведения химиотерапии является важной составляющей индивидуального подхода к выработке тактики лечения больных метастатическим КРР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация выполнены при поддержке Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия).

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: Д.С. Швец — дизайн исследования, написание рукописи; Н.И. Миколенко, А.М. Козлов, С.А. Фролов — написание рукописи; О.И. Каганов, А.Е. Орлов — курирование проекта.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study and publication were supported by the establishment of health care “Samara regional clinical Oncology dispensary” (Samara, Russia).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Shvets DS — study design, manuscript writing; Mikolenko NI, Kozlov AM, Frolov SA — writing the manuscript; Kaganov OI, Orlov AE — project supervision.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. siegel R.L., Miller K.D., Sauer A.G., et al. Colorectal cancer statistics, 2020 // *CA Cancer J Clin.* 2020. Vol. 70, N 3. P. 145–164. doi: 10.3322/caac.21601
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.* 2020. Vol. 71, N 3. P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021.
4. Алиев В.А., Мамедли З.З., Барсуков Ю.А., и др. Метастатический колоректальный рак. Эволюция лечебных подходов: взгляд хирурга онколога // *Тазовая хирургия и онкология.* 2021. Т. 11, № 1. С. 42–59. EDN: PZJIFW doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59
5. Wittekind C., Compton C., Quirke P., et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status // *Cancer.* 2009. Vol. 115, N 15. P. 3483–3488. doi: 10.1002/cncr.24320
6. Козлов А.М. Оптимизация циторедуктивного хирургического лечения больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень : дис. ... канд. мед. наук. 2017. EDN: IDLQBM
7. Затевахин И.И., Магомедова Э.Г., Пашков Д.И. Рак толстой кишки, осложненный обтурационной кишечной непроходимостью // *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2010. № 2. С. 30–34. EDN: MXHTSP
8. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Черкес В.Л., и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2007. Т. 18, № 3. С. 15–18. EDN: IAPYCF
9. Вашакмадзе Л.А., Трахтенберг А.Х., Хомяков В.М., Сидоров Д.В. Циторедуктивная хирургия при колоректальном раке с отдаленными метастазами. Москва : ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. EDN: QLXUGX
10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый / под ред. А.М. Беляева, А.М. Щербакова. Санкт-Петербург, 2020.
11. Сидоров Д.В., Троицкий А.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Степанюк И.В. Непосредственные и отдаленные результаты тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки. Одноцентровое проспективное исследование // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021. Т. 10, № 1. С. 5–11. EDN: EGBQEY doi: 10.17116/onkolog2021100115
12. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий // *Практическая онкология.* 2021. Т. 22, № 1. С. 1–8. EDN: SBBUET doi: 10.31917/2201001
13. Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах // *Современная онкология.* 2020. Т. 22, № 3. С. 79–84. EDN: RCJRTP doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192
14. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционные парадигмы // *Имунология гемопозза.* 2018. Т. 16, № 1. С. 109–132. EDN: HNFCKG
15. Насырtdинов Т.С. Предсказательные биомаркеры при колоректальном раке // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2019. № 1. С. 140–143. EDN: UXSOZK
16. Попов С.С., Шведова В.Г., Бредихина Т.А., Михайлова Е.В., Шведов Г.И. Персонализированная медицина при онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: анализ медикаментозного лечения и значение биомаркёров // *Вестник воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация.* 2021. № 4. С. 132–141. EDN: YQLLZN
17. Гаязова А.Ф., Нагибин С.И., Клещевникова Т.М., и др. Значение опухолевых маркеров в диагностике предраковых заболеваний толстого кишечника на этапе амбулаторно-поликлинической помощи // *Медицинская наука и образование Урала.* 2018. Т. 19, № 1 (93). С. 131–135. EDN: VZUBKP
18. Осомбаев М.Ш., Джекшенов М.Д., Сатыбалдиев О.А., и др. Эпидемиология колоректального рака // *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2021. № 1. С. 37–42. EDN: LYEMDE doi: 10.17513/srms.1169

19. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., и др. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. 2021. Т. 10, № 1. С. 17–29. EDN: OSWYHL doi: 10.17116/dokgastro20211001117

20. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А., Оточкин В.В. Одномоментные комбинированные операции у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени // Анналы хирургической гепатологии. 2015. Т. 20, № 2. С. 66–72. EDN: UBDSKR

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Sauer AG, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145–164. doi: 10.3322/caac.21601

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.* 2020;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660

3. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2020. Morbidity and mortality.* Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITs radiologii” Ministerstva zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2021. (In Russ).

4. Aliev VA, Mamedli ZZ, Barsukov YuA, et al. Metastatic colorectal cancer. Evolution of treatment strategies: surgeons’ point of view. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2021;11(1):42–59. EDN: PZJIFW doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-42-59

5. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer.* 2009;115(15):3483–3488. doi: 10.1002/cncr.24320

6. Kozlov AM. *Optimization of cytoreductive surgical treatment of colorectal cancer patients with synchronous multiple bilobar metastases to the liver* [dissertation]. 2017. (In Russ). EDN: IDLQBM

7. Zatevahn II, Magomedova EG, Pashkov DI. The cancer of a colon complicated by intestinal obstruction. *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii.* 2010;(2):30–34. EDN: MXHTSP

8. Barsukov YuA, Aliyev VA, Cherkes VL, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic colorectal cancer. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2007;18(3):15–18. EDN: IAPYCF

9. Vashakmadze LA, Trakhtenberg AKh, Khomyakov VM, Sidorov DV. *Cytoreductive surgery for colorectal cancer with distant metastases.* Moscow: FGU “MNIOL im. P.A. Gertsena Rosmedtekhologii”; 2008. (In Russ). EDN: QLXUGX

10. Merabishvili VM. *Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express – information. Fifth Issue.* Belyaev AM, Shcherbakov AM, editors. Saint Petersburg; 2020.

11. Sidorov DV, Troitsky AA, Lozhkin MV, Grishin NA, Stepanyuk IV. Immediate and long-term results of total mesorectumectomy for rectal cancer. A single-center prospective study. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(1):5–11. EDN: EGBQEY doi: 10.17116/onkolog2021100115

12. Imyanitov EN. Advances in fundamental oncology: the year 2020 update. *Practical oncology.* 2021;22(1):1–8. EDN: SBBUET doi: 10.31917/2201001

21. Jovine E., Biolchini F., Talarico F., et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? // *Colorectal Dis.* 2007. Vol. 9, N 3. P. 245–252. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01152.x

22. Quireze Junior C., Brasil A.M.S., Morais L.K., et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis — is it true? // *Arq Gastroenterol.* 2018. Vol. 55, N 3. P. 258–263. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-64

13. Samorodskaya IV, Semenov VY. Malignant neoplasms mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015 and 2018. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):79–84. EDN: RCJRTP doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192

14. Markina IG, Tupitsyn NN, Mikhailova IN, Demidov LV. Hematogenous metastasis of tumors: key points and evolutionary paradigms. *Imunologiya gemopoeza.* 2018;16(1):109–132. (In Russ). EDN: HHFCKG

15. Nasrytdinov TS. Predictive biomarkers in colorectal cancer. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta.* 2019;(1):140–143. EDN: UXSOZK

16. Popov SS, Shvedova VG, Bredikhina TA, Mikhailova EV, Shvedov GI. Some aspects of personalized medicine for oncological, cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2021;(4):132–141. EDN: YQLLZN

17. Gayazova AF, Nagibin SI, Kleschevnikova TM, et al. The importance of tumor markers in diagnosis precancerous diseases of the large intestine at the stage of outpatient care. *Medical science and education of Ural.* 2018;19(1(93)):131–135. EDN: VZUBKP

18. Osombaev MSh, Dzhekshenov MD, Satybaldiev OA, et al. Epidemiology of colorectal cancer. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskoe nauki.* 2021;(1):37–42. EDN: LYEMDE doi: 10.17513/srms.1169

19. Krashenkov OP, Ivanikov IO, Konstantinova IuS, et al. Organization of oncological care for patients with colorectal cancer (narrative review). *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(1):17–29. EDN: OSWYHL doi: 10.17116/dokgastro20211001117

20. Maystrenko NA, Khvatov AA, Sazonov AA, Oточкин VV. One-stage combined operations in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Annals of HPB surgery.* 2015;20(2):66–72. EDN: UBDSKR

21. Jovine E, Biolchini F, Talarico F, et al. Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis.* 2007;9(3):245–252. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01152.x

22. Quireze Junior C, Brasil AMS, Morais LK, et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis — is it true? *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):258–263. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-64

ОБ АВТОРАХ

*** Миколенко Никита Игоревич;**

адрес: Россия, 443029, Самара, ул. Солнечная, д. 50;
ORCID: 0009-0001-7479-155X;
e-mail: Nekit.Mikolenko@yandex.ru

Швец Денис Сергеевич;

ORCID: 0009-0000-2934-9933;
eLibrary SPIN: 3682-5192;
e-mail: shvetsdenis@rambler.ru

Каганов Олег Игоревич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1765-6965;
eLibrary SPIN: 2705-4187;
e-mail: okaganov@yandex.ru

Орлов Андрей Евгеньевич, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-6145-3343;
eLibrary SPIN: 8902-5712;
e-mail: orlovae@samaraonko.ru

Козлов Алексей Михайлович, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-6492-999X;
eLibrary SPIN: 1793-2631;
e-mail: amihalu4@gmail.com

Фролов Сергей Александрович;

ORCID: 0009-0004-1194-3220;
eLibrary SPIN: 6341-0137;
e-mail: fro_l_ser@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

*** Nikita I. Mikolenko, MD;**

address: 50 Solnechnaya street, 443029 Samara, Russia;
ORCID: 0009-0001-7479-155X;
e-mail: Nekit.Mikolenko@yandex.ru

Denis S. Shvets, MD;

ORCID: 0009-0000-2934-9933;
eLibrary SPIN: 3682-5192;
e-mail: shvetsdenis@rambler.ru

Oleg I. Kaganov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-1765-6965;
eLibrary SPIN: 2705-4187;
e-mail: okaganov@yandex.ru

Andrey E. Orlov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-6145-3343;
eLibrary SPIN: 8902-5712;
e-mail: orlovae@samaraonko.ru

Alexey M. Kozlov, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-6492-999X;
eLibrary SPIN: 1793-2631;
e-mail: amihalu4@gmail.com

Sergey A. Frolov, MD;

ORCID: 0009-0004-1194-3220;
eLibrary SPIN: 6341-0137;
e-mail: fro_l_ser@mail.ru