

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А. Вариабельность хирургических подходов к лечению больных метастатическим колоректальным раком (литературный обзор). Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(2): 160–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-160-167

For citation: Dobrodeev A. Yu., Kostromitsky D. N., Afanasyev S. G., Tarasova A. S., Babyshkina N. N., Ponomareva A. A. Variability in surgical treatment of metastatic colorectal cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(2): 160–167. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-2-160-167

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, Д.Н. Костромицкий<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>, А.С. Тарасова<sup>1</sup>,  
Н.Н. Бабышкина<sup>1,2</sup>, А.А. Пономарева<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Томск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Введение.** В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований колоректальный рак (КРР) в мире и в нашей стране прочно занимает лидирующие позиции. На момент постановки диагноза около 35 % больных имеют метастазы в печени, в связи с чем прогноз течения заболевания крайне неблагоприятный – 5-летний срок переживает менее 15 % больных, что побуждает к разработке оптимальных вариантов лечения. **Целью исследования** явился поиск данных о становлении и развитии хирургического метода лечения у больных метастатическим КРР (МКРР) с изолированным поражением печени. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и Pubmed, включались публикации, содержащие исторические и современные результаты (с 1976 по 2021 г.). **Результаты.** Резекция печени – единственный шанс на увеличение продолжительности жизни больных МКРР с изолированными метастазами в печени. Проведение оперативного вмешательства на печени у данной категории больных в рамках комбинированного лечения обеспечивает повышение 5-летней выживаемости до 45–60 %. При этом радикальное хирургическое лечение включает удаление первичной опухоли и всех метастазов с отрицательными гистологическими краями резекции и сохранением достаточного объема функциональной паренхимы печени. В статье рассматриваются различные подходы к хирургическому лечению больных МКРР с метастазами в печени с оценкой их преимуществ и недостатков, а также представлены данные об особенностях течения периоперационного периода и онкологических результатах. **Выводы.** Стратегия хирургического лечения должна быть адаптирована для каждого больного МКРР с синхронными метастазами в печени. Составление индивидуального плана, сочетающего оперативное вмешательство с системной химиотерапией, является основной задачей мультидисциплинарной команды, что позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы в печень, хирургическое лечение, послеоперационные осложнения, летальность, выживаемость.

## VARIABILITY IN SURGICAL TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, D.N. Kostromitsky<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>1</sup>, A.S. Tarasova<sup>1</sup>,  
N.N. Babushkina<sup>1,2</sup>, A.A. Ponomareva<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

2, Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

### Abstract

**Background.** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers and one of the most leading causes of cancer-related deaths worldwide. Approximately 35 % of CRC patients have liver metastases at the time of diagnosis. These patients have a poor prognosis, with the 5-year survival rate of 15 %. Given the poor survival with currently approved methods, the development of the optimal treatment options is needed.

**The purpose of the study** was to search for data on the development of surgical techniques for the treatment of patients with metastatic CRC (mCRC) with isolated liver metastasis. **Material and Methods.** Literature search was carried out in Medline, Cochrane Library, Elibrary and Pubmed databases, including publications characterizing historical and modern results (from 1976 to 2021). **Results.** Liver resection in mCRC patients with isolated liver metastasis is the only treatment that offers a chance of increasing the 5-year survival rate up to 45–60 %. Radical surgery should include the removal of the primary tumor and all metastases with negative histological resection margins while preserving sufficient functional liver parenchyma. The paper discusses various approaches to surgical treatment of mCRC patients with liver metastases, with an assessment of their advantages and disadvantages, as well as presents data on perioperative and oncological outcomes.

**Conclusion.** The surgical treatment strategy should be adapted for each mCRC patient with synchronous liver metastases. The core function of a multidisciplinary team is to determine the patient's treatment plan combining surgery and systemic chemotherapy, which will improve the immediate and long-term treatment outcomes.

**Key words:** colorectal cancer, liver metastases, surgical treatment, postoperative complications, mortality, survival.

### Введение

По данным мировой статистики, колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости (10 %) и 2-е место среди причин смерти от злокачественных новообразований (9,4 %) [1]. В 2020 г. в мире было зарегистрировано 19 315 90 новых случаев КРР и 830 180 смертей от данной патологии. Аналогичная ситуация по заболеваемости и смертности наблюдается в России [2]. При этом на момент постановки диагноза отмечается большой удельный вес больных с IV стадией (49 %) опухолевого процесса, что обуславливает высокую одногодичную летальность (42,3 %).

Наиболее частым местом метастазирования КРР является печень – при естественном течении болезни метастатическое поражение печени развивается более чем в 50 % случаев [3]. Следует отметить, что около 35 % больных КРР имеют метастазы в печени при первичной постановке на учет или во время выполнения оперативного вмешательства на первичной опухоли, а у 70 % больных печеночные метастазы выявляются в различные сроки динамического наблюдения [4].

Показания к хирургическому удалению метастазов в печени в последние годы разрабатывались на основании опухоль-ассоциированных факторов, таких как количество, размер и распространенность очагов в печени. Однако сейчас основное внимание уделяется остающейся ткани печени, в связи с чем резектабельность определяется как возможность выполнить резекцию печени с чистыми краями (R0) при сохранении достаточного объема функционирующей печеночной паренхимы [5]. В свою очередь, наличие неоперабельного внепеченочного опухолевого процесса до сих пор считается противопоказанием к операции на печени. Кроме того, до 85 % больных метастатическим КРР (мКРР) являются неоперабельными из-за близкого расположения опухолевых узлов к магистральным сосудам в печени, большого количества и размера метастазов, а также невозможности добиться адекватного объема остающейся нормальной ткани печени [6].

В настоящее время прогноз у больных мКРР значительно улучшился за счет стандартизации скрининговых программ, разработки методов диагностики, появления новых химиотерапевти-

ческих препаратов и совершенствования методов лучевой терапии и хирургического лечения. При этом резекция первичной опухоли и метастазов в печени является приоритетным вариантом лечения больных мКРР с резектабельными метастазами в печени при отсутствии внепеченочных очагов [7–9]. Вместе с тем, общая 5-летняя выживаемость больных была увеличена с 8 % при проведении паллиативной химиотерапии до 40 % при использовании мультимодального подхода, включающего рациональное сочетание химиотерапии и хирургического лечения [10].

Из литературных источников известно несколько вариантов локального лечения метастазов в печени, к которым относятся парциальная резекция печени, термоабляция, химиоперфузия и химиоэмболизация печеночных сосудов, однако резекция печени представляет собой наиболее эффективный метод лечения больных мКРР [11, 12].

В одном из первых ретроспективных исследований по оценке результатов хирургического лечения у 113 больных мКРР, проведенном С.В. Wood et al. в Королевской клинике Глазго [13], было показано, что при множественным билобарном поражении печени 1-годовая выживаемость больных не превышала 5,7 %, при метастатическом поражении одной доли – 27 %, а при солитарных метастазах возрастала до 60 %.

Таким образом, хирургическое лечение изолированных метастазов в печени – эффективный метод лечения отдельной категории больных мКРР, который характеризуется низкой послеоперационной летальностью, не превышающей 6,6 %, и обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне 39–58 % [14, 15]. Следует отметить, что обширные резекции печени с удалением не менее 70 % паренхимы печени, которые выполняются в специализированных гепатологических центрах, сопровождаются послеоперационной летальностью в пределах 5 % [16].

При хирургическом лечении мКРР большое внимание уделяется определению оптимальных границ резекции метастатических очагов, так как отступ по краю резекции печени считается важным прогностическим фактором. Установлено, что если расстояние от края резекции печени до опухоли составляет более 1 мм, то 5-летняя выживаемость больных достигает 40 %, а при отступе менее 1 мм – уменьшается до 25 % [17, 18].

Основной проблемой выбора тактики лечения больных мКРР является отсутствие персонализации хирургического метода, что позволило бы, с одной стороны, увеличить безрецидивную и общую выживаемость, а с другой – определить круг лиц, у которых оперативное вмешательство не повлияет на онкологические результаты [19]. В последние годы проведен ряд исследований, в которых была предпринята попытка систематизировать прогностические факторы у больных мКРР, перенесших

оперативное вмешательство (как на первичной опухоли, так и на печени). Хотя в результате этих работ выявлено множество факторов, связанных с исходом заболевания, до сих пор существует ограниченный консенсус относительно важности представленных прогностических факторов и пороговых значений для конкретных факторов [20].

В литературе описан ряд факторов, влияющих на прогноз у больных мКРР. В частности, к неблагоприятным факторам хирургического лечения относятся наличие  $\geq 3$  метастазов в печени, положительный край резекции, метастатическое поражение парааортальных и портальных лимфоузлов, экстрапеченочные метастазы [21]. Кроме того, худший прогноз с безрецидивной выживаемостью больных менее 12 мес был зарегистрирован при низкодифференцированных опухолях, высоком уровне раково-эмбрионального антигена (РЭА), количестве метастазов в печени  $\geq 4$  и отступе от края резекции печени до опухоли менее 10 мм [22].

К настоящему времени для планирования хирургического лечения у больных мКРР было создано большое количество оценочных шкал [23–27]. Из них особого внимания заслуживает шкала GAME, предложенная G.A. Margonis et al. [28], основанная на анализе неблагоприятных факторов прогноза. Согласно данной шкале, оценка риска рассчитывается каждому больному путем присвоения баллов в соответствии с наличием следующих прогностических факторов: мутации в генах семейства RAS (1 балл), уровень РЭА  $\geq 20$  нг/мл (1 балл), метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (1 балл), показатель опухолевой нагрузки (Tumour Burden Score – TBS) от 3 до 8 (1 балл) или  $\geq 9$  (2 балла), наличие внепеченочных метастазов (2 балла). Показано, что общая 5-летняя выживаемость у больных в группе высокого риска ( $\geq 4$  баллов) составила лишь 11 %, а в группе низкого риска (0–1 балл) достигла 73,4 %.

На данный момент существует 3 стратегии хирургического лечения больных мКРР, отличающиеся последовательностью резекций первичной опухоли и метастазов в печени [29, 30]. При этом, вне зависимости от хронологии проведения оперативных вмешательств, конечной целью всех стратегий является радикальная резекция (R0) как первичной опухоли, так и метастазов в печени.

Исторически сложившейся является «классическая» стратегия, предполагающая выполнение резекции пораженного участка толстой или прямой кишки с последующей химиотерапией и операцией на печени. Преимущество этого варианта заключается в снижении риска осложнений, связанных с прогрессированием первичной опухоли, включая острую толстокишечную непроходимость. Основным недостатком данного подхода является риск послеоперационных осложнений, связанных с вмешательствами на толстой кишке, что не позволяет своевременно начать адьювантную химиотерапию и

приводит к прогрессированию опухолевого процесса в печени (переход метастазов в нерезектабельное состояние) [31, 32]. Кроме того, при выполнении этапного хирургического лечения на фоне химиотерапии резко возрастает частота периоперационных осложнений, связанных со стеатозом печени и синдромом синусоидальной обструкции [33].

В течение последних 15 лет быстрый прогресс в области анестезиологии и реаниматологии, а также совершенствование хирургической техники привели к развитию «комбинированной» стратегии, включающей одновременную резекцию первичной опухоли в кишке и метастазов в печени. Главным преимуществом данного подхода является сокращение числа оперативных вмешательств. Чаще всего симультанные операции выполняются у пациентов с раком правой половины толстой кишки с солитарными метастазами в печени. К недостаткам этой стратегии относится высокая частота послеоперационных осложнений и летальности. В случае возникновения послеоперационных осложнений, как и при «классической» стратегии, сроки начала химиотерапии задерживаются, в результате чего значительно повышается риск прогрессирования заболевания [34].

Стратегия «liver first» заключается в выполнении на первом этапе резекции метастазов в печени с последующим оперативным вмешательством на первичной опухоли в кишке. Данный подход приемлем при низких формах рака прямой кишки, в период реализации эффекта радиотерапии, либо у больных с множественным билобарным поражением печени при наличии индолентной первичной опухоли [35]. Такой подход оправдывается тем, что у больных КРР с множественными метастазами в печени прогноз заболевания в наибольшей степени зависит от функции печени. Более того, резекция или экстирпация прямой кишки с формированием концевой стомы снижает социальную адаптацию больных и не приводит к улучшению отдаленных результатов при нерезектабельных метастазах в печени [36, 37].

В связи с разнонаправленностью взглядов различных школ на подходы к лечению больных мКРР с синхронными метастазами в печени и отсутствием убедительных международных рекомендаций окончательное решение о выборе стратегии лечения в настоящее время в большинстве лечебных учреждений остается за мультидисциплинарной командой [38].

Представляет интерес опыт работы Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (США), в котором проведено одно из первых исследований по оценке эффективности комбинированного подхода [39]. В исследование было включено 240 больных мКРР с синхронным изолированным поражением печени. Из них 134 больным была выполнена одномоментная резекция первичной опухоли и метастазов в печени, у 106

больных проведены поэтапные оперативные вмешательства. Следует отметить, что симультанные операции выполнялись при поражении правых отделов ободочной кишки ( $p < 0,001$ ), небольших по размерам метастазах ( $p < 0,01$ ) и меньшем их количестве ( $p < 0,001$ ). Показано, что периоперационные осложнения были менее распространены в группе комбинированных резекций (49 %) по сравнению с группой поэтапных резекций (67 %) ( $p < 0,003$ ). Кроме того, количество койко-дней (10) при одновременных резекциях было меньше, чем при использовании традиционного подхода (18) ( $p = 0,001$ ). При этом летальность в обеих группах была сопоставима (по 3 случая в каждой группе). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что комбинированный подход при лечении больных мКРР является безопасным и эффективным, позволяет снизить частоту периоперационных осложнений, не влияя на уровень летальности.

Аналогичные результаты были получены авторами китайского метаанализа [40], который охватывал 19 нерандомизированных контролируемых исследований и включал 2724 больных мКРР. Показано, что у больных в группе одновременных резекций ( $n = 1116$ ) наблюдались меньшее время пребывания в стационаре ( $p < 0,001$ ) и более низкая частота осложнений ( $p < 0,001$ ) относительно больных группы поэтапных резекций ( $n = 1608$ ). Вместе с этим, в сравниваемых группах не выявлено значимых различий по уровню интраоперационной кровопотери ( $p = 0,06$ ) и послеоперационной летальности ( $p = 0,16$ ), а также по показателям 1-, 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости ( $p > 0,05$ ). Авторы метаанализа указывают, что симультанная операция достаточно безопасна, эффективна и может рассматриваться как предпочтительный вариант хирургического лечения у отдельной категории больных мКРР, однако к этим результатам следует относиться сдержанно из-за низкого уровня доказательности и неоднородности исследуемых групп.

Другой китайский метаанализ [41], посвященный сравнительной оценке одновременной и отсроченной резекции рака толстой кишки и метастазов в печени, который включал 2880 больных мКРР, продемонстрировал схожие данные. Более низкая частота послеоперационных осложнений была отмечена в группе комбинированных вмешательств по сравнению с группой этапных резекций ( $p = 0,0002$ ), а показатели 60-дневной летальности и отдаленной общей и безрецидивной выживаемости между группами значимо не отличались ( $p > 0,05$ ). Таким образом, одномоментные резекции были признаны безопасными при тщательном отборе больных и эффективными в достижении отдаленных онкологических результатов.

Систематический обзор [42] с оценкой 4494 больных из 22 исследований поставил под сомне-

ние надежность некоторых ранее опубликованных метаанализов [40, 41], основанных на ретроспективных когортных исследованиях, в которых симультанные операции в основном проводились у больных с изначально благоприятным прогнозом. В частности, комбинированные операции выполнялись при солитарных метастазах в печени ( $\leq 3$  узлов,  $p < 0,0001$ ), меньших размерах очагов (диаметр  $\leq 5$  см,  $p = 0,04$ ) и поражении только одной доли печени ( $p = 0,0002$ ), что требовало минимальных (паренхимосберегающих) резекций печени ( $p < 0,00001$ ). После коррекции исходных диспропорций показано, что одномоментные и поэтапные резекции имели сопоставимые показатели по уровню послеоперационных осложнений, летальности, общей и безрецидивной выживаемости [42].

Противоречивые результаты многочисленных метаанализов объясняются ограничениями, связанными с тем, что в основном изучались ретроспективные и нерандомизированные исследования и, как следствие, сравниваемые группы больных зачастую были несопоставимы, а базовый дисбаланс данных значительно снижает точность полученных результатов.

В свою очередь, согласно американской базе данных SPARCS, включающей результаты лечения 1430 больных мКРР [43], при проведении комбинированных операций была установлена значительно меньшая потребность в длительном нахождении больного в стационаре или в высоких финансовых затратах, связанных с госпитализацией, по сравнению с поэтапными резекциями. При этом не зафиксировано различий в частоте послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомозов.

Итальянской группой по исследованию колоректальных анастомозов (iStal) получены аналогичные результаты [44]. Так, частота несостоятельности анастомозов после комбинированных операций (симультанная резекция кишки и печени) не отличалась от таковой при изолированных колоректальных резекциях – 9,4 vs 6,3 % ( $p = 0,381$ ). По данным многофакторного анализа, единственным независимым фактором, связанным с риском развития несостоятельности анастомоза, является длительность оперативного вмешательства.

Наряду с выполнением открытых операций в последние годы в связи с развитием современных медицинских технологий накапливается опыт одновременных лапароскопических резекций как первичной опухоли в толстой кишке, так и метастазов в печени.

В многоцентровом международном исследовании представлены результаты лапароскопических симультанных резекций у 142 больных мКРР [45]. Следует отметить, что среднее количество метастазов в печени равнялось 1 (1–9), а средний размер очагов – 28 (2–100) мм. Из 142 лапароскопических операций в 7 (4,9 %) случаях потребовалась кон-

версия. Частота послеоперационных осложнений – 31 %, летальность – 2,1 %. Медиана наблюдения за больными составила 29 (1–108) мес, в течение этого времени у 40 (28,2 %) больных развился рецидив заболевания, из них у 17 (12 %) удалось выполнить повторную резекцию печени, причем у 13 (9,1 %) операция проводилась лапароскопическим доступом. Анализ общей выживаемости показал, что через 1, 3 и 5 лет живы 98,8; 82,1 и 71,9 % больных соответственно. Таким образом, симультанные лапароскопические операции на толстой кишке и печени технически выполнимы, безопасны и по отдаленным онкологическим показателям не уступают открытым вмешательствам.

Полученные результаты подтверждаются данными китайского исследования [46], в котором симультанные лапароскопические операции на первичной опухоли и метастазах в печени были проведены у 53 больных мКРР. Во всех случаях лапароскопические вмешательства были выполнены без конверсии. При этом среднее время операции составило 320 мин, а кровопотеря – 150 мл. Распространенность опухолевого процесса по данным послеоперационного патоморфологического исследования была представлена следующим образом: T1–2 (7,5 %), T3–4 (90,6 %), N+ (75,5 %), с наличием сосудистой (35,8 %) и периневральной (45,3 %) инвазии. Средний размер первичной опухоли и метастазов в печени достиг 5,4 см и 3 см соответственно. Медиана количества метастазов в печени составила 1 (1–8). Отступ от края резекции печени до метастаза в среднем равнялся 1 (0,1–3,5) см, только в 1 (1,9 %) случае была выполнена R1 резекция. Частота послеоперационных осложнений составила 32,1 %, включая III–IV степени (5,7 %), которые были купированы консервативным лечением. Летальных исходов в течение 30 дней после операции не было. При медиане наблюдения 23,2 мес у 19 (35,8 %) больных зафиксировано прогрессирование заболевания, из них 4 (7,5 %) умерли. Показатели безрецидивной 1- и 2-летней выживаемости составили 68 и 47 %, общей 1- и 2-летней выживаемости – 95 и 86 % соответственно. В связи с этим лапароскопические одномоментные резекции первичной опухоли и метастазов в печени были признаны безопасными и выполнимыми у отдельной категории больных мКРР, с приемлемой частотой послеоперационных осложнений и выживаемости больных, сопоставимыми с результатами открытых операций.

### Заключение

При мКРР с изолированным поражением печени радикальная операция является единственным методом лечения, который может обеспечить долгосрочную выживаемость больных. Выбор стратегии хирургического лечения в каждом конкретном случае должен определяться на основании решения мультидисциплинарной команды

с учетом клинико-морфологических, лабораторных и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса. Перспективы улучшения непосредственных и отдаленных онкологических

результатов связаны с развитием комбинированного лечения, включающего периоперационную химиотерапию с использованием современных противоопухолевых лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М., 2022. 239 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The status of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow, 2022. 239 p. (in Russian)].
3. Valderrama-Treviño A.I., Barrera-Mera B., Ceballos-Villalva J.C., Montalvo-Javé E.E. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017; 7(2): 166–75. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1241.
4. Jegatheeswaran S., Mason J.M., Hancock H.C., Siriwardena A.K. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg.* 2013; 148(4): 385–91. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1216.
5. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taieb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
6. Афанасьев С.Г., Тузилов С.А. Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал.* 2006; 1: 49–54. [Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review). *Siberian Journal of Oncology.* 2006; 1: 49–54. (in Russian)].
7. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P.; *European Colorectal Metastases Treatment Group.* Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006; 42(14): 2212–21. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
8. Primrose J.N. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010; 102(9): 1313–8. doi: 10.1038/sj.bjc.6605659.
9. Добродеев А.Ю., Костромичев Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Августиниц А.В. Современные подходы к хирургическому лечению больших колоректальным раком с метастазами в печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2022; 27(1): 80–6. [Dobrodeev A.Y., Kostromitsky D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Avgustinovich A.V. Modern approaches to surgical treatment of patients with colorectal cancer liver metastases. *Annals of HPB Surgery.* 2022; 27(1): 80–6. (in Russian)]. doi: 10.16931/1995-5464.2022-1-80-86.
10. House M.G., Ito H., Gönen M., Fong Y., Allen P.J., DeMatteo R.P., Brennan M.F., Blumgart L.H., Jarnagin W.R., D'Angelica M.I. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(5): 744–52, 752–5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.12.040.
11. Rothbarth J., van de Velde C.J. Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16(s2): 144–9. doi: 10.1093/annonc/mdi702.
12. Ishibashi K., Ishida H., Ohsawa T., Okada N., Kumamoto K., Haga N. Impact of hepatic lymph node metastasis on survival of patients with synchronous resectable or unresectable liver metastases of colorectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2013; 17(1): 51–7. doi: 10.1007/s10151-012-0881-y.
13. Wood C.B., Gillis C.R., Blumgart L.H. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol.* 1976; 2(3): 285–8.
14. Garden O.J., Rees M., Poston G.J., Mirza D., Saunders M., Ledermann J., Primrose J.N., Parks R.W. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut.* 2006; 55(s3): 1–8. doi: 10.1136/gut.2006.098053.
15. Wang K., Liu W., Yan X.L., Xing B.C. Role of a liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(6): 2126–32. doi: 10.3748/wjg.v22.i6.2126.
16. Schüle S., Dittmar Y., Knösel T., Krieg P., Albrecht R., Settmacher U., Altendorf-Hofmann A. Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28(4): 537–45. doi: 10.1007/s00384-012-1553-0.
17. Hackl C., Neumann P., Gerken M., Loss M., Klinkhammer-Schalke M., Schlitt H.J. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2014; 14: 810. doi: 10.1186/1471-2407-14-810.
18. Tardu A., Kayaalp C., Yilmaz S., Tolan K., Ersan V., Karagul S., Ertugrul I., Kirmizi S. Resection of Colorectal Liver Metastasis with Vena Cava Resection. *Case Rep Surg.* 2016. doi: 10.1155/2016/8173048.
19. Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., Overman M.J., Eng C., Garrett C.R., Boutin A.T., Ferrarotto R., Lee M., Jiang Z.Q., Hoff P.M., Vauthey J.N., Vilar E., Maru D., Kopetz S. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015; 112(3): 424–8. doi: 10.1038/bjc.2014.619.
20. Zakaria S., Donohue J.H., Que F.G., Farnell M.B., Schleck C.D., Ilstrup D.M., Nagorney D.M. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg.* 2007; 246(2): 183–91. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180603039.
21. Spelt L., Andersson B., Nilsson J., Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38(1): 16–24. doi: 10.1016/j.ejso.2011.10.013.
22. Kato T., Yasui K., Hirai T., Kanemitsu Y., Mori T., Sugihara K., Mochizuki H., Yamamoto J. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46(10s): 22–31. doi: 10.1097/01.DCR.0000089106.71914.00.
23. Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J.C., Balladur P., Boudjema K., Bachellier P., Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1996; 77(7): 1254–62.
24. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999; 230(3): 309–18; discussion 318–21. doi: 10.1097/0000658-199909000-00004.
25. Iwatsuki S., Dvorchik I., Madariaga J.R., Marsh J.W., Dodson F., Bonham A.C., Geller D.A., Gayowski T.J., Fung J.J., Starzl T.E. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999; 189(3): 291–9. doi: 10.1016/s1072-7515(99)00089-7.
26. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008; 247(1): 125–35. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2.
27. Sasaki K., Morioka D., Conci S., Margonis G.A., Sawada Y., Ruzzenente A., Kumamoto T., Iacono C., Andreatos N., Guglielmi A., Endo I., Pawlik T.M. The Tumor Burden Score: A New “Metro-ticket” Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg.* 2018; 267(1): 132–41. doi: 10.1097/SLA.0000000000002064.
28. Margonis G.A., Sasaki K., Gholami S., Kim Y., Andreatos N., Rezaee N., Deshwar A., Buettner S., Allen P.J., Kingham T.P., Pawlik T.M., He J., Cameron J.L., Jarnagin W.R., Wolfgang C.L., D'Angelica M.I., Weiss M.J. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2018; 105(9): 1210–20. doi: 10.1002/bjs.10838.
29. Norén A., Eriksson H.G., Olsson L.I. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases: a nationwide study. *Eur J Cancer.* 2016; 53: 105–14. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.055.
30. Chakedis J., Schmidt C.R. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018; 27(2): 377–399. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010.
31. Misiakos E.P., Karidis N.P., Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(36): 4067–75. doi: 10.3748/wjg.v17.i36.4067.
32. Väyrynen V., Wirta E.V., Seppälä T., Sihvo E., Mecklin J.P., Vasala K., Kellokumpu I. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open.* 2020; 4(4): 685–92. doi: 10.1002/bjs5.50299.
33. Ramos E., Torras J., Lladó L., Rafecas A., Serrano T., Lopez-Gordo S., Busquets J., Fabregat J. The influence of steatosis on the short- and long-term results of resection of liver metastases from colorectal carcinoma. *HPB (Oxford).* 2016; 18(4): 389–96. doi: 10.1016/j.hpb.2015.12.002.

34. Chua H.K., Sondenaa K., Tsiotos G.G., Larson D.R., Wolff B.G., Nagorney D.M. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(8): 1310–6. doi: 10.1007/s10350-004-0586-z.
35. Mentha G., Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth A.D. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006; 93(7): 872–8. doi: 10.1002/bjs.5346.
36. van der Pool A.E., de Wilt J.H., Lalmahomed Z.S., Eggermont A.M., Ijzermans J.N., Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2010; 97(3): 383–90. doi: 10.1002/bjs.6947.
37. Baltatzis M., Chan A.K., Jegatheeswaran S., Mason J.M., Siriwardena A.K. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 159–65. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.002.
38. Adam R., de Gramont A., Figueras J., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Teh C., Tejpar S., Van Cutsem E., Vauthey J.N., Pahlman L.; of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41(9): 729–41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006.
39. Martin R., Paty P., Fong Y., Grace A., Cohen A., DeMatteo R., Jarnagin W., Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003; 197(2): 233–41; discussion 241–2. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00390-9.
40. Li Z.Q., Liu K., Duan J.C., Li Z., Su C., Yang J. Meta-analysis of simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases. *Hepatol Res*. 2013; 43(1): 72–83. doi: 10.1111/j.1872-034-X.2012.01050.x.
41. Yin Z., Liu C., Chen Y., Bai Y., Shang C., Yin R., Yin D., Wang J. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology*. 2013; 57(6): 2346–57. doi: 10.1002/hep.26283.
42. Feng Q., Wei Y., Zhu D., Ye L., Lin Q., Li W., Qin X., Lyu M., Xu J. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable—a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0104348.
43. Abelson J.S., Michelassi F., Sun T., Mao J., Milsom J., Samstein B., Sedrakyan A., Yeo H.L. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(6): 975–82. doi: 10.1007/s11605-017-3422-1.
44. Guerra F., Petrelli F., Greco P.A., Sisti V., Catarci M., Montalti R., Patrìti A.; Italian Colorectal Anastomotic Leakage (iCral) Study Group. The impact of synchronous liver resection on the risk of anastomotic leakage following elective colorectal resection. A propensity score match analysis on behalf of the iCral study group. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(11): 2873–9. doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.042.
45. Ferretti S., Tranchart H., Buell J.F., Eretta C., Patrìti A., Spampinato M.G., Huh J.W., Vigano L., Han H.S., Ettorre G.M., Jovine E., Gambin T.C., Belli G., Wakabayashi G., Gayet B., Dagher I. Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study. *World J Surg*. 2015; 39(8): 2052–60. doi: 10.1007/s00268-015-3034-4.
46. Zhu D.X., He G.D., Mao Y.H., Wei Y., Ren L., Lin Q., Wang X.Y., Xu J.M. [Efficacy analysis on laparoscopic simultaneous resection of primary colorectal cancer and liver metastases]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020; 23(6): 584–8. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200412-00197.

Поступила/Received 27.02.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 07.04.2023

Принята к публикации/Accepted 14.04.2023

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Добродеев Алексей Юрьевич**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

**Костромичий Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

**Тарасова Анна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1554-3063. Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

**Бабьшкіна Наталия Николаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2738-9275. Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Пономарева Анастасия Алексеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3185-5606. Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Добродеев Алексей Юрьевич**: ответственность за целостность всех частей обзора, написание текста и редактирование.

**Костромичий Дмитрий Николаевич**: концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**: утверждение окончательного варианта обзора.

**Тарасова Анна Сергеевна**: сбор и обработка материала.

**Бабьшкіна Наталия Николаевна**: редактирование.

**Пономарева Анастасия Алексеевна**: редактирование.

**Финансирование**

Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00212 от 13.05.2022 «Транскриптомные и протеомные маркеры прогноза и эффективности терапии метастатического рака толстой кишки».

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Aleksey Yu. Dobrodeev**, MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

**Dmitry N. Kostromitsky**, MD, PhD, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

**Sergey G. Afanasyev**, MD, DSc, Professor, Head of Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 21333316900. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

**Anna S. Tarasova**, MD, PhD, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): V-1388-2018. ORCID: 0000-0001-6247-3434.

**Natalia N. Babyshkina**, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 26641099700. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Anastasia A. Ponomareva**, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

**Aleksey Yu. Dobrodeev**: writing and editing of the manuscript.

**Dmitry N. Kostromitsky**: study conception and design, writing and editing of the manuscript.

**Sergey G. Afanasyev**: approval of the final version of the manuscript.

**Anna S. Tarasova**: data collection and interpretation.

**Natalia N. Babyshkina**: editing of the manuscript.

**Anastasia A. Ponomareva**: editing of the manuscript.

**Funding**

The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00212 dated May 13, 2022 “Transcriptomic and proteomic markers for the prognosis and effectiveness of therapy for metastatic colon cancer”.

**Conflict of interests**

The authors declare that they have no conflict of interest.