

Факторы прогноза у пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени

Г. Г. Макиев, А. Б. Допчут, Р. Ш. Абдулаева, Г. М. Найдин, Е. С. Обаревич, Н. С. Бесова, А. Н. Поляков, М. Ю. Федянин, А. А. Трякин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка прогностических факторов у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и изолированными метастазами в печени, а также анализ роли системной терапии в достижении резектабельности и влияния хирургического лечения на выживаемость.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование 371 пациента с мКРР и изолированными исходно нерезектабельными метастазами в печени. Оценка резектабельности проводилась мультидисциплинарным консилиумом. Пациенты получали системную химиотерапию с таргетными препаратами (бевацизумаб или анти-EGFR). Проводилась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты конверсии метастазов, однофакторный и многофакторный анализы прогностических факторов.

Результаты. Частота конверсии в резектабельное состояние составила 60,1 % (потенциально резектабельные метастазы) и 25,9 % (нерезектабельные). ВБП – 11,3 мес (12,7 мес для резектабельных, 10,5 мес – для нерезектабельных). Радикальная R0-резекция достигнута у 78,8 и 72,4 % пациентов соответственно. Согласно многофакторному анализу благоприятно на ВБП влияли следующие факторы: удаление первичной опухоли и стабилизация, частичный ответ на противоопухолевую терапию; негативные прогностические факторы: нерезектабельный характер метастазов в печени, единичные и неисчислимы метастазы.

Выводы. Комбинированный подход улучшает выживаемость пациентов с мКРР в случае успешной конверсии нерезектабельных метастазов после системной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, нерезектабельные и потенциально резектабельные метастазы, химиотерапия, таргетная терапия, конверсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Prognostic factors in patients with colorectal cancer and isolated potentially resectable or unresectable liver metastases

G. G. Makiev, A. B. Dopchut, R. Sh. Abdulayeva, G. M. Naydin, E. S. Obarevich, N. S. Besova, A. N. Polyakov, M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Objective: to evaluate prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and isolated liver metastases, and to analyze the role of systemic therapy in achieving resectability and the impact of surgical treatment on survival outcomes.

Materials and methods. A retrospective study of 371 patients with mCRC and initially unresectable isolated liver metastases. Resectability was assessed by a multidisciplinary tumor board. Patients received systemic chemotherapy with targeted agents (bevacizumab or anti-EGFR). Progression-free survival (PFS), conversion rates, and prognostic factors were analyzed using univariate and multivariate methods.

Results. The conversion rate to resectability was 60.1 % (potentially resectable metastases) and 25.9 % (unresectable metastases). Median PFS was 11.3 months (12.7 months for resectable vs. 10.5 months for unresectable). R0 resection was achieved in 78.8 % and 72.4 % of patients, respectively. Multivariate analysis identified favorable prognostic factors: primary tumor resection and disease stabilization/partial response to therapy. Poor prognostic factors included unresectable metastases and limited/non-countable metastatic lesions.

Conclusions. A combined systemic and surgical approach improves survival in mCRC patients, particularly after successful conversion of initially unresectable metastases.

KEYWORDS: colorectal cancer, unresectable and potentially resectable metastases, chemotherapy, targeted therapy, conversion.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was performed without external funding.

Введение

Колоректальный рак остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире. У 20–30 % пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) наблюдается изолированное метастатическое поражение печени, которое в большинстве

случаев носит первично нерезектабельный характер [1]. Системная химиотерапия в большинстве случаев является единственным методом лечения таких пациентов с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) около 11 %. В то же время у пациентов, кому удалось провести локальное лечение метастазов в печени, данный показатель достигает

50–60 % [2]. Частота конверсии, то есть перехода нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние, варьирует, по разным данным, от 20 до 50 % [3–5]. То есть проведение эффективной лекарственной терапии позволяет у части пациентов достичь резектабельности метастазов, что ассоциировано со значительным увеличением продолжительности жизни вплоть до возможного излечения части таких больных [6].

Для стратификации прогноза и оценки риска рецидива после резекции метастазов в печени используются различные прогностические шкалы [7–10]. Они учитывают такие факторы, как интервал без заболевания, количество и размер метастазов, стадия первичной опухоли, возраст и уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) [11, 12]. Однако они разработаны для первично резектабельных сценариев. Прогноз у пациентов с синхронными метастазами в печени при КРР, как правило, хуже по сравнению с метастазами [13]. Современные исследования также подчеркивают важность молекулярных факторов, таких как мутации в генах *RAS*, *BRAF*, *TP53* и *SMAD 4*, *MSI*, которые ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом [2, 14–16].

Целью данного исследования является оценка факторов прогноза у пациентов с мКРР и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени, а также анализ роли системной терапии в достижении конверсии метастазов в резектабельное состояние и влиянии хирургического лечения на отдаленные результаты. Таким образом, данное исследование направлено на улучшение понимания прогностических факторов и оптимизацию лечебной стратегии для пациентов с мКРР и метастазами в печени, что может способствовать повышению выживаемости этой категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные пациентов с метастатическим колоректальным раком, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2023 г., большинство пациентов получали терапию в отделении противоопухолевой лекарственной терапии № 2. В анализ были включены только пациенты с мКРР и изолированными потенциально резектабельными или нерезектабельными метастазами в печени. Оценка резектабельности проводилась преимущественно на мультидисциплинарном консилиуме с участием гепатохирургов. Нерезектабельными метастазами считались в случае невозможности проведения резекции печени из-за технической сложности удаления всех очагов, прилегания к крупным сосудам, недостаточного остаточного объема печени после резекции; потенциально резектабельными – в случае если хирургическое лечение теоретически реализуемо, однако R0-резекция невозможна, или успешность резекции в целом является сомнительной, ввиду чего необходимо уменьшение метастазов посредством лекарственной терапии.

Все пациенты на первом этапе получили системную противоопухолевую терапию на основании фторурацила, оксалиплатина, иринотекана, у ряда пациентов с таргетным препаратом по показаниям с повторной оценкой эффекта каждые 2–3 месяца. При достижении резектабельности пациентам проводилась резекция печени, в некоторых случаях при необходимости с дополнительным интраоперационным применением различных абляционных технологий. При синхронном метастазировании в случае наличия симптомов со стороны первичной опухоли на первом этапе допускалось выполнение резекции толстой кишки с последующим началом химиотерапевтического лечения. В случае бессимптомной первичной опухоли при переводе в резектабельное состояние метастазов в печени последовательность хирургических этапов – удаление первичной опухоли и резекция печени симультанно или поэтапно – определялась командой специалистов, включавшей гепатохирургов, колопроктологов, химиотерапевта, радиотерапевта, на мультидисциплинарном консилиуме.

Статистический анализ проводился с использованием программы для статистических вычислений R 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных; медианы (1-й, 3-й квартили), минимального и максимального значений для количественных переменных. Для сравнения групп в отношении количественных показателей использовался t-тест Уэлча и ранговый тест Манна – Уитни в зависимости от результатов оценки характера выборочного распределения. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона. В качестве оценки эффекта при сравнении групп в отношении бинарных и порядковых показателей использовалось отношение пропорциональных шансов или отношение рисков (ОР) с соответствующими 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ).

Основным признаком эффективности лекарственной терапии были: показатель частоты конверсии метастазов в резектабельное состояние, оцененное по частоте проведения R0/1 резекций; частота объективного ответа (ЧОО); время без прогрессирования (ВБП), определявшееся как интервал от начала лечения до зафиксированного по данным рентгенологического обследования прогрессирования заболевания по шкале RECIST1.1 или смерти пациента от любой из причин, если таковая наступит раньше. При проведении анализа выживаемости использовался метод Каплана – Мейера. Для выявления предикторов времени до прогрессирования использовались однофакторные регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Многофакторный анализ факторов проводился методом пошагового отбора признаков с исключением.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование был включен 371 пациент с мКРР и изолированными потенциально резектабельными (медиана наблюдения 23,82 мес) или нерезектабельными (медиана наблюдения 20,1 мес) метастазами в печени. Пациенты получали лечение

в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2023 г. Из них 143 пациента (38,5%) имели потенциально резектабельные метастазы, а 228 пациентов (61,5%) – нерезектабельные. Группы пациентов в целом были сбалансированы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Медиана возраста в обеих группах составила 58 лет (диапазон: 19–84 года в группе с резектабельными метастазами и 25–80 лет в группе с нерезектабельными метастазами, $p=0,5$). В обеих группах преобладали пациенты с левосторонней локализацией первичной опухоли и синхронным характером метастазов в печени. В группе с потенциально резектабельными метастазами солитарные метастазы наблюдались у 18,2% пациентов, тогда как в группе с нерезектабельными метастазами этот показатель составил всего 3,5% ($p<0,001$). Множественные метастазы (≥ 5) были выявлены у 33,6%

пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 82,0% пациентов с нерезектабельными метастазами ($p<0,001$). В подавляющем большинстве случаев наблюдалось билобарное поражение печени. Медиана уровня РЭА до лечения составила 104 нг/мл (диапазон 1,6–5009 нг/мл) в группе с потенциально резектабельными метастазами и 238 нг/мл (диапазон 0,5–31959 нг/мл) в группе с нерезектабельными метастазами ($p=0,023$). Характеристика мутационного профиля соответствует литературным данным.

Проведенное лечение. В данном ретроспективном исследовании все пациенты с мКРР и изолированными метастазами в печени на первом этапе получали системную противоопухолевую терапию. Большинство пациентов получали химиотерапию первой линии в виде триплетных (FOLFOXIRI) или дуплетных (XELOX, FOLFOX, FOLFIRI) схем. FOLFOXIRI была назначена 34,3% пациентов с по-

тенциально резектабельными метастазами и 37,3% пациентов с нерезектабельными метастазами. Дуплетные схемы, такие как XELOX и FOLFOX, применялись у 62,2 и 59,2% пациентов соответственно. Также небольшой процент пациентов получал другие режимы химиотерапии, в частности, монотерапию фторпиримидинами ввиду соматического статуса. Таргетная терапия была включена в лечение у небольшой части пациентов. Бевацизумаб применялся у 28,7% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 38,6% пациентов с нерезектабельными метастазами. Анти-EGFR антитела использовались у 16,8 и 21,9% пациентов соответственно. Различия в применении таргетных препаратов между группами были статистически значимыми ($p=0,018$ для бевацизумаба и $p=0,18$ для анти-EGFR антител). Поддерживающая терапия после первой линии химиотерапии в случае недостижения резектабельности применялась у 18,2% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 32,9% пациентов с нерезектабельными метастазами ($p=0,002$). Ряду пациентов после проведения резекции печени проводилась послеоперационная химиотерапия (до суммарно 6 мес вместе с предоперационной химиотерапией) оксалиплатинсодержащим режимом или фторпиримидинами в монорежиме (табл. 1).

Эффективность лечения. Основным показателем эффективности лекарственной терапии была частота

Характеристика пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени

Таблица 1

Показатели	Пациенты с потенциально резектабельными метастазами, n=143	Пациенты с нерезектабельными метастазами, n=228	p
Пол, n (%)			
Мужской	90 (62,9%)	122 (53,5%)	0,074
Женский	53 (37,1%)	106 (46,5%)	
Возраст (лет), Me (Q1; Q3)	58 (50; 66)	58 (49; 65)	0,5
Min – Max	19–84	25–80	
Локализация опухоли, n (%)			
Правосторонняя	28 (19,6%)	57 (25,0%)	0,2
Левосторонняя	61 (42,6%)	105 (46,1%)	
Прямая кишка	54 (37,8%)	66 (28,9%)	
Синхронные метастазы	117 (81,8%)	206 (90,4%)	0,017
Распространенность первичной опухоли, n (%)			
T1	0	2 (0,9%)	0,5
T2	11 (7,7%)	10 (4,4%)	
T3	85 (59,4%)	138 (60,5%)	
T4	47 (32,9%)	78 (34,2%)	
Метастазы в регионарные л/у, n (%)			
N0	47 (32,9%)	48 (21,1%)	0,028
N1	60 (42,0%)	122 (53,5%)	
N2	36 (25,2%)	58 (25,4%)	
Число метастазов, n (%)			
Солитарный (1)	26 (18,2%)	8 (3,5%)	<0,0001
Единичные (2–4)	43 (30,1%)	8 (3,5%)	
Множественные (≥ 5)	26 (18,2%)	25 (11,0%)	
Неисчислимые	48 (33,6%)	187 (82,0%)	
Поражение по долям, n (%)			
Одна доля	51 (35,7%)	11 (4,8%)	<0,0001
Две доли	92 (64,3%)	217 (95,2%)	
Размер наибольшего очага, n/N (%)			
<5 см	45/75 (60,0%)	65/151 (43,0%)	0,055
≥ 5 –9 см	21/75 (28,0%)	59/151 (39,1%)	
≥ 10 см	9/75 (12,0%)	27/151 (17,9%)	
РЭА до лечения, нг/мл., Me (Q1; Q3)	104 (14; 452)	238 (57; 776)	0,023
Min – Max	1,6–5009	0,5–31959	
Наличие адьювантной химиотерапии в анамнезе	17 (11,9%)	16 (7,0%)	0,11
Мутационный статус, n (%)			
Дикий тип опухоли, MSS	66 (46,2%)	115 (50,4%)	0,3
Мутированный тип (KRAS/NRAS/BRAF/Her2), MSS	73 (51,1%)	111 (48,7%)	
MSI	4 (2,8%)	2 (0,9%)	
Удаление первичной опухоли, n (%)	118 (82,5%)	145 (63,6%)	0,001
Лучевая терапия первичной опухоли, n (%)	15 (10,5%)	19 (8,3%)	0,3

конверсии метастазов в резектабельное состояние, которая оценивалась по частоте проведения R0/1 резекций. В группе пациентов с потенциально резектабельными метастазами резекция печени была выполнена у 60,1 % пациентов, тогда как в группе с нерезектабельными метастазами этот показатель составил 25,9 % ($p < 0,001$). Медиана времени от начала лечения до резекции печени составила в группе пациентов с потенциально резектабельными метастазами – 6,2 (4,0; 8,4) мес, в группе с нерезектабельными – 7,3 (5,1; 10,5) мес. Контроль заболевания на первой линии терапии наблюдался у 90,2 % пациентов в группе с потенциально резектабельными метастазами и 85,1 % у пациентов с нерезектабельными метастазами ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Результаты выживаемости. При анализе выживаемости в зависимости от резектабельности метастазов были выявлены значимые различия. Медиана ВБП среди пациентов с потенциально резектабельными метастазами составила 12,7 мес (95 % ДИ 11,7–16,0 мес). Среди пациентов с нерезектабельными метастазами мВБП была значительно ниже и составила 10,5 мес (95 % ДИ 9,8–11,7 мес) (рис. 1). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,014$). У больных, перенесших метастазэктомию, медиана ВБП составила 13,0 мес (95 % ДИ 12,1–16,2 мес); у пациентов без метастазэктомии мВБП была значительно ниже и составила 10,1 мес (95 % ДИ 9,1–11,4 мес) (рис. 2). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Среди пациентов, перенесших резекцию печени, также наблюдались различия в зависимости от исходной резектабельности метастазов. Пациенты с потенциально резектабельными метастазами демонстрировали медиану ВБП 14,5 мес (95 % ДИ 12,1–17,3 мес), с нерезектабельными метастазами мВБП была ниже и составила 12,4 мес (95 % ДИ 10,0–16,3 мес) (рис. 3). Хотя различия между этими группами не достигли статистической значимости ($p = 0,69$), тенденция к более высокой выживаемости у пациентов с изначально резектабельными метастазами сохраняется. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всей популяции пациентов составила 11,3 мес (95 % ДИ 10,6–12,4 мес).

Резекция печени, n (%)	86 (60,1 %)	59 (25,9 %)	<0,0001
Объем хирургического лечения мтс печени, n/N (%)			
Сегментэктомия	28/85 (32,9 %)	11/58 (19,0 %)	0,2
Гемигепатэктомия	20/85 (23,5 %)	13/58 (22,4 %)	
Паратуморальная/атипичная резекция	7/85 (8,2 %)	7/58 (12,1 %)	
Абляции в самостоятельном варианте	3/85 (3,5 %)	5/58 (8,6 %)	
Мультирезекция	6/85 (7,1 %)	10/58 (17,2 %)	
Гемигепатэктомия + сегментэктомия	13/85 (15,3 %)	8/58 (13,8 %)	
Паратуморальная резекция + любой другой объем	8/85 (9,4 %)	4/58 (6,9 %)	
Локальные методы лечения дополнительно к операции, n (%)	18 (12,6 %)	15 (6,6 %)	0,048
Радикальность хирургического лечения мтс печени, n/N (%)			
R0-резекция	67/85 (78,8 %)	42/58 (72,4 %)	0,4
R1-резекция	18/85 (21,2 %)	16/58 (27,6 %)	
Химиотерапия 1-й линии:			
Триплет (FOLFOXIRI, n=134)	49 (34,3 %)	85 (37,3 %)	0,018
Дуплет (XELOX, n=60; FOLFOX, n=146; FOLFIRI, n=18)	89 (62,2 %)	135 (59,2 %)	
Другие	5 (3,5 %)	8 (3,5 %)	
Количество курсов 1-й линии химиотерапии	8 (7; 10)	8 (5; 9)	
Me (Q1; Q3) Min – Max	1–14	1–21	
Таргетный препарат, n (%):			
Бевацизумаб	41 (28,7 %)	88 (38,6 %)	0,018
Анти-EGFR антитела	24 (16,8 %)	50 (21,9 %)	
Не применялся	78 (54,5 %)	90 (39,5 %)	
Эффект 1-й линии:			
Полный ответ	6 (4,2 %)	4 (1,8 %)	<0,0001
Частичный ответ	83 (58,0 %)	98 (42,9 %)	
Стабилизация	40 (28,0 %)	92 (40,4 %)	
Прогрессирование во время терапии	14 (9,8 %)	34 (14,9 %)	
Послеоперационная химиотерапия	14 (9,7 %)	13 (5,7 %)	0,07
Поддерживающая терапия в случае недостижения резектабельности	26 (18,2 %)	75 (32,9 %)	0,002

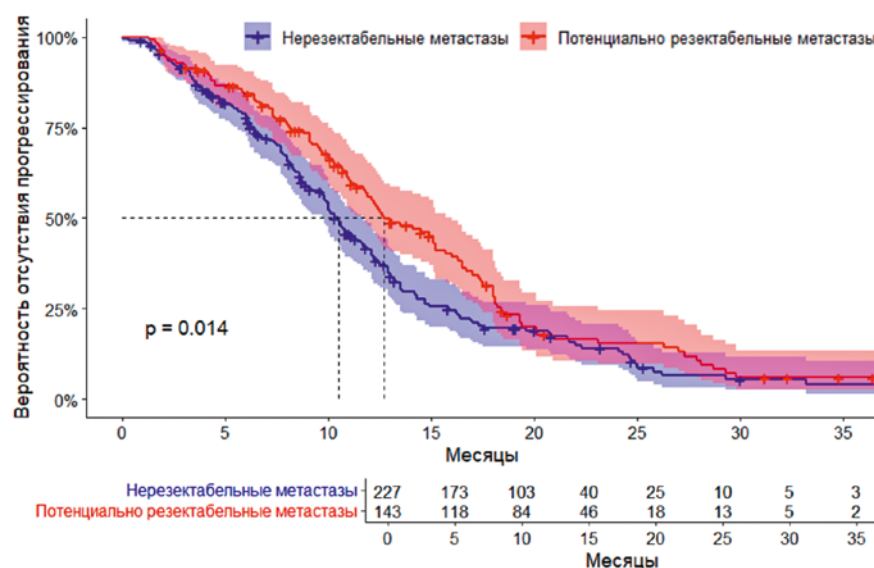


Рисунок 1. мВБП в зависимости от резектабельности: нерезектабельные метастазы – 10,5 (95 % ДИ 9,8–11,7) мес; потенциально резектабельные – 12,7 (95 % ДИ 11,7–16,0) мес

Проведенный однофакторный анализ выявил несколько значимых факторов, влияющих на ВБП. Статистически достоверно ВБП улучшали следующие показатели: потенциально резектабельный характер метастазов, удаление первичной опухоли, проведение хирургического лечения метастазов в печени, полный и частичный ответ на проводимую терапию, тогда как прогрессирование во время терапии первой линии

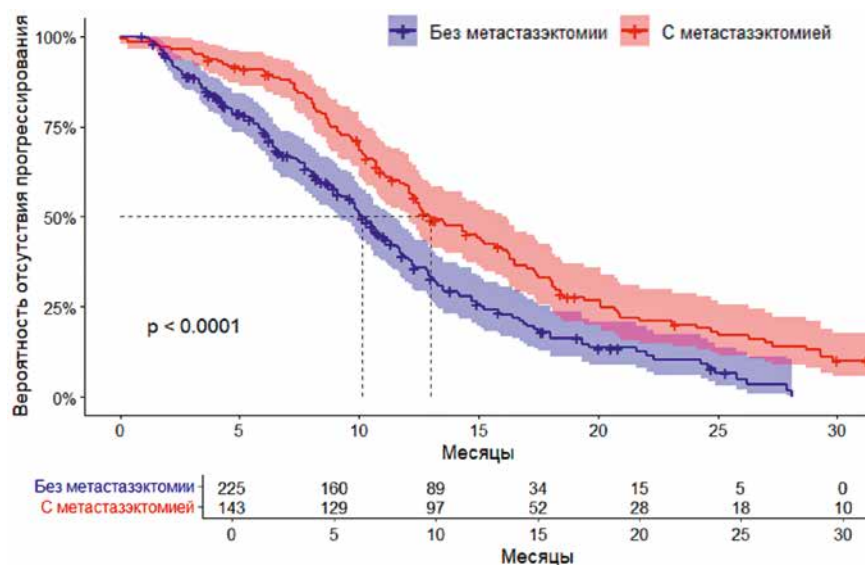


Рисунок 2. ВБП в зависимости от выполненной резекции печени: без резекции – 10,1 (95% ДИ 9,1–11,4) мес, при проведении резекции печени – 13,0 (95% ДИ 12,1–16,2) мес

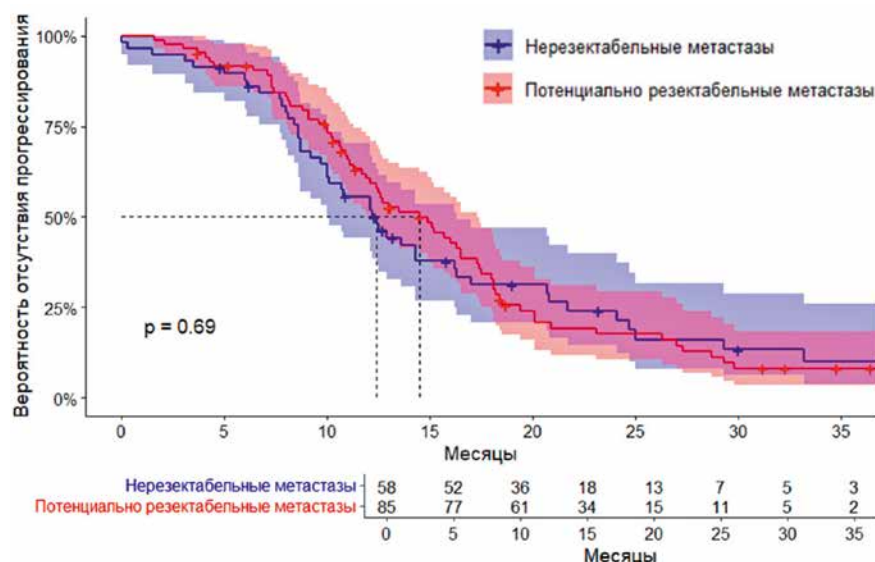


Рисунок 3. ВБП в зависимости от характеристики резектабельности среди пациентов, перенесших резекцию печени: пациенты с исходно нерезектабельными метастазами – 12,4 (95% ДИ 10,0–16,3), с потенциально резектабельными – 14,5 (95% ДИ 12,1–17,3)

Таблица 2
Однофакторный и многофакторный анализ по выявлению факторов риска прогрессирования (согласованность многофакторной модели = 68,3%, p (Wald) < 0,0001)

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 65 лет	0,97 (0,74–1,27)	0,8	–	–
Мужской пол	0,96 (0,76–1,22)	0,7	–	–
Резектабельность	–	–	–	–
Потенциально резектабельные метастазы	1,35 (1,06–1,73)	0,015	1,43 (1,05–1,96)	0,022
Нерезектабельные метастазы	–	–	–	–
Режим химиотерапии	–	–	–	–
Триплет	–	0,064	–	–
Дуплет	1,26 (0,99–1,60)	–	–	–
Локализация опухоли	–	–	–	–
Правосторонняя	–	0,4	–	–
Левосторонняя	0,89 (0,68–1,18)	–	–	–
Синхронные метастазы	1,20 (0,84–1,71)	0,3	–	–
Удаление первичной опухоли	0,68 (0,52–0,89)	0,005	0,70 (0,53–0,92)	0,012
Резекция печени (R0/I)	0,58 (0,45–0,75)	<0,001	–	–
R0 резекция печени	0,58 (0,44–0,75)	<0,001	–	–

значительно ухудшало прогноз. Остальные факторы перечислены в табл. 2, прочерками указаны показатели, взятые за референсные значения для расчета бинарных признаков. Согласованность полученной многофакторной модели = 68,3 %, учитывая p (Wald) < 0,0001, модель можно считать значимой. Согласно многофакторному анализу благоприятно на ВБП влияли следующие факторы: удаление первичной опухоли и эффект на противоопухолевую терапию в виде стабилизации и частичного ответа. Негативными прогностическими факторами в отношении ВБП явились нерезектабельный характер метастазов в печени, единичные и неисчислимы метастазы (табл. 2).

Обсуждение и выводы

Результаты нашего исследования являются отражением реальной клинической практики крупного центра по лечению пациентов с мКРР и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени за последние 10 лет. Данные подтверждают результаты международных исследований, а также выделяют некоторые нетипичные факторы. Большинство пациентов получали дуплет, практически половина пациентов не получала таргетный препарат (рис. 1), что не вполне соответствует современной концепции лечения таких пациентов [17]. Несмотря на это, частота конверсии и выполнение хирургического лечения были довольно значимыми (60,1 % у пациентов с потенциально резектабельными метастазами, 25,9 % – с нерезектабельными). Однако, согласно наиболее крупным рандомизированным исследованиям, таким как DEEPER, CAIRO5, OLIVIA и др., данный показатель у нерезектабельной группы при применении триплетной химиотерапии составляет около 40–50 % [18, 19]. Кроме того, известно, что добавление таргетного препарата повышает частоту резекций печени [20]. Несмотря на это, ВБП в нашей работе была довольно значимой – 11,3 мес на общую популяцию, что сопоставимо с литературными данными, например, в исследовании CAIRO5

(12,2 против 9,9 мес при сравнении триплета и дуплета в комбинации с бевацизумабом) [19].

Следует отметить важность характеристики резектабельности метастазов в печени как одного из наиболее значимых прогностических факторов, влияющего на выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с потенциально резектабельными метастазами составила 12,7 мес, что значительно выше, чем у пациентов с нерезектабельными метастазами (10,5 мес). Проведение резекции печени также оказало значительное влияние на выживаемость пациентов. Медиана ВБП у пациентов, перенесших метастазэктомия, составила 13,0 мес, тогда как у пациентов без хирургического лечения этот показатель был значительно ниже (10,1 мес). Эти результаты подчеркивают важность хирургического подхода в лечении пациентов с мКРП и метастазами в печени. Однако такие отличия ВБП могут быть обусловлены лучшим объективным ответом на химиотерапию. Кроме того, проведение резекции печени не являлось благоприятным фактором в отношении ВБП в многофакторном анализе. Радикальная R0-резекция была достигнута у 78,8% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 72,4% пациентов с нерезектабельными метастазами, что также подтверждает возможность достижения радикальности даже у пациентов с изначально нерезектабельными метастазами. Отдельный анализ только тех пациентов, кому было проведено хирургическое лечение печени, демонстрирует значимые показатели выживаемости (12,4 и 14,6 мес). Притом сравнение группы с нерезектабельными и потенциально резектабельными метастазами среди прооперированных пациентов не продемонстрировало достоверных отличий. Можно предположить, что факт проведения резекции печени «уравнивает» прогноз у пациентов с потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами. Схожие результаты были получены в исследовании VOLFI [20].

Однофакторный и многофакторный анализы выявили несколько значимых факторов, влияющих на выживаемость. На сегодняшний день продолжаются дискуссии по поводу необходимости удаления первичной опухоли при мКРП и сохранении метастазов. Но подавляющее большинство данных указывает на то, что в этом нет необходимости при бессимптомной первичной опухоли ввиду отсутствия влияния на отдаленные результаты. В нашей работе удаление первичной опухоли оказалось благоприятным фактором. Предполагаем, что это нельзя однозначно интерпретировать, так как в данной работе не учитывалось, по какой причине была проведена данная операция. Также у большей части этих пациентов была проведена

Продолжение таблицы 2

Солитарные метастазы	0,85 (0,56–1,28)	0,4	–	–
Единичные метастазы	0,96 (0,69–1,34)	0,8	2,06 (1,35–3,15)	0,0008
Множественные метастазы	0,66 (0,46–0,95)	0,027	–	–
Неисчислимы метастазы	1,35 (1,05–1,73)	0,018	1,65 (1,16–2,35)	0,005
Пораженные доли				
Одна	–	0,13	–	–
Две	1,27 (0,93–1,74)	–	–	–
Размер наибольшего очага <5 см	1,03 (0,75–1,41)	0,8	–	–
Размер наибольшего очага 5–9 см	1,02 (0,73–1,42)	0,9	–	–
Размер наибольшего очага ≥10 см	0,92 (0,60–1,41)	0,7	–	–
Локальные методы лечения дополнительно к операции	0,85 (0,59–1,23)	0,4	–	–
Мутационный статус				
Дикий тип	–	0,4	–	–
Мутированный тип	1,11 (0,88–1,41)	–	–	–
Бевацизумаб	1,07 (0,84–1,36)	0,6	–	–
Анти-EGFR антитела	0,81 (0,60–1,09)	0,2	–	–
Полный ответ после 1-й линии	0,41 (0,18–0,94)	0,034	–	–
Частичный ответ после 1-й линии	0,58 (0,46–0,74)	<0,001	0,21 (0,15–0,29)	<0,0001
Стабилизация после 1-й линии	1,03 (0,80–1,32)	0,8	0,29 (0,20–0,41)	<0,0001
Прогрессирование во время терапии 1-й линии	9,96 (7,11–14,0)	<0,001	–	–

и метастазэктомия, что, по-видимому, и обуславливает хороший прогноз. Ответ на системную терапию оказался значимым фактором, влияющим на выживаемость. Частичный ответ на первую линию терапии был связан с более высокой ВБП, тогда как прогрессирование во время терапии значительно ухудшало прогноз. Это подтверждает важность эффективной системной терапии для достижения контроля над заболеванием и повышения шансов на успешное хирургическое лечение. Исходная нерезектабельность и неисчислимы метастазы в печени ожидаемо ухудшали ВБП. Интересно, что единичные метастазы (расценивались как нерезектабельные ввиду прилегания к сосудам) являлись неблагоприятным фактором, и такие пациенты прогрессировали раньше. В нашем исследовании мутационный статус опухоли (KRAS, NRAS, BRAF) не оказал значимого влияния на выживаемость, что может быть связано с низкой частотой применения таргетных препаратов. Однако современные исследования подчеркивают важность молекулярных характеристик опухоли для прогноза и выбора оптимальной терапии. В будущих исследованиях следует уделить большее внимание анализу молекулярных маркеров для лучшего понимания их роли в прогнозировании исходов у пациентов с мКРП.

Таким образом, комбинированный подход, включающий системную терапию и хирургическое лечение, является наиболее эффективной стратегией для улучшения выживаемости пациентов с мКРП и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли молекулярных маркеров и оптимизацию лечебных стратегий для этой категории пациентов.

Список литературы / References

1. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x

2. Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijck RS, Timmer FEF, Geboers B, Schouten EAC, et al. Primary Tumor Sidedness, RAS and BRAF Mutations and MSI Status as Prognostic Factors in Patients With Colorectal Liver Metastases Treated With Surgery and Thermal Ablation: Results From the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicines*. 2021; (9): 962. DOI: 10.3390/biomedicines9080962
3. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveldt OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (7): 757–771. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00219-X
4. Marques R.P., Duarte G.S., Serrantino C. et al. Triple (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLF-IRI or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 118: 54–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
5. Hurwitz H.L., Tan B.R., Reeves J.A., et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *Oncologist*. 2019; 24 (7): 921–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0344
6. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MA, de Wit JH. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015; 32 (5): 457–65. DOI: 10.1007/s10585-015-9719-0
7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 1999; 230: 309. DOI: 10.1097/0000658-199909000-00004
8. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver: A Prognostic Scoring System to Improve Case Selection, Based on 1568 Patients. *Cancer*. 1996; 77: 1254–62. PMID: 8608500.
9. Nagashima I, Takada T. Proposal of Criteria to Select Candidates With Colorectal Liver Metastases for Hepatic Resection: Comparison of Our Scoring System to the Positive Number of Risk Factors. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 6305–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i39.6305
10. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic Factors and Evaluation of a Clinical Score for Predicting Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Liver Int*. 2009; 29: 89–102. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01845.x
11. Kelm M, Schollbach J, Anger F, Wiegand A, Klein I, Germer CT, et al. Prognostic Impact of Additive Chemotherapy After Curative Resection of Metachronous Colorectal Liver Metastasis: A Single-Centre Retrospective Study. *BMC Cancer*. 2021; 21: 490. DOI: 10.1186/s12885-021-07941-2
12. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary Tumour Location Affects Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Two-Institutional Cohort Study With International Validation, Systematic Meta-Analysis and a Clinical Risk Score. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0217411. DOI: 10.1371/journal.pone.0217411
13. Nishioka Y, Morioka Y, Matoba S, Kuroyanagi H, Hashimoto M, Shindoh J. Prognostic Impact of Adjuvant Chemotherapy After Hepatic Resection for Synchronous and Early Metachronous Colorectal Liver Metastases. *Dig Surg*. 2017; 35: 187–95. DOI: 10.1159/000478791
14. Kawaguchi Y, Kopetz S, Newhook TE, De Bellis M, Chun YS, Tzeng CWD, et al. Mutation Status of RAS, TP53, and SMAD4 Is superior to Mutation Status of Ras Alone for Predicting Prognosis After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (19): 5843–51. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-0863
15. Andre T, Amankar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (5): 665–77. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21) 00064-4
16. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (2): 161–70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015
17. Bregni G., Adams R, et al. EORTC consensus recommendations on the optimal management of colorectal Cancer liver metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2025; 136: 102926. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102926.
18. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveldt OJL, et al. Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (7): 757–771. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00219-X
19. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; JCO2001225. DOI: 10.1200/JCO.20.01225
20. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tannapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as firstline treatment in patients with RAS wildtype metastatic colorectal cancer m(CRC): a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15): 3509. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3509

Вклад авторов. Г.Г. Макиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста; А.Б. Допчут: сбор материала; П.Ш. Абдулаева: сбор материала; Г.М. Найдин: сбор материала; Е.С. Обаревич: сбор и обработка материала; Н.С. Бесова: сбор и обработка материала; А.Н. Поляков: сбор и обработка материала; М.Ю. Федянин: сбор и обработка материала; А.А. Трякин: разработка концепции статьи, ее окончательное редактирование, сбор материала.

Authors' contributions. G. G. Makiev: study concept and design, data collection and analysis, manuscript writing; A. B. Dopchut: data collection; R. Sh. Abdulaeva: data collection; G. M. Naydin: data collection; E. S. Obarevich: data collection and analysis; N. S. Besova: data collection and analysis; A. N. Polyakov: data collection and analysis; M. Yu. Fedyanin: data collection and analysis; A. A. Tryakin: study concept, final editing of the manuscript, data collection.

Статья поступила / Received: 04.06.2025
Получена после рецензирования / Revised: 01.09.2025
Принята в печать / Accepted: 10.09.2025

Сведения об авторах

Макиев Георгий Георгиевич, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: mak.geor@yandex.ru, g.makiev97@gmail.com. eLibrary SPIN: 5068-0705. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Допчут Айнара Буяновна, ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: dopchut1705@gmail.com. ORCID: 0009-0000-6318-7552

Абдулаева Рукият Шамильевна, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: ruutlevi@gmail.com. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Найдин Григорий Михайлович, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: g.naydin1998@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1381-2855

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: obarevich@list.ru. eLibrary SPIN: 1939-8340. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: besovans@mail.ru. eLibrary SPIN: 7464-5830. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: dr.alexp@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., руководитель департамента науки. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., проф., зам. директора (НИИ КО) по научной работе, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. eLibrary SPIN: 7708-5775. ORCID: 0000-0003-2245-214X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Макиев Георгий Георгиевич.
E-mail: mak.geor@yandex.ru; g.makiev97@gmail.com

Для цитирования: Макиев Г.Г., Допчут А.Б., Абдулаева Р.Ш., Найдин Г.М., Обаревич Е.С., Бесова Н.С., Поляков А.Н., Федянин М.Ю., Трякин А.А. Факторы прогноза у пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-34-40>

About authors

Makiev Georgi G., predoctoral fellow, oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: mak.geor@yandex.ru, g.makiev97@gmail.com. eLibrary SPIN: 5068-0705. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Dopchut Ainara B., resident at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: dopchut1705@gmail.com. ORCID: 0009-0000-6318-7552

Abdulaeva Rukiya Sh., predoctoral fellow at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: ruutlevi@gmail.com. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Naydin Grigori M., predoctoral fellow, oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: g.naydin1998@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1381-2855

Obarevich Ekaterina S., oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: obarevich@list.ru. eLibrary SPIN: 1939-8340. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Besova Natalya S., PhD Med, leading researcher at Chemotherapy Dept No. 2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: besovans@mail.ru. eLibrary SPIN: 7464-5830. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Polyakov Aleksandr N., PhD Med, senior researcher at Dept of «Hepatopancreatobiliary Tumors» of N. N. Trapeznikov. E-mail: dr.alexp@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Fedyanin Mikhail Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Science Dept. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Tryakin Aleksei A., DM Sci (habil.), professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. eLibrary SPIN: 7708-5775. ORCID: 0000-0003-2245-214X

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Makiev Georgi G.
E-mail: mak.geor@yandex.ru; g.makiev97@gmail.com

For citation: Makiev G.G., Dopchut A.B., Abdulaeva R. Sh., Naydin G.M., Obarevich E.S., Besova N.S., Polyakov A.N., Fedyanin M. Yu., Tryakin A.A. Prognostic factors in patients with colorectal cancer and isolated potentially resectable or unresectable liver metastases. *Medical alphabet*. 2025; (26): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-34-40>

