

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-17-24  
УДК: 616.34-006.6-033.2-08:616.36:615.28

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Бабышкина Н.Н., Пономарева А.А., Ермоленко Р.В., Фролова И.Г., Черемисина О.В. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком с изолированным поражением печени. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(6): 17–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-17-24

For citation: Dobrodeev A.Yu., Kostromitsky D.N., Tarasova A.S., Afanasyev S.G., Babyskhina N.N., Ponomaryeva A.A., Ermolenko R.V., Frolova I.G., Cheremisina O.V. Short-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer patients with isolated liver metastasis. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(6): 17–24. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-6-17-24

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

А.Ю. Добродеев<sup>1</sup>, Д.Н. Костромицкий<sup>1</sup>, А.С. Тарасова<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>1</sup>,  
Н.Н. Бабышкина<sup>1,2</sup>, А.А. Пономарева<sup>1</sup>, Р.В. Ермоленко<sup>1</sup>, И.Г. Фролова<sup>1</sup>,  
О.В. Черемисина<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

**Цель исследования** – изучить непосредственную эффективность и переносимость неoadъювантной химиотерапии у больных колоректальным раком (КРР) с изолированным метастатическим поражением печени. **Материал и методы.** С 2020 г. в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии ТНИМЦ проводится пилотное исследование, в которое вошло 23 больных КРР с метастазами в печень. Комбинированное лечение включало 3 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме FOLFOXIRI + цетуксимаб (20 больных с wtKRAS) и FOLFOXIRI + бевацизумаб (3 больных с mtKRAS). После завершения НАХТ у всех больных выполнялась симультанная лапароскопическая резекция кишки с открытой резекцией печени. **Результаты.** Объективный ответ со стороны метастазов в печени достиг 100 % (полная регрессия – 8,7 %, частичная регрессия – 91,3 %), со стороны первичной опухоли – 100 % (частичная регрессия). Общая токсичность НАХТ составила 53,6 % и соответствовала I–II степени, наиболее часто наблюдались тошнота/рвота (27,5 %), полинейропатия (10,1 %), кожные реакции (10,1 %), гепатотоксичность (5,8 %). Хирургическое лечение у всех больных выполнено в радикальном объеме (R0). Послеоперационные осложнения развились у 19 (82,6 %) больных, из них у 18 (78,3 %) наблюдалась фебрильная температура (1 ст. по Clavien–Dindo), обусловленная применением во время операции на печени биполярной коагуляции, у 1 (4,4 %) больного сформировался желчный свищ класса b (3 A/B ст. по Clavien–Dindo). Послеоперационной летальности не было. Полный патоморфологический ответ со стороны метастазов в печени составил 4,4 % (TRG1 по Mandard), со стороны первичной опухоли в большинстве случаев регистрировалась TRG 3 – 87 %. **Заключение.** Комбинированное лечение больных КРР с метастазами в печень, включающее НАХТ по схеме FOLFOXIRI и таргетную терапию, характеризуется удовлетворительной переносимостью, оказывает выражающее повреждающее действие на опухоль и не влияет на течение послеоперационного периода. Для оценки отдаленных результатов лечения необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; метастазы в печень; неoadъювантная химиотерапия; хирургическое лечение.

## SHORT-TERM OUTCOMES OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH ISOLATED LIVER METASTASIS

A.Yu. Dobrodeev<sup>1</sup>, D.N. Kostromitsky<sup>1</sup>, A.S. Tarasova<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>1</sup>,  
N.N. Babushkina<sup>1,2</sup>, A.A. Ponomaryeva<sup>1</sup>, R.V. Ermolenko<sup>1</sup>, I.G. Frolova<sup>1</sup>,  
O.V. Cheremisina<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

**The purpose of the study** was to assess the short-term efficacy and tolerability of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in colorectal cancer (CRC) patients with isolated liver metastasis. **Material and Methods.** Since 2020, a pilot study including 23 CRC patients with liver metastasis has been conducted at the Abdominal Cancer Department of the Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). The combined treatment modality included 3 cycles of NAC according to FOLFOXIRI + cetuximab (20 patients with wtKRAS) and FOLFOXIRI + bevacizumab (3 patients with mtKRAS) regimens followed by simultaneous laparoscopic colorectal resection and open liver resection. **Results.** For liver metastases, the objective response rate reached 100 % (complete response: 8.7 %, partial response: 91.3 %). For the primary tumor, the objective response rate was 100 % (partial response). The overall NAC toxicity rate was 53.6 %. The major I–II grade toxicities included nausea/vomiting (27.5 %), polyneuropathy (10.1 %), skin reaction (10.1 %), hepatotoxicity (5.8 %), and corresponded to I–II grade. R0 resection was performed in all patients. Postoperative complications were observed in 19 (82.6 %) patients; of them 18 (78.3 %) had a febrile temperature (grade 1, according to the Clavien–Dindo classification) due to the use of bipolar coagulation during liver surgery, and 1 (4.4 %) patient developed a biliary fistula (3 A/B grade according to Clavien–Dindo). No postoperative death occurred. For liver metastasis, pathological complete response rate was 4.4 % (TRG1 according to Mandard); for the primary tumor, in most cases was TRG 3 – 87 %. **Conclusion.** Combined treatment modality, including NAC with FOLFOXIRI regimen and targeted therapy for CRC with liver metastases, is well tolerated, has a significant damaging effect on the tumor, and does not affect the course of the postoperative period. Further studies are required to assess the long-term treatment outcomes.

**Key words:** colorectal cancer; liver metastases; neoadjuvant chemotherapy; surgery.

### Введение

Колоректальный рак (КРР) в Российской Федерации занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Неудовлетворительные показатели выживаемости обусловлены тем, что на момент постановки диагноза практически у половины больных КРР выявляются метастазы в печени. При метастатическом КРР (мКРР) единственно возможным вариантом лечения первичной опухоли и метастазов в печени является оперативное вмешательство [2–4], которое позволяет добиться 5-летней выживаемости у 30–45 % больных. Однако только в 20 % случаев возможно хирургическое удаление метастатических очагов с «чистыми» краями резекции (R0).

Перспективным подходом к лечению мКРР является применение мультимодального метода [5, 6], включающего рациональное сочетание неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), таргетной терапии и хирургического лечения. Противоопухолевая

лекарственная терапия на предоперационном этапе позволяет оценить чувствительность опухоли к химиотерапии *in vivo*, проводить отбор больных на операцию, сократить размеры первичной опухоли и метастазов в печени, повысить резектабельность и возможность выполнения паренхимосберегающих оперативных вмешательств. В последние годы наиболее широко проводится химиотерапия с использованием дуплетов (FOLFOX, XELOX и FOLFIRI) с добавлением таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб), воздействующих на различные опухолевые рецепторы. При этом объективный ответ опухоли достигает 44,8–62 % [7, 8].

С целью повышения эффективности лечения в настоящее время активно используются триплеты, включающие фторпиримидины, оксалиплатин и иринотекан. Так, в исследовании GONO [9] в результате применения триплета FOLFOXIRI частота радикальных резекций печени была достоверно

выше (36 %), чем при использовании дуплета FOLFIRI (12 %), хотя и за счет большей, но управляемой токсичности, включая периферическую нейропатию и нейтропению. По данным многоцентрового рандомизированного исследования III фазы TRIBE 2 [10], у больных нерезектабельным мКРП с изолированным поражением печени медиана времени до прогрессирования в группе FOLFOXIRI + бевацизумаб была достоверно выше, чем в группе FOLFIRI + бевацизумаб (19,2 vs 16,4 мес). Наиболее частыми нежелательными явлениями при использовании триплета и дуплета были нейтропения (50 % vs 21 %) и диарея (17 % vs 5 %) ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, течение послеоперационного периода в группах не отличалось, и значимых различий в летальности не выявлено.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных лечению больных мКРП с изолированным поражением печени, до настоящего времени остается много вопросов, связанных с выбором оптимального режима химиотерапии и назначением биологических противоопухолевых агентов, оценкой эффективности и переносимости проводимого лечения, что представляет собой актуальную задачу современной клинической онкологии.

**Целью исследования** явилось изучение непосредственной эффективности и переносимости неоадьювантной химиотерапии у больных КРП с изолированным метастатическим поражением печени.

### Материал и методы

В отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2020 г. проводится пилотное исследование, в которое было включено 23 больных мКРП с изолированным поражением печени (табл. 1). В рамках комбинированного лечения при wtKRAS применялось 3 курса НАХТ по схеме FOLFOXIRI + цетуксимаб (20 больных), при mtKRAS (3 больных) – 3 курса НАХТ по схеме FOLFOXIRI + бевацизумаб. После завершения неоадьювантного лечения у всех больных выполнялась симультанная лапароскопическая резекция кишки с открытой резекцией печени. Средний возраст больных составил 49,3 (40,3–58) года. Соотношение мужчин и женщин  $\approx 1:1$ . Наиболее часто опухолью поражались сигмовидная кишка (47,8 %) и ректосигмоидный переход (21,7 %). Среднее количество метастазов в печени – 3 (1–11). Морфологический тип опухоли – аденокарцинома различной степени дифференцировки. Общее состояние всех больных соответствовало 0–1 баллу по шкале ECOG.

Обследование до начала лечения включало: спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, видеоколоноскопию

с биопсией опухоли для морфологического исследования, исследование опухолевых маркеров (РЭА). Эффективность неоадьювантного лечения анализировали с использованием шкалы RECIST 1.1 – полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация процесса и прогрессирование (по данным СКТ органов брюшной полости и МРТ органов малого таза). Нежелательные явления химиотерапии оценивались по критериям NCI CTCAE (v.4.03). Особенности течения послеоперационного периода анализировались с учетом степени тяжести нежелательных явлений на основании шкалы Clavien–Dindo (2004). Лечебный патоморфоз в первичной опухоли и метастазах в печени изучен по схеме А.М. Mandard.

Для статистической обработки полученных результатов применялся пакет программ “Statistica for Windows” (версия 8.0). Описание качественных данных проводилось с использованием абсолютных и относительных значений, количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 %). С целью анализа количественных данных измерений вида «до-после» применялся критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Неоадьювантное лечение в запланированном объеме было завершено у всех больных – всего у 23 пациентов проведено 69 курсов. После проведения неоадьювантного лечения объективный ответ первичной опухоли составил 100 % и был представлен во всех случаях частичной регрессией, по метастазам в печени ответ также достиг 100 %, включая полную регрессию – 8,7 % и частичную регрессию – 91,3 % (табл. 2). По данным литературы, при использовании химиотерапии по схеме FOLFOXIRI объективный ответ со стороны метастатических очагов в печени составляет 66 % (полная регрессия – 8 %, частичная регрессия – 58 %) [9]. Более высокие показатели объективного ответа в нашем исследовании обусловлены тем, что дополнительно к химиотерапии проводилась таргетная терапия.

Анализ уровня онкомаркеров показал, что в результате канцероцидного действия неоадьювантного лечения отмечено значимое снижение уровня РЭА ( $p < 0,05$ ). Так, если до НАХТ средний уровень РЭА составлял 155,8 нг/мл (122,4–176,9), то после 3 курсов противоопухолевого лекарственного лечения он снизился до 4,1 нг/мл (3,3–5,2).

Общая токсичность НАХТ составила 53,6 %. Нежелательные явления были представлены следующим образом: в большинстве случаев встречались тошнота/рвота – 19 (27,5 %), одинаково часто отмечались полинейропатия и кожная токсичность – по 7 (10,1 %), реже регистрировалась гепатотоксичность – 4 (5,8 %). Во всех случаях нежелательные явления соответствовали I и II степени.

Таблица 1/Table 1

**Общая характеристика больных**  
**General characteristics of patients**

Parameter/Параметр	Number of patients /Количество больных
Возраст больных, лет/Age of patients, years	49,3 (40,3–58 %)
Пол/Gender	
Мужчины/Men	10 (43,5 %)
Женщины /Women	13 (56,5 %)
Локализация первичной опухоли/Localization of the primary tumor	
Рак печеночного изгиба толстой кишки/Cancer of the hepatic flexure of the colon	1 (4,4 %)
Рак поперечно–ободочной кишки/Cancer of the transverse colon	1 (4,4 %)
Рак нисходящего отдела толстой кишки/Cancer of the descending colon	2 (8,7 %)
Рак сигмовидной кишки/Cancer of the sigmoid colon	11 (47,8 %)
Рак ректосигмоидного перехода/Cancer of the rectosigmoid junction	5 (21,7 %)
Рак верхне–, среднеампулярного отдела прямой кишки/ Cancer of the upper–, middle of ampulla rectum	3 (13 %)
Количество метастазов в печени/Number of liver metastases	
1–3	13 (56,5 %)
4–6	4 (17,4 %)
7–9	4 (17,4 %)
10–11	2 (8,7 %)

Таблица 2/Table 2

**Непосредственная эффективность химиотерапии**  
**Short-term response to chemotherapy**

Объективный ответ/ Objective response	Первичная опухоль/ Primary tumor	Метастазы в печени/ Liver metastases
Полная регрессия/ Complete response	–	2 (8,7 %)
Частичная регрессия/Partial response	23 (100 %)	21 (91,3 %)
Стабилизация/ Stable disease	–	–
Прогрессирование/Progression	–	–

Таблица 3/Table 3

**Хирургическое лечение больных мКРП**  
**Surgical treatment of patients with mCRC**

Первичная опухоль/Primary tumor	Метастазы в печени/Metastases in the liver
Правосторонняя гемиколэктомия/ Right hemicolectomy	Анатомическая резекция печени/ Anatomical liver resection
1 (4,4 %)	11 (47,8 %)
Резекция поперечно–ободочной кишки/ Resection of the transverse colon	Атипичная резекция печени/ Atypical liver resection
1 (4,4 %)	8 (34,8 %)
Левосторонняя гемиколэктомия/ Left hemicolectomy	Левосторонняя гепатэктомия/ Left hepatectomy
2 (8,7 %)	2 (8,7 %)
Резекция сигмовидной кишки/ Resection of the sigmoid colon	Правосторонняя гепатэктомия/ Right Hepatectomy
13 (56,5 %)	1 (4,4 %)
Передняя резекция прямой кишки/ Anterior resection of the rectum	Правосторонняя трисекционэктомия/ Right trisectionectomy
6 (26 %)	1 (4,4 %)

Таблица 4/Table 4

**Лечебный патоморфоз опухоли**  
**Pathological tumor response**

Tumor regression grade (TRG %)	Первичная опухоль/ Primary tumor	Метастазы в печени/ Metastases in the liver
Grade 1 (TRG 1 %)	–	1 (4,4 %)
Grade 2 (TRG 2 %)	–	4 (17,4 %)
Grade 3 (TRG 3 %)	20 (87 %)	16 (69,5 %)
Grade 4 (TRG 4 %)	3 (13 %)	2 (8,7 %)
Grade 5 (TRG 5 %)	–	–

Хирургическое лечение у всех больных мКРР выполнено в объеме R0-резекций (табл. 3). Следует отметить, что среднее время операции составило 203 мин (181–380), при этом средний объем кровопотери – 370 мл (270–950). Интраоперационных осложнений, связанных с проведением неoadъювантного лечения, не было. В послеоперационном периоде перистальтика появлялась через 9 ч (7–12), а первый стул отмечался через 32 ч (24–56). После резекций печени осложнения развились у 19 (82,6 %) больных, из них у 18 (78,3 %) на протяжении 3–4 дней была фебрильная температура (1 ст. по Clavien–Dindo), которая купировалась симптоматической терапией (антипиретики). Гипертермия, по нашему мнению, была обусловлена способом разделения печеночной паренхимы во время операции – использованием биполярной коагуляции, приводящей к некрозу ткани на поверхности среза печени. В случаях, когда применялся ультразвуковой или водоструйный деструктор, подобных осложнений не отмечалось. Данный факт подтверждается рядом исследований [5, 8, 11]. Кроме того, у 1 (4,4 %) больного сформировался желчный свищ класса b (3 A/B ст. по Clavien–Dindo), что потребовало госпитализации и дренирования биломы под контролем УЗИ. По прошествии 4 нед на фоне консервативной терапии свищ закрылся, и больной выписан из стационара. Послеоперационных колоректальных осложнений не зафиксировано.

В большинстве специализированных центров частота послеоперационных осложнений остается высокой, достигая 22–45 %. В последние годы отмечается заметное снижение количества легочных, инфекционных, геморрагических осложнений и печеночной недостаточности, однако частота билиарных осложнений после резекций печени практически не изменилась и составляет 3–12 % [11, 12]. Послеоперационной летальности в нашем исследовании не было, хотя, по данным литературы, смертность в раннем послеоперационном периоде достигает 3–8 % [10, 13].

При оценке лечебного патоморфоза (табл. 4) показано, что в печени наиболее выраженное поражение опухоли, соответствующее TRG 1 и TRG 2, зафиксировано в 4,4 и 17,4 % случаев соответственно. Со стороны первичной опухоли в большинстве случаев регистрировалась TRG 3 – 87 %. При сопоставлении клинического и патоморфологического ответа метастазов в печени установлено, что из 2 (8,7 %) полных ответов по данным СКТ при гистологическом исследовании в послеоперационном периоде в 1 (4,4 %) случае полный ответ был подтвержден, а в 1 (4,4 %) случае сохранились единичные опухолевые клетки (TRG2). По данным S. Benoist et al. [14], также выявлены несоответствия между частотой клинического и патоморфологического ответа, в связи с

чем полный ответ по СКТ не означает излечения и требует резекции пораженных участков печени.

В литературе широко обсуждаются оптимальное количество курсов неoadъювантного лечения, его эффективность и переносимость. Так, в исследовании D.G. Blazer et al. [15] после проведения 5 курсов НАХТ полный патоморфологический ответ метастазов в печень достиг 9 %. В свою очередь, по данным R. Adam et al. [16], после 9 курсов НАХТ полный ответ, подтвержденный морфологически, составил только 4 %. Вместе с тем, ранее было установлено [17], что применение 2–4 курсов НАХТ, включающих фторпиримидины и оксалиплатин, в комбинации с бевацизумабом является эффективным, но при увеличении количества курсов объективный ответ опухоли не усиливается, а повышается частота послеоперационных печеночных осложнений [6, 18–20]. Кроме того, в случае полного рентгенологического ответа метастазов в печени после НАХТ появляются большие вопросы по выбору тактики лечения [21, 22], так как, с одной стороны, доказана необходимость резекции всех опухолей [14, 23], обнаруженных до начала системного лечения, а с другой стороны, возникают объективные трудности в идентификации этих поражений во время операции [5, 6].

Таким образом, в настоящее время возможности лечения больных мКРР с изолированным поражением печени значительно улучшились за счет появления современных эффективных схем химиотерапии и таргетных препаратов, оказывающих выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Однако только хирургическое лечение позволяет надеяться на излечение больных мКРР. Несмотря на то, что полный патоморфологический ответ обеспечивает лучший прогноз, следует избегать избыточного неoadъювантного лечения, приводящего к исчезновению печеночных метастазов, так как это снижает возможности хирургического лечения и увеличивает количество послеоперационных осложнений.

### Заключение

Лечение больных мКРР с изолированным поражением печени требует комбинированного подхода с использованием химио-, таргетной терапии и хирургического лечения. Проведение 3 курсов неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии (FOLFOXIRI + цетуксимаб/бевацизумаб) характеризуется удовлетворительной переносимостью, оказывает выраженное повреждающее действие как на первичную опухоль, так и на метастазы в печени и не влияет на течение послеоперационного периода. Непосредственные результаты комбинированного лечения мКРР являются обнадеживающими, для оценки отдаленных показателей необходимы дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*]. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2019. 250 p. (in Russian)].
2. Kelly M.E., Spolverato G., Lê G.N., Mavros M.N., Doyle F., Pawlik T.M., Winter D.C. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol*. 2015; 111(3): 341–51. doi: 10.1002/jso.23819.
3. Valdimarsson V.T., Syk I., Lindell G., Sandström P., Isaksson B., Rizell M., Norén A., Ardnor B., Stureson C. Outcomes of Simultaneous Resections and Classical Strategy for Synchronous Colorectal Liver Metastases in Sweden: A Nationwide Study with Special Reference to Major Liver Resections. *World J Surg*. 2020; 44(7): 2409–17. doi: 10.1007/s00268-020-05475-5.
4. Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Августинович А.В. Современные подходы к хирургическому лечению больных 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.
5. Ayez N., Lalmahomed Z.S., Eggermont A.M., Ijzermans J.N., de Jonge J., van Montfort K., Verhoef C. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(5): 1618–27. doi: 10.1245/s10434-011-2114-4.
6. Chow F.C., Chok K.S. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol*. 2019; 11(2): 150–72. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.150.
7. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2335–42. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
8. Ardito F., Panettieri E., Vellone M., Ferrucci M., Coppola A., Silvestrini N., Arena V., Adducci E., Capelli G., Vecchio F.M., Giovannini I., Nuzzo G., Giuliante F. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery*. 2019; 165(4): 712–20. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.005.
9. Falcone A., Ricci S., Brunetti I., Pfanner E., Allegrini G., Barbara C., Crinò L., Benedetti G., Evangelista W., Fanchini L., Cortesi E., Picone V., Vitello S., Chiara S., Granetto C., Porcile G., Fioretto L., Orlandini C., Andreucci M., Masi G.; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1670–6. doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
10. Cremolini C., Antoniotti C., Rossini D., Lonardi S., Loupakis F., Pietrantonio F., Bordonaro R., Latiano T.P., Tamburini E., Santini D., Passardi A., Marmorino F., Grande R., Aprile G., Zaniboni A., Murgioni S., Granetto C., Buonadonna A., Moretto R., Corallo S., Cordio S., Antonuzzo L., Tomasello G., Masi G., Ronzoni M., Di Donato S., Carlomagno C., Clavarezza M., Ritorto G., Mambriani A., Roselli M., Cupini S., Mammitoli S., Fenocchio E., Corgna E., Zagonel V., Fontanini G., Ugolini C., Boni L., Falcone A.; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFIRI plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 497–507. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
11. Raoux L., Maulat C., Mokrane F.Z., Fares N., Suc B., Muscari F. Impact of the strategy for curative treatment of synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Visc Surg*. 2020; 157(4): 289–99. doi: 10.1016/j.jvisurg.2019.10.007.
12. Чардаров Н.К., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Билиарные осложнения после резекции печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; (8): 61–8. [*Chardarov N.K., Bagmet N.N., Skipenko O.G. Biliary complications after liver resections. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010; (8): 61–8. (in Russian)].
13. 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.
14. Benoist S., Brouquet A., Penna C., Julié C., El Hajjam M., Chagnon S., Mitry E., Rougier P., Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006; 24(24): 3939–45. doi: 10.1200/JCO.2006.05.8727.
15. Blazer D.G., Kishi Y., Maru D.M., Kopetz S., Chun Y.S., Overman M.J., Fogelman D., Eng C., Chang D.Z., Wang H., Zorzi D., Ribero D., Ellis L.M., Glover K.Y., Wolff R.A., Curley S.A., Abdalla E.K., Vauthey J.N. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2008; 26(33): 5344–51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5299.
16. Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J., Aloia T., Lévi F., Paule B., Guettier C., Kunstlinger F., Delvart V., Azoulay D., Castaing D. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1635–41. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7471.
17. Ribero D., Wang H., Donadon M., Zorzi D., Thomas M.B., Eng C., Chang D.Z., Curley S.A., Abdalla E.K., Ellis L.M., Vauthey J.N. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007; 110(12): 2761–7. doi: 10.1002/encr.23099.
18. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M., Mitry E., Benoist S., Franc B., Rougier P., Nordlinger B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006; 243(1): 1–7. doi: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3.
19. Nakano H., Oussoultzoglou E., Rosso E., Casnedi S., Chenard-Neu M.P., Dufour P., Bachellier P., Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008; 247(1): 118–24. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815774de.
20. Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.M., Kopetz S., Ribero D., Motta M., Ravarino N., Risio M., Curley S.A., Abdalla E.K., Capussotti L., Vauthey J.N. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(11): 2870–6. doi: 10.1245/s10434-010-1166-1.
21. Zendel A., Lahat E., Drenzik Y., Zakai B.B., Eshkenazy R., Ariche A. “Vanishing liver metastases” – A real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(5): 295–302. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.13.
22. Kuhlmann K., van Hilst J., Fisher S., Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(12): 1798–1805. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.005.
23. Brouquet A., Abdalla E.K., Kopetz S., Garrett C.R., Overman M.J., Eng C., Andreou A., Loyer E.M., Madoff D.C., Curley S.A., Vauthey J.N. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol*. 2011; 29(8): 1083–90. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6132.

Поступила/Received 22.11.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 02.12.2022

Принята к публикации/Accepted 12.12.2022

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Добродеев Алексей Юрьевич**, доктор медицинских наук, ведущий 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.

**Костромицкий 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.

**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.

**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.

**Бабышкина 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.

**Ермоленко Роман Владимирович**, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5040-2558. Researcher ID (WOS): HCH-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

**Фролова Ирина Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. ORCID: 0000-0001-5227-006X.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9579-2691. ORCID: 0000-0001-7234-4708.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Добродеев Алексей Юрьевич**: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

**Костромицкий Дмитрий Николаевич**: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи.

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

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**: редактирование.

**Бабышкина Наталия Николаевна**: статистическая обработка, редактирование.

**Пономарева Анастасия Алексеевна**: сбор и обработка материала.

**Ермоленко Роман Владимирович**: сбор и обработка материала.

**Фролова Ирина Георгиевна**: редактирование.

**Черемисина Ольга Владимировна**: редактирование.

#### Финансирование

*Работа поддержана грантом РФФИ № 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, Leading Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5691-2349.

eLibrary SPIN-код: 9466-6641. ORCID: 0000-0001-5691-2349.

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

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

**Natalia N. Babyskhina**, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-8734-2012. Author ID (Scopus): 37116096000. ORCID: 0000-0003-2060-4840.

**Roman V. Ermolenko**, MD, Radiologist, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): HCH-5503-2022. ORCID: 0000-0002-9112-6041.

**Irina G. Frolova**, MD, DSc, Professor, Head of Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X.

**Olga V. Cheremisina**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7234-4708.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Aleksey Yu. Dobrodeev**: study conception and design, writing of the manuscript.

**Dmitry N. Kostromitsky**: study conception and design, data collection and analysis, statistical analysis, writing of the manuscript.

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

**Sergey G. Afanasyev**: editing of the manuscript.

**Natalia N. Babyshkina**: statistical analysis, editing of the manuscript.

**Anastasia A. Ponomareva**: data collection and analysis.

**Roman V. Ermolenko**: data collection and analysis.

**Irina G. Frolova**: editing of the manuscript.

**Olga V. Cheremisina**: 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.*