

Для цитирования: Добродеев А.Ю., Костромицкий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Паталяк С.В., Юнусова Н.В. Результаты комбинированного лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-5-14

For citation: Dobrodeev A. Yu., Kostromitsky D. N., Afanasyev S. G., Tarasova A. S., Babyshkina N. N., Dronova T. A., Ponomareva A. A., Larionova I. V., Patalyak S. V., Yunusova N. V. Treatment outcomes in colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 5–14. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-5-14

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С СИНХРОННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

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>, Т.А. Дронова<sup>1</sup>, А.А. Пономарева<sup>1</sup>, И.В. Ларионова<sup>1</sup>,  
С.В. Паталяк<sup>1</sup>, Н.В. Юнусова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

**Цель исследования** – анализ показателей 2-летней выживаемости больных колоректальным раком (КРР) с синхронными метастазами в печень после комбинированного лечения с периоперационной химиотерапией. **Материал и методы.** Проведено пилотное проспективное исследование, в котором 30 больных КРР с исходно резектабельными метастазами в печень получили комбинированное лечение, включающее 3 курса неoadъювантной химиотерапии FOLFOXIRI в сочетании с цетуксимабом или бевацизумабом (в зависимости от мутационного статуса генов семейства RAS), радикальное хирургическое лечение и 3 курса адъювантной химиотерапии FOLFOXIRI. Анализ 2-летних результатов комбинированного лечения больных КРР с синхронным метастатическим поражением печени представлен с учетом основных клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса. **Результаты.** В течение 2-летнего периода наблюдения прогрессирование выявлено у 7 (23,3 %) больных, включая метастатическое поражение печени – 4 (13,3 %) и множественные метастазы в легкие – 3 (10 %). Рецидивов в зоне резекции кишки и печени не было. От прогрессирования заболевания умер 1 (3,3 %) больной. Двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость составила 76,7 и 96,7 % соответственно. У больных с распространенностью первичной опухоли урТ4 выживаемость была значительно ниже относительно больных с урТ3 – 44,4 и 88,2 % соответственно ( $p=0,015$ ). При отсутствии метастазов в лимфатических узлах урN0 выживаемость составила 100 %, а при урN2 достоверно снижалась до 50 % ( $p=0,016$ ). Выживаемость больных при наличии 1–3 метастазов в печени достигла 94,1 %, при 7–11 метастазах была значительно ниже – 50 % ( $p=0,02$ ). **Заключение.** Периоперационная химиотерапия у больных КРР с исходно резектабельными синхронными метастазами в печень обеспечивает обнадеживающие показатели 2-летней выживаемости, которая находится в прямой зависимости от распространенности опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы в печень, периоперационная химиотерапия, таргетная терапия, выживаемость.

## TREATMENT OUTCOMES IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES

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. Babyshkina<sup>1,2</sup>, T.A. Dronova<sup>1</sup>, A.A. Ponomareva<sup>1</sup>, I.V. Larionova<sup>1</sup>,  
S.V. Patalyak<sup>1</sup>, N.V. Yunusova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

### Abstract

**The purpose of the study** was to analyze the 2-year survival rates in colorectal cancer (CRC) patients with synchronous liver metastases after combined modality treatment including perioperative chemotherapy. **Material and Methods.** A pilot prospective study included 30 colorectal cancer patients with initially resectable liver metastases, who received combined modality treatment including 3 courses of neoadjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI in combination with cetuximab or bevacizumab (depending on the mutational status of the *RAS* family genes), radical surgery and 3 courses of adjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI. The 2-year survival rates in colorectal cancer with synchronous liver metastases were analyzed on the basis of the main clinical and morphological characteristics of the tumor. **Results.** Within 2-years of follow-up, disease progression occurred in 7 (23.3 %) patients, including liver metastases in 4 (13.3 %) and multiple lung metastases in 3 (10 %) patients. There were no relapses in the area of intestinal and liver resection. One patient (3.3 %) died from disease progression. The 2-year recurrence-free and overall survival rates were 76.7 % and 96.7 %, respectively. The survival rate was significantly lower in patients with ypT4 primary tumor than in patients with ypT3 tumor (44.4 % and 88.2 %, respectively,  $p=0.015$ ). In patients without lymph node metastases ypN0, the survival rate was 100 %, and in patients with ypN2, the survival rate decreased to 50 % ( $p=0.016$ ). The survival rate reached 94.1 % in patients with 1–3 liver metastases, and it was 50 % in patients with 7–11 metastases ( $p=0.02$ ). **Conclusion.** Perioperative chemotherapy in CRC patients with initially resectable synchronous liver metastases provides encouraging 2-year survival rates, which are directly dependent on the extent of the tumor.

**Key words:** colorectal cancer, liver metastases, perioperative chemotherapy, targeted therapy, survival.

### Актуальность

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных опухолевых патологий в мире и ежегодно приводит к смерти около 1 млн больных. При этом во многих странах наблюдается неуклонный рост заболеваемости КРР среди лиц молодого возраста [1]. Метастазы КРР в печень являются основным негативным фактором прогноза и смертности, поскольку сохранение функции печени при наличии метастазов в печени влияет на выживаемость и качество жизни больных [2]. Известно, что радикальная резекция печеночных метастазов увеличивает медиану выживаемости больных до 15 мес [3]. В связи с этим в настоящее время хирургическое лечение метастазов в печень считается единственной потенциально излечивающей опцией, которая в сочетании с системной химиотерапией позволяет повысить 5-летнюю выживаемость до 50–70 % [4]. Однако, несмотря на достижения в современной противоопухолевой лекарственной терапии, при не поддающихся резекции метастазах медиана выживаемости больных КРР не превышает 16–24 мес [5]. С позиций улучшения результатов лечения метастатического КРР (мКРР) предложен междисциплинарный подход, включающий оперативное вмешательство, химиотерапию и эмболизацию воротной вены, при

использовании которого 3-летняя выживаемость увеличена до 60–86 % [6, 7].

Вместе с тем, следует отметить, что только у 25 % больных возможно выполнение радикальной операции, а в 50–60 % в зоне резекции печени развивается рецидив [8, 9]. Учитывая это, показания к резекции печеночных метастазов со временем пересматриваются. Если ранее больше учитывались факторы, связанные с опухолью (количество, размер метастазов, одно- или билобарное поражение печени), то в последние годы основное внимание уделяется будущему остатку паренхимы печени, и резектабельность определяется как возможность выполнить полную (R0) резекцию с сохранением достаточного объема ремнанта [4, 10]. Кроме того, при выборе лечебной стратегии на дооперационном этапе дополнительно оцениваются такие факторы прогноза, как дифференцировка первичной опухоли, сосудистая и периневральная инвазия, наличие или отсутствие внепеченочных метастазов, уровень раково-эмбрионального антигена, а в послеоперационном периоде – поражение лимфатических узлов ворот печени и положительный край резекции [11, 12].

В рамках комбинированного лечения особое значение придается такому прогностическому фактору, как ответ опухоли на химиотерапию. По-

казано, что прогрессирование опухоли во время неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) является независимым критерием снижения 5-летней выживаемости относительно таких эффектов лечения, как стабилизация и регресс опухоли, – 8 % против 30 и 37 % соответственно [13]. При этом выбор режима химиотерапии и таргетных препаратов играет основополагающую роль в инициации лечения и приводит к улучшению как непосредственных, так и отдаленных его результатов. По данным рандомизированного исследования АТОМ, у больных с диким типом генов *KRAS* применение режима FOLFOX + цетуксимаб в сравнении с FOLFOX + бевацизумаб позволило значимо повысить клинико-рентгенологический (+16 %) и патоморфологический (+26 %) ответ опухоли [14].

Очевидно, что интенсификация противоопухолевого лечения может улучшить исход у данной категории больных. Метаанализ, обобщающий результаты исследований CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE и TRIBE2, показал достоверное превосходство триплета FOLFOXIRI + бевацизумаб над дуплетами + бевацизумаб по таким показателям, как объективный ответ опухоли, резектабельность, общая и безрецидивная выживаемость [15]. У больных мКРП с *wtRAS* при добавлении к триплету FOLFOXIRI антиVEGF-агентов были получены аналогичные результаты [16]. Однако токсичность при использовании триплетов ожидаемо оказалась выше, чем у дуплетов, что требует тщательного отбора больных на данный вид лечения.

Таким образом, больные КРП с метастатическим поражением печени представляют собой гетерогенную группу с большим количеством факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты лечения, которые до конца не определены и требуют дальнейших исследований. В частности, до сих пор остается неизученной роль НАХТ в комбинированном лечении резектабельных печеночных метастазов КРП по показателям выживаемости больных, что и явилось целью нашего исследования.

**Цель исследования** – анализ показателей 2-летней выживаемости больных колоректальным раком (КРП) с синхронными метастазами в печень после комбинированного лечения с периоперационной химиотерапией.

### Материал и методы

В пилотное проспективное исследование, которое проводится в отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2020 г., включено 30 больных мКРП с синхронным поражением печени. В рамках комбинированного лечения всем больным проводилось 3 курса НАХТ с использованием режима FOLFOXIRI. В зависимости от мутационного статуса генов семейства *RAS* дополнительно назначались таргетные агенты – цетуксимаб либо бевацизумаб. По завершении

предоперационного лечения выполнялось радикальное хирургическое лечение (симультанная резекция первичной опухоли и метастазов в печени). В послеоперационном периоде проводилось 3 курса адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOXIRI, но без использования таргетных препаратов. Результаты по непосредственной эффективности и переносимости периоперационной химиотерапии у больных мКРП с синхронными метастазами в печень были представлены нами ранее [17].

В настоящей статье мы приводим анализ 2-летней выживаемости больных мКРП с поражением печени, который был выполнен с учетом следующих критериев: частота и сроки развития рецидивов, метастазов и летальных исходов. Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA). Кривые выживаемости больных строились в соответствии с методом Каплана–Майера. Для сравнения кривых выживаемости применялся «Log rank test». Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

После завершения комбинированного лечения в течение 2-летнего периода наблюдения признаки прогрессирования заболевания выявлены у 7 (23,3 %) больных. Следует отметить, что во всех случаях зарегистрированы отдаленные гематогенные метастазы – у 4 (13,3 %) больных отмечалось поражение печени, у 3 (10 %) – множественные метастазы в легкие. Рецидива в зоне резекции первичной опухоли в кишке и метастатических узлов в печени выявлено не было. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 76,7 % (рис. 1). Повторные радикальные вмешательства на печени удалось выполнить 3 (10 %) больным, в настоящее время они находятся под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования. Летальный исход развился в 1 (3,3 %) случае – через 12 мес после завершения комбинированного лечения у больного с отсутствием чувствительности к проводимому лекарственному противоопухолевому лечению. Таким образом, двухлетняя общая выживаемость больных достигла 96,7 % (рис. 2).

Дополнительно был проведен анализ 2-летней безрецидивной выживаемости больных мКРП в зависимости от патоморфологической распространенности первичной опухоли, поражения лимфатических узлов и количества метастатических узлов в печени (таблица).

При сравнении результатов лечения выявлена прямая зависимость между показателями выживаемости и распространенностью первичной опухоли в кишке (рис. 3). Показано, что по мере увеличения глубины инвазии опухоли происходит снижение показателей выживаемости. Так, у больных с урТ4 выживаемость составила лишь 44,4 %

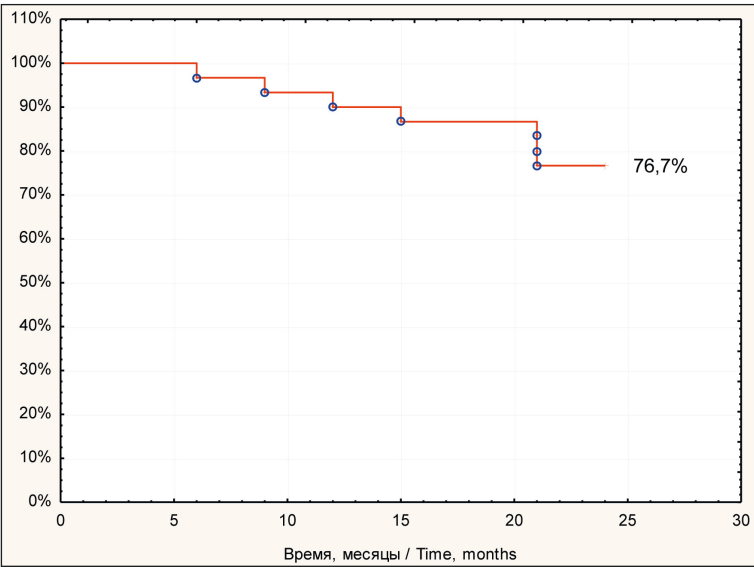


Рис. 1. Безрецидивная 2-летняя выживаемость больных.  
Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 1. Relapse-free 2-year survival of patients. Note: created by the authors

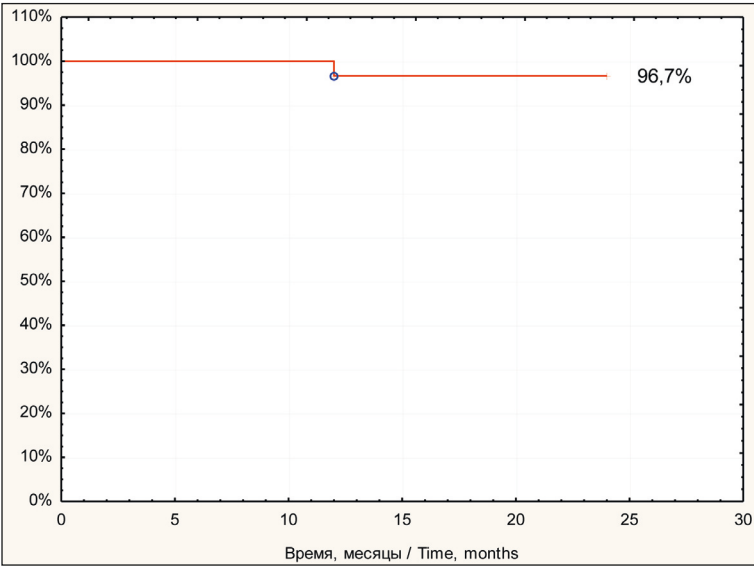


Рис. 2. Общая 2-летняя выживаемость больных. Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 2. Overall 2-year survival of patients. Note: created by the authors

Таблица/Table

Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости больных мКРР в зависимости от распространенности опухолевого процесса  
The 2-year relapse-free survival rates for patients with mCRC depending on the extent of the tumor

| Параметры/Parameters                                                            |            | Выживаемость/<br>Survival | Сравнение/Comparisons (p)       |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                                                                                 |            |                           | Точки сравнения/<br>Comparisons | p     |
| Критерий ypT/ypT category                                                       | T2 (n=4)   | 100 %                     | T2 vs T4                        | 0,07  |
|                                                                                 | T3 (n=17)  | 88,2 %                    | T3 vs T4                        | 0,015 |
|                                                                                 | T4 (n=9)   | 44,4 %                    | T2 vs T3                        | 0,48  |
| Критерий ypN/ypN category                                                       | N0 (n=10)  | 100 %                     | N0 vs N2                        | 0,016 |
|                                                                                 | N1 (n=14)  | 71,4 %                    | N1 vs N2                        | 0,339 |
|                                                                                 | N2 (n=6)   | 50 %                      | N0 vs N1                        | 0,07  |
| Критерий ypM<br>(количество метастазов)/<br>ypM category (number of metastases) | 1–3 (n=17) | 94,1 %                    | 1–3 vs 7–11                     | 0,02  |
|                                                                                 | 4–6 (n=5)  | 60 %                      | 4–6 vs 7–11                     | 0,682 |
|                                                                                 | 7–11 (n=8) | 50 %                      | 1–3 vs 4–6                      | 0,065 |

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

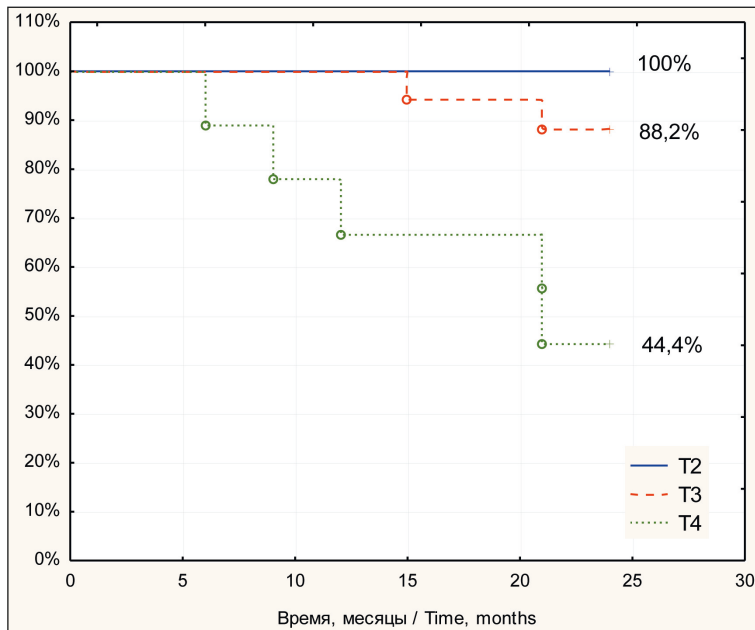


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypT.  
Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 3. Survival by ypT category. Note: created by the authors

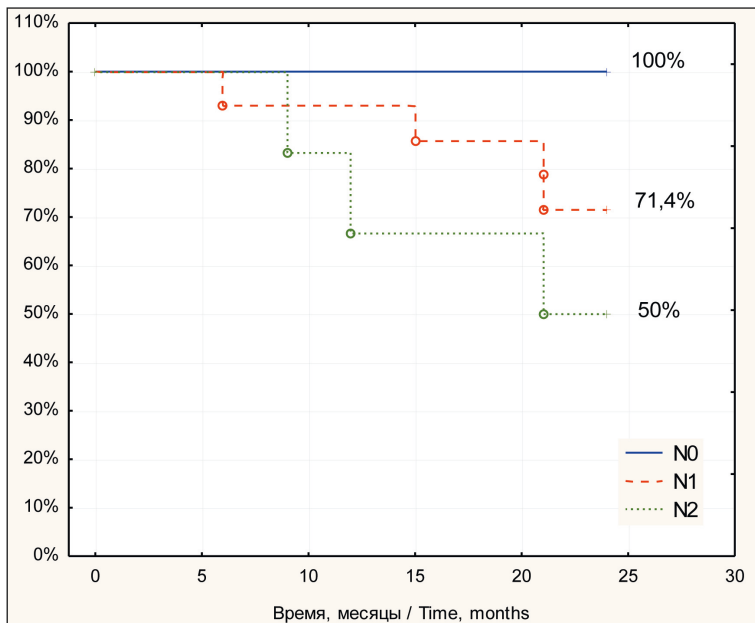


Рис. 4. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypN.  
Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 4. Survival by ypN category. Note: created by the authors

и была значимо ниже относительно больных с ypT3 – 88,2 % ( $p=0,015$ ).

Аналогичные результаты получены при сопоставлении лимфогенного распространения опухолевого процесса и 2-летней безрецидивной выживаемости (рис. 4). При отсутствии метастазов в лимфатических узлах ypN0 выживаемость была наиболее высокой – 100 %, а у больных с поражением лимфатических узлов ypN1 и ypN2 этот показатель снизился до 71,4 и 50 % соответственно. При этом разница в выживаемости больных с ypN0 и ypN2 достигла статистической достоверности ( $p=0,016$ ). Анализ влияния опухолевой нагрузки печени на выживаемость показал (рис. 5), что при наличии 1–3 метастатических узлов в печени выживаемость достигла 94,1 %, однако по мере увеличения количества метастазов в печень до

7–11 зафиксировано значимое снижение данного показателя – до 50 % ( $p=0,02$ ).

Таким образом, можно выделить ряд факторов прогноза, которые связаны с благоприятным исходом у больных мКРП с синхронными исходно резектабельными метастазами в печень. Нами установлено, что при комбинированном лечении с периоперационной химиотерапией лучшие показатели 2-летней безрецидивной выживаемости регистрировались у больных с распространенностью первичной опухоли ypT2–3, статусом регионарных лимфоколлекторов ypN0–1 и наличием не более 3 метастатических узлов в печени.

### Обсуждение

Лечение больных мКРП с синхронными метастазами в печень требует мультидисциплинарного

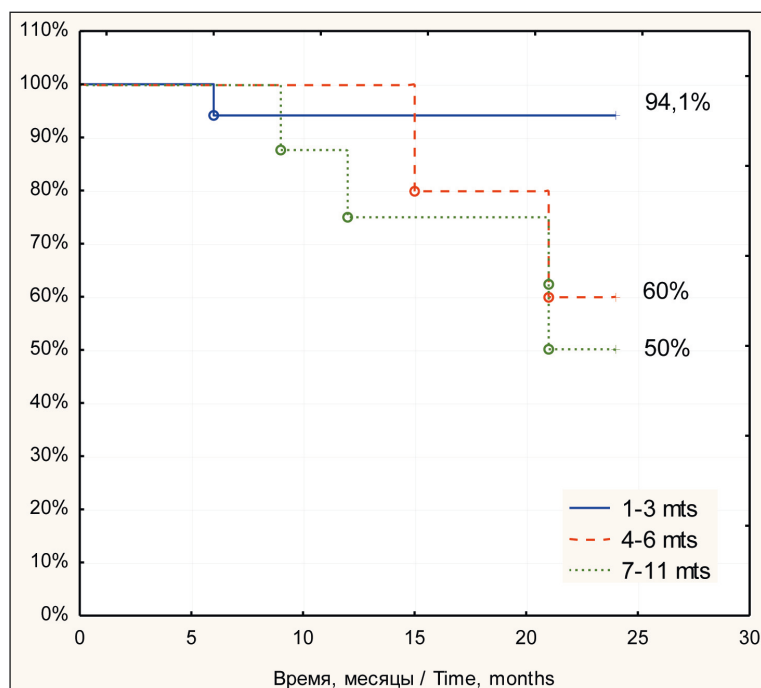


Рис. 5. Выживаемость больных в зависимости от критерия ypM (количество метастазов). Примечание: рисунок выполнен авторами  
Fig. 5. Survival by ypM category (number of metastases). Note: created by the authors

подхода, который заключается в сочетании агрессивной хирургической тактики с эффективной системной противоопухолевой лекарственной терапией, в том числе основанной на биомаркерах [18]. Резекция печени является основным методом лечения данных больных и позволяет добиться 5-летней выживаемости более чем в 32 % случаев относительно химиотерапии – 9 % [19, 20]. Однако в течение года после оперативного вмешательства у значительного числа больных наблюдается рецидив в печени, что подчеркивает существующие ограничения при использовании хирургического метода в самостоятельном виде [21] и свидетельствует о необходимости интенсификации лечения за счет проведения химиотерапии на разных этапах комбинированной терапии.

Внедрение НАХТ в рутинную клиническую практику у больных мКРП имеет ряд несомненных преимуществ, но также может приводить и к определенным негативным последствиям. С одной стороны, НАХТ позволяет оценить чувствительность опухоли к проводимому лечению, добиться объективного ответа, перевести процесс в резектабельное состояние и обеспечить контроль за микрометастазами, а также исключить категорию больных с ранним прогрессированием на этапе подготовки к оперативному лечению [22, 23]. С другой стороны, в результате НАХТ с использованием оксалиплатина и иринотекана возможно повышение частоты токсических поражений печени, включая синусоидальную обструкцию и стеатогепатит, что, в свою очередь, приводит к увеличению периоперационных осложнений.

По данным рандомизированного исследования ЕРОС (EORTC 40983) показано, что при КРП с резектабельными метастазами в печень периопе-

рационная химиотерапия по схеме FOLFOX4 повышает безрецидивную 3-летнюю выживаемость относительно хирургического лечения – 35,4 vs 28,1 % [24]. Кроме того, сравнительный анализ эффективности неoadъювантной (в том числе периоперационной) и только адъювантной химиотерапии при мКРП продемонстрировал увеличение общей выживаемости в группе НАХТ до 47,2 мес относительно адъювантной химиотерапии – 38,1 мес [25]. Следует отметить, что улучшение общей выживаемости ассоциировано с такими прогностическими факторами, как возраст больных 20–49 лет, уровень РЭА >30 нг/мл, поражение опухолью правой стороны толстой кишки, изолированные метастазы в печень и отрицательные края резекции печени. Вместе с тем, несмотря на большое количество проведенных исследований, остаются вопросы по выбору оптимального количества курсов и режимов системной химио- и таргетной терапии, особенно у больных с исходно резектабельными метастазами в печень [23, 26].

В нашем исследовании при комбинированном лечении с периоперационной химиотерапией достигнуты обнадеживающие показатели 2-летней безрецидивной и общей выживаемости – 76,7 и 96,7 % соответственно, что, в целом, согласуется с литературными данными. Нами подтверждено, что выживаемость больных мКРП с поражением печени находится в прямой зависимости от распространенности первичной опухоли в кишке (по критериям ypT и ypN), а также от опухолевой нагрузки печени. В случаях прогрессирования заболевания, при условии соблюдения активного мониторинга сохраняется возможность для ререзекций печени. Так, у 3 из 4 (13,3 %) больных с прогрессированием в виде повторного метастатического поражения

печени нами выполнены повторные резекции. Выбор агрессивной хирургической тактики в данных случаях обусловлен тем, что первичные резекции печени были выполнены после неоадьювантной химиотаргетной терапии и носили органосохраняющий характер.

### Заключение

У больных КРР с синхронными исходно резектабельными метастазами в печень проведение

НАХТ с использованием трехкомпонентной схемы лечения совместно с таргетными препаратами и последующей адьювантной химиотерапией является эффективной опцией, которая позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Интенсификация предоперационного лечения в рамках комбинированной терапии мКРР является перспективным направлением, способным повысить выживаемость и оказать положительное влияние на прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021; 14(10): 101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174.
2. Abdel-Rahman O. Prognostic Value of Baseline ALBI Score Among Patients With Colorectal Liver Metastases: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2019; 18(1): 61–68. doi: 10.1016/j.clcc.2018.09.008.
3. Creasy J.M., Sadot E., Koerkamp B.G., Chou J.F., Gonen M., Kemeny N.E., Balachandran V.P., Kingham T.P., DeMatteo R.P., Allen P.J., Blumgart L.H., Jarnagin W.R., D'Angelica M.I. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*. 2018; 163(6): 1238–44. doi: 10.1016/j.surg.2018.01.004.
4. Hellingman T., de Swart M.E., Joosten J.J.A., Meijerink M.R., de Vries J.J.J., de Waard J.W.D., van Zweeden A.A., Zonderhuis B.M., Kazemier G. The value of a dedicated multidisciplinary expert panel to assess treatment strategy in patients suffering from colorectal cancer liver metastases. *Surg Oncol*. 2020; 35: 412–17. doi: 10.1016/j.suronc.2020.09.024.
5. Calderon Novoa F., Ardiles V., de Santibañes E., Pekolj J., Goransky J., Mazza O., Sánchez Claria R., de Santibañes M. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel)*. 2023; 15(7): 2113. doi: 10.3390/cancers15072113.
6. Leporrier J., Maurel J., Chiche L., Bara S., Segol P., Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(4): 465–74. doi: 10.1002/bjs.5278.
7. Chun Y.S., Vauthey J.N., Ribero D., Donadon M., Mullen J.T., Eng C., Madoff D.C., Chang D.Z., Ho L., Kopetz S., Wei S.H., Curley S.A., Abdalla E.K. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11(11): 1498–504; discussion 1504–5. doi: 10.1007/s11605-007-0272-2.
8. Imai K., Allard M.A., Benítez C.C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Bismuth H., Baba H., Adam R. Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors? *Oncologist*. 2016; 21(7): 887–94. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0468.
9. Kokudo N., Takemura N., Ito K., Mihara F. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020; 4(2): 109–17. doi: 10.1002/ags3.12322.
10. 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., Rieke 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.
11. 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.
12. Kawaguchi Y., Kopetz S., Kwong L., Xiao L., Morris J.S., Tran Cao H.S., Tzeng C.D., Chun Y.S., Lee J.E., Vauthey J.N. Genomic Sequencing and Insight into Clinical Heterogeneity and Prognostic Pathway Genes in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Am Coll Surg*. 2021; 233(2): 272–84. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.05.027.
13. Adam R., Pascal G., Castaing D., Azoulay D., Delvart V., Paule B., Levi F., Bismuth H. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004; 240(6): 1052–61; discussion 1061–64. doi: 10.1097/01.sla.0000145964.08365.01.
14. Oki E., Emi Y., Yamanaka T., Uetake H., Muro K., Takahashi T., Nagasaka T., Hatano E., Ojima H., Manaka D., Kusumoto T., Katayose Y., Fujiwara T., Yoshida K., Unno M., Hyodo I., Tomita N., Sugihara K., Maehara Y. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer*. 2019; 121(3): 222–29. doi: 10.1038/s41416-019-0518-2.
15. Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J., Gruenberger T., Rossini D., Masi G., Ongaro E., Hurwitz H., Falcone A., Schmoll H.J., Di Maio M. 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 Aug 20: JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
16. Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenschild J., Greeve J., Florschütz A., Wessendorf S., Ettrich T., Kanzler S., Nörenberg D., Rieke J., Seidensticker M., Held S., Buechner-Steudel P., Atzpodien J., Heinemann V., Seufferlein T., Tannapfel A., Reinacher-Schick A.C., Geissler M. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol*. 2019; 37(35): 3401–11. doi: 10.1200/JCO.19.01340.
17. Добродеев А.Ю., Костромичий Д.Н., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С., Ермоленко Р.В., Бабышкина Н.Н., Дронова Т.А., Пономарева А.А., Ларионова И.В., Юнусова Н.В. Влияние неоадьювантной химиотаргетной терапии на течение периоперационного периода у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Колоректология*. 2024; 23(4): 48–56. [Dobrodeev A.Yu., Kostromitskiy D.N., Afanasyev S.G., Tarasova A.S., Ermolenko R.V., Babyskhina N.N., Dronova T.A., Ponomareva A.A., Larionova I.V., Yunusova N.V. Impact of neoadjuvant chemotargeted therapy in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases in perioperative period. *Coloproctology*. 2024; 23(4): 48–56. (in Russian)]. doi: 10.33878/2073-7556-2024-23-4-48-56. EDN: AKXDAI.
18. Kazakova E., Rakina M., Sudarskikh T., Iamshchikov P., Tarasova A., Tashireva L., Afanasiev S., Dobrodeev A., Zhuikova L., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J., Larionova I. Angiogenesis regulators S100A4, SPARC and SPP1 correlate with macrophage infiltration and are prognostic biomarkers in colon and rectal cancers. *Front Oncol*. 2023; 13. doi: 10.3389/fonc.2023.1058337.
19. 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.
20. Keller D.S., Berho M., Perez R.O., Wexner S.D., Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 414–29. doi: 10.1038/s41575-020-0275-y.
21. Peng D., Cheng Y.X., Cheng Y. Improved Overall Survival of Colorectal Cancer under Multidisciplinary Team: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021. doi: 10.1155/2021/5541613.
22. Takatsuki M., Tokunaga S., Uchida S., Sakoda M., Shirabe K., Beppu T., Emi Y., Oki E., Ueno S., Eguchi S., Akagi Y., Ogata Y., Baba H., Natsugoe S., Maehara Y.; Kyushu Study Group of Clinical Cancer (KSCC). Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(2): 184–89. doi: 10.1016/j.ejso.2015.11.007.
23. Bolhuis K., Kos M., van Oijen M.G.H., Swijnenburg R.J., Punt C.J.A. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020; 141: 225–38. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.037.
24. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M., Jaecq D., Mirza D., Parks R.W., Collette L., Praet M., Bethe U.,

van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T.; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9617): 1007–16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9.

25. Hao Z., Parasramka S., Chen Q., Jacob A., Huang B., Mullett T., Benson A.B. Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for Resectable Metastatic Colon Cancer in Non-academic and Academic Programs. *Onco-ologist*. 2023; 28(1): 48–58. doi: 10.1093/oncolo/oyac209.

26. Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T., Eminton Z., Mellor J., Whitehead A., Stanton L., Radford M., Corkhill A., Griffiths G.O., Falk S., Valle J.W., O'Reilly D., Siriwardena A.K., Hornbuckle J., Rees M., Iveson T.J., Hickish T., Garden O.J., Cunningham D., Maughan T.S., Primrose J.N.; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 398–411. doi: 10.1016/S1470-2045-(19)30798-3.

Поступила/Received 25.03.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 03.06.2025

Принята к публикации/Accepted 10.06.2025

## 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). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

**Костромичский Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, старший 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, старший 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.

**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. Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Дронова Татьяна Анатольевна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммуноонкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3516-2517. Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

**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.

**Ларионова Ирина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6272-8422. Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

**Паталяк Станислав Викторович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделением системной и персонализированной терапии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8497-1750. Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

**Юнусова Наталья Валерьевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

## ВКЛАД АВТОРОВ

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

**Костромичский Дмитрий Николаевич**: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста статьи.

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**: редактирование.

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

**Бабышкина Наталия Николаевна**: редактирование.

**Дронова Татьяна Анатольевна**: статистическая обработка.

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

**Ларионова Ирина Валерьевна:** редактирование.

**Паталяк Станислав Викторович:** сбор и обработка материалов.

**Юнусова Наталья Валерьевна:** статистическая обработка.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

### **Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

### **Конфликт интересов**

*Автор Афанасьев С.Г. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.*

### **Соответствие принципам этики**

*Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 6 от 21.05.20.*

### **Информированное согласие**

*Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.*

## **ABOUT THE AUTHORS**

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

**Dmitry N. Kostromitsky**, MD, PhD, Senior Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, 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, 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, Senior Researcher, 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.

**Natalia N. Babyshkina**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, 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). Researcher ID (WOS): A-7526-2012. Author ID (Scopus): 26641099700. ORCID: 0000-0002-0562-3878.

**Tatyana A. Dronova**, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-5952-2016. Author ID (Scopus): 6602971247. ORCID: 0000-0003-3009-2404.

**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.

**Irina V. Larionova**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-2391-2017. Author ID (Scopus): 56862097400. ORCID: 0000-0001-5758-7330.

**Stanislav V. Patalyak**, MD, PhD, Head of the Department of Systemic and Personalized Tumor Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2358-2012. Author ID (Scopus): 56324415300. ORCID: 0000-0002-9468-1980.

**Natalia V. Yunusova**, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

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

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

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

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

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

**Tatyana A. Dronova:** statistical analysis.

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

**Irina V. Larionova:** editing of the manuscript.

**Stanislav V. Patalyak:** data collection and analysis.

**Natalia V. Yunusova:** statistical analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

### ***Funding***

*This study required no funding.*

### ***Conflict of interests***

*Prof. Afanasyev S.G. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.*

### ***Compliance with Ethical Standards***

*The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 6 dated May 21, 2020.*

### ***Voluntary informed consent***

*Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.*