

Обзор литературы / Review

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>**Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печени***Костромицкий Д.Н. *, Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С.**Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия, 634009, пер. Кооперативный, д. 5, Российская Федерация*

Обзор литературы посвящен анализу основных методов лечения больных с метастазами колоректального рака в печени. Проведен анализ результатов клинических исследований за последние 10 лет. Колоректальный рак является распространенным злокачественным новообразованием. При постановке диагноза порядка 20% больных имеют отдаленные метастазы. Печень является наиболее частым органом-мишенью, метастазы в ней выявляют у 14,5% больных. Несмотря на обнадеживающие результаты лечения отдельных групп больных этой категории, тактика лечения в большинстве ситуаций ограничена проведением паллиативной химиотерапии. В течение последних лет выживаемость больных с метастатическим колоректальным раком значительно улучшилась благодаря успехам системной терапии, а медиана общей выживаемости достигла 2 лет за счет комбинированной химиотерапии на основе фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана в сочетании с моноклональными антителами. Оптимальное сочетание и последовательность применения противоопухолевых препаратов до сих пор не определены. Хирургическое лечение является стандартом лечения этой категории больных. Вместе с тем по-прежнему нет четких и общепринятых показаний к выбору оптимального объема хирургического вмешательства, назначению химиотерапии 1-й линии и использованию других методов противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, резекция, гемигепатэктомия, химиотерапия, выживаемость**Ссылка для цитирования:** Костромицкий Д.Н., Добродеев А.Ю., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 120–128. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>.**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.****Combined treatment of patients with liver colorectal cancer metastases***Kostromitsky D.N. *, Dobrodeev A.Y., Afanasyev S.G., Tarasova A.S.**Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; 5, Kooperativny lane, Tomsk, 634009, Russian Federation*

The literature review is devoted to the analysis of the main methods of treatment of patients with colorectal cancer liver metastases. The analysis of the clinical trials results over the past 10 years has been carried out. Colorectal cancer is the common malignant neoplasm. About 20% of patients have distant metastases in the diagnosing. Liver is the most frequent targeted organ, liver metastases are detected in 14.5% of patients with colorectal cancer. Despite the encouraging results of treatment of certain groups of patients with metastatic colorectal cancer, the treatment tactics for most patients is limited to palliative chemotherapy. In recent years, the survival of patients with metastatic colorectal cancer has significantly improved due to the success of systemic therapy. The median overall survival has reached for 2 years due to combination chemotherapy based on fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan in combination with monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab and panitumumab). The optimal combination and sequence of using these anticancer agents in the treatment of metastatic colorectal cancer has not yet been determined. Surgery is the standard of care for this category of patients. At the same time, until nowadays there are no clear and generally accepted criteria for choosing the optimal volume of surgical intervention, prescribing first-line chemotherapy and using other methods of antitumor treatment.

Keywords: colorectal cancer, metastases, liver, resection, hepatectomy, chemotherapy, survival**For citation:** Kostromitsky D.N., Dobrodeev A.Y., Afanasyev S.G., Tarasova A.S. Combined treatment of patients with liver colorectal cancer metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 120–128. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-120-128>.**No conflict of interests to declare.**

Одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в развитых странах является колоректальный рак (КРР), занимающий 3-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди мужского и женского населения [1]. Как известно, отдаленные результаты лечения больных КРР напрямую зависят от распространенности опухолевого процесса. Пятилетняя выживаемость больных при стадии А по классификации Dukes составляет 93%, при стадии В – 77%, при стадии С – 48%, при стадии D – <7% [2, 3]. В большинстве наблюдений отдаленные метастазы КРР (МКРР) выявляют в печени, что обусловлено ее анатомо-физиологическими особенностями. За счет оттока крови от толстой кишки через систему воротной вены происходит перенос опухолевых эмболов в капиллярную сеть печени, которая является первичным фильтром на пути метастазирования [4]. Примерно у 1/3 больных при впервые выявленном КРР диагностируют изолированные метастазы в печени, еще у 25–30% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении [5, 6]. При этом метастазы в органах-мишенях являются причиной 90% летальных исходов у больных КРР [7].

На протяжении многих лет лечение больных КРР с метастазами в печени заключалось в проведении курсов паллиативной химиотерапии. Пятилетняя общая выживаемость при этом не превышала 10% [8]. В связи с этим в течение последнего десятилетия активно внедряется хирургический метод лечения, в результате чего удалось добиться увеличения пятилетней выживаемости больных до 58% [9].

В настоящее время при МКРР известны 3 варианта оперативной тактики, отличающиеся очередностью резекции первичной опухоли и метастазов в печени. Конечной целью является радикальное удаление (R0) первичной опухоли и иссечение метастазов. Классическая стратегия предполагает удаление первичной опухоли с последующим химиотерапевтическим и оперативным лечением печеночных метастазов. Преимущество этого варианта заключается в нивелировании риска осложнений, связанных с прогрессированием первичной опухоли, его применяют при угрозе развития острой кишечной непроходимости. Основным недостатком этого варианта лечения является возможность развития послеоперационных осложнений, которые могут задержать начало лечения по поводу метастазов в печени, что в конечном итоге может привести к неблагоприятному исходу [10]. Комбинированная стратегия заключается в одновременной операции по поводу первичной опухоли и печеночных метастазов. Основным преимуществом такого подхода является уменьшение общего числа оперативных вмешательств, но

в связи с большой травматичностью комбинированных операций увеличивается и частота послеоперационных осложнений, что ограничивает возможности проведения адъювантной химиотерапии [11]. Стратегия “liver first” подразумевает выполнение на первом этапе резекции печени с последующей химиотерапией и хирургическим вмешательством на первичной опухоли. Этот вид оперативного лечения наиболее часто применяют у больных с бессимптомным течением первичной опухоли либо у больных с “низким” раком прямой кишки в период 8-недельного перерыва после лучевой терапии [12].

В одном из исследований проведено сравнение 3 вариантов хирургического лечения больных с синхронными МКРР. По классической стратегии лечению подвергли 149 (71%) больных, 34 (16%) больных прошли лечение по комбинированной стратегии и 26 (13%) больным применили стратегию “liver first”. Было показано, что частота послеоперационных осложнений статистически больше в группе комбинированных вмешательств (35%) по сравнению с классическим подходом (12%) и “liver first” (19%). При этом общая пятилетняя выживаемость во всех группах существенно не отличалась и в среднем составила 46%. Однако основным недостатком исследования является неравномерное распределение больных по группам [13].

Опубликован всего один метаанализ, включающий 5 когортных исследований по сравнению различных вариантов хирургического лечения у 1217 больных МКРР с изолированным поражением печени [14]. Пациенты были распределены следующим образом: лечение по классической стратегии выполнено 748 (62,2%) больным, комбинированный подход применен 380 (31,6%) пациентам, “liver first” – 75 (6,2%). Частота послеоперационных осложнений была сопоставима между группами и составила 9,1%, при этом летальность не превысила 3,1%. Общая пятилетняя выживаемость в сравниваемых группах составила 44%, а медиана наблюдения достигла 40 мес.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных КРР с метастазами в печени зависят как от распространенности первичного очага, так и от объема поражения печеночной паренхимы. С указанных позиций была создана прогностическая шкала для больных КРР с изолированным поражением печени, которую используют хирурги-гепатологи по настоящее время [15]. Было выделено 7 независимых факторов неблагоприятного прогноза заболевания – поражение более одного органа-мишени ($p = 0,003$), синхронное выявление метастазов в печени ($p = 0,03$), наличие >1 опухоли в печени ($p = 0,0004$), размер опухолей в печени >5 см ($p = 0,01$), метастатическое поражение регио-

нарных лимфатических узлов ($p = 0,02$) и уровень раково-эмбрионального антигена >200 нг/мл ($p = 0,01$). При этом в группе больных МКРР с ≤ 2 факторами риска общая пятилетняя выживаемость составила 64%, в группе с ≥ 3 факторами неблагоприятного прогноза – 28%.

Статус хирургического края резекции также считают одним из наиболее важных прогностических факторов для общей и безрецидивной выживаемости больных МКРР. Исторически сложившаяся догма, предполагающая отступ от края опухоли ≥ 1 см [16], с течением времени претерпела изменения, и расстояние от опухоли до границы резекции сократилось до ≤ 1 мм [17].

В последние два десятилетия в связи с прогрессом хирургических методов лечения стали проводить более обширные и сложные резекции, такие как паренхимосохраняющие резекции (ПСР), двухэтапные резекции, в том числе ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) [18].

Изначально гемигепатэктомия и анатомическую резекцию применяли для лечения первичного рака печени (гепато-, холангиоцеллюлярная карцинома), но в дальнейшем эти операции стали использовать и при МКРР [19, 20]. В настоящее время паренхимосберегающая хирургия печени является основным методом лечения больных МКРР, поскольку позволяет сохранить больше функционально активной печеночной ткани, а сами оперативные вмешательства стали менее травматичными и обеспечивают лучшие непосредственные результаты [21, 22]. В опубликованном в 2019 г. метаанализе по сравнению обширных резекций печени (ОРП) и паренхимосберегающих вмешательств, в который был включен 7081 больной из 18 исследований, было наглядно показано преимущество ПСР. Время операции было значимо меньше в группе ПСР по сравнению с ОРП – 989 и 1023 мин ($p < 0,006$) [23]. Кроме того, ОРП также сопровождалась значимо большим объемом кровопотери, что требовало интраоперационной гемотрансфузии ($p < 0,001$). При этом результаты общей и безрецидивной выживаемости в обеих группах статистически значимо не различались ($p < 0,001$). Таким образом, был сделан вывод о том, что у больных с МКРР в печени ПСР безопаснее и эффективнее по сравнению с ОРП, поскольку при сопоставимых отдаленных результатах приводят к уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений. Следует отметить, что ПСР позволяют проводить повторные резекции печени при рецидиве заболевания.

Операция ALPPS представляет собой двухэтапную технологию с разделением паренхимы печени *in situ* в сочетании с перевязкой правой воротной вены на первом этапе и проведением расширенной правосторонней гемигепатэкто-

мии на втором. ALPPS выполняют больным МКРР в условиях малого объема остаточной паренхимы печени для предупреждения пострезекционной печеночной недостаточности [24]. В 2018 г. опубликованы результаты анализа международного регистра ALPPS по применению обширных резекций у больных КРР с условно-резектабельными метастазами в печени [25]. В исследование был включен 1041 больной МКРР, которым выполняли стандартную или расширенную правостороннюю гемигепатэктомию справа (ALPPS). Всем больным до операции проводили до 12 курсов химиотерапии с использованием дуплетов на основе оксалиплатина или иринотекана. При обоих вариантах хирургического лечения 90-дневная летальность значимо не различалась и составила 6,5% при выполнении стандартных гемигепатэктомий и 8,6% при ALPPS. Отличий в медиане общей выживаемости больных между сравниваемыми группами также отмечено не было – 31,7 и 30,1 мес ($p = 0,064$). Таким образом, было показано, что ALPPS хорошо переносят больные МКРР, она обеспечивает показатели выживаемости, сопоставимые со стандартной гемигепатэктомией.

Для увеличения остаточного объема паренхимы печени и уменьшения частоты послеоперационной печеночной недостаточности также широко применяют эмболизацию воротной вены (PVE), которая является достаточно безопасным методом лечения с эффективностью 60–100% [26]. Следует отметить, что процесс регенерации после PVE подобен регенерации, стимулированной резекцией печени [27]. Однако, несмотря на положительный опыт применения PVE [28, 29], существует возможность прогрессирования опухолевого процесса в печени, развития раннего рецидива и уменьшения выживаемости больных после резекции [30, 31]. В 2017 г. были опубликован систематический обзор 13 исследований, посвященных применению портальной эмболизации у 539 больных МКРР в печени [27]. Было показано, что у 30% больных, подвергнутых PVE, не удалось выполнить хирургический этап лечения в связи с прогрессированием метастазов в печени. При этом медиана общей выживаемости после резекции печени в группе с PVE составила 38,9 мес по сравнению с 45,6 мес в группе без PVE, а время до прогрессирования – 15,2 и 21,7 мес ($p < 0,005$). Сделан вывод, что низкие показатели выживаемости больных были обусловлены высокой скоростью роста опухолей после PVE.

В настоящее время для сокращения объема резекции печени предложено несколько местных деструктивных методов лечения, таких как радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция (МВА) и криоабляция, которые в ряде исследований демонстрируют обнадеживающие

результаты [32, 33]. Согласно рекомендациям Международной ассоциации гепатопанкреато-билиарной хирургии, абляционный этап лечения возможен при наличии трех опухолей с наибольшим размером до 5 см [34, 35]. Ограничениями к абляции считают очаговые поражения печени размером >5 см, близкое расположение кровеносных сосудов (эффект “теплоотвода”), желчных протоков (риск стеноза), а также жизненно важных структур или диафрагмы [36, 37].

Роль местных деструктивных агентов наглядно представлена в большом метаанализе, в который включили 20 рандомизированных исследований с 1997 по 2017 г. Проведено сравнение эффективности РЧА, МВА и криодеструкции. Было показано, что трехлетняя безрецидивная выживаемость при РЧА составила 24%, при МВА — 60%, а пятилетняя безрецидивная выживаемость — 18 и 38,5% ($p < 0,005$). Следует отметить, что при проведении криоабляции трехлетней безрецидивной выживаемости не было. Общая пятилетняя выживаемость в группе РЧА составила 43%, МВА — 55%, в группе криодеструкции — 20%. При сравнении эффективности локальных методов воздействия с хирургическим вмешательством на печени установлено, что резекция показала не только уменьшение частоты местных рецидивов на 6–17% по сравнению с методами термического воздействия, но и увеличение пятилетней безрецидивной и общей выживаемости до 61 и 74%. Таким образом, применение локальных методов воздействия в качестве основного лечения в настоящее время имеет ограничения в связи с низкими показателями выживаемости. Термические агенты могут быть рекомендованы только как дополнительные методы воздействия к хирургическому лечению или химиотерапии [38].

Альтернативным вариантом лечения больных нерезектабельными МКРР в печени является трансплантация печени (ТП). До 1995 г. при МКРР было проведено 55 гетеротопических ТП, при этом однолетняя и пятилетняя выживаемость составила 62 и 18% [39]. В 2017 г. был представлен сравнительный анализ применения ТП и химиотерапии у больных КРР с нерезектабельными метастазами [40]. Время до прогрессирования в обеих группах достоверно не различалось и составило 8–10 мес. Однако пятилетняя общая выживаемость после ТП была значимо больше — 56%, чем после химиотерапии — 9%. Существенные различия в отдаленных результатах лечения были связаны с тем, что в группе химиотерапии прогрессировали уже нерезектабельные метастазы в печени с развитием печеночной недостаточности, а в группе ТП прогрессирование определялось медленно растущими метастазами в легких.

В настоящее время для увеличения выживаемости больных МКРР активно используют сочетание хирургического лечения и химиотерапии. Недавние исследования показали, что при выполнении паллиативной резекции (R1) у больных, получавших периоперационную химиотерапию, было отмечено улучшение отдаленных результатов по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию [41]. В 2018 г. опубликованы данные по оценке выживаемости 421 больного МКРР в зависимости от границ резекции (R0/R1) [42]. Химиотерапию проводили дуплетами FOLFOX и FOLFIRI с добавлением бевацизумаба или цетуксимаба в зависимости от мутации генов. Объективный ответ зафиксирован у 62% больных, стабилизация — у 21,9%, прогрессирование — у 16,1% больных. Паллиативные резекции (R1) выполнены 110 (26,1%) больным (при наличии >3 метастазов в печени, билобарном поражении), радикальные резекции — 311 (73,9%) больным ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 31,5 мес (3–181 мес) прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 297 (70,5%) больных. Частота местных рецидивов была значительно больше после резекции R1 — 24,5%, чем после R0 — 8,7% ($p < 0,001$). В свою очередь пятилетняя общая выживаемость для всех больных составила 50,4%, а для группы с положительным краем резекции — 34,6% ($p < 0,001$). Таким образом, было показано, что рецидив после нерадикальных операций, даже на фоне периоперационной химиотерапии, происходит у 1/4 больных и приводит к уменьшению общей выживаемости. Однако пять лет переживает большее число больных, чем после химиотерапии в самостоятельном режиме.

Аналогичные результаты были получены в исследовании [43], в которое был включен 191 больной МКРР с изолированным поражением печени. Предоперационную химиотерапию получили 164 (86%) больных, среднее число циклов — 7 (1–27). Частота резекций печени R1 (10%) сопоставима в группах больных, получавших и не получавших предоперационную химиотерапию. Резекции R1 были ассоциированы с большей частотой рецидива в печени. Пятилетняя общая выживаемость в группе резекции R0 составила 61%, в группе R1 — 44% ($p = 0,047$), безрецидивная выживаемость — 26 и 8% ($p = 0,082$). Вместе с тем в группе больных с предоперационной химиотерапией пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость после резекций R0 и R1 существенно не отличалась — 55 и 40% ($p = 0,104$) и 22 и 9% ($p = 0,174$). Таким образом, несмотря на то что при резекциях R1 отмечена большая частота внутривисцеральных рецидивов, проведение предоперационной химиотерапии позволяет добиться показателей общей выживаемости, сопоставимой с ради-

кально оперированными больными. В связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение влияния положительного края резекции печени на отдаленные онкологические результаты, вопрос остается без ответа.

Перспективным подходом к лечению нерезектабельных или условно-резектабельных МКРР является применение мультимодального метода, включающего рациональное сочетание неоадьювантной химиотерапии и таргетной терапии, что позволяет перевести метастазы в резектабельное состояние [44]. Прогноз в отношении этой категории больных значительно улучшился в последние 15 лет за счет появления современных эффективных схем химиотерапии, оказывающих выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки [45]. В настоящее время для лечения больных МКРР наиболее широко применяют различные сочетания трех химиопрепаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и трех таргетных препаратов (бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб), воздействующих на различные опухолевые рецепторы [46]. При этом если при КРР II–III стадии на основании множества исследований определена последовательность назначения химиотерапии и ее продолжительность [47], то в лечении больных с IV стадией до настоящего времени остается много вопросов, связанных с выбором оптимального режима химиотерапии и назначением биологических противоопухолевых агентов [48].

В связи с тем что не у всех больных МКРР есть возможность провести химиотерапию 1-й и 2-й линий ввиду выраженной токсичности лечения либо плохого общесоматического статуса, в последние годы проводится ряд исследований по назначению фторпиримидинов, оксалиплатина и иринотекана в виде триплетов. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы TRIBE 2 [49] у больных нерезектабельным МКРР с изолированным поражением печени была изучена эффективность режимов химиотерапии FOLFOXIRI + бевацизумаб (340 больных) и FOLFIRI + бевацизумаб (339 больных). Медиана наблюдения в обеих группах составила 35,9 мес, при этом медиана времени до прогрессирования в группе FOLFOXIRI и бевацизумаба была достоверно больше — 19,2 мес, чем в группе FOLFIRI и бевацизумаба — 16,4 мес ($p = 0,0005$). Наиболее частыми нежелательными эффектами при назначении триплета и дуплета были нейтропения — 50 и 21%, диарея — 17 и 5% ($p < 0,05$), артериальная гипертензия — 7 и 10%. Несмотря на увеличение частоты осложнений, связанных с применением триплетов, достоверно значимых различий в числе летальных исходов не отмечено — 8 и 4 наблюдения.

Два больших рандомизированных исследования CALGB/SWOG 80405 [50] и FIRE-3 [51] были проведены для сравнения эффективности цетуксимаба и бевацизумаба у больных, получающих химиотерапию по поводу МКРР, однако результаты этих работ оказались неоднозначными. В исследование CALGB/SWOG 80405 было включено 1137 больных, которым проводили химиотерапию на основе оксалиплатина и иринотекана с добавлением цетуксимаба или бевацизумаба. Частота объективных ответов достоверно не различалась и составила 59,6% в группе цетуксимаба и 55,2% в группе бевацизумаба. Медиана наблюдения составила 47,4 мес (0–110,7 мес), при этом у 938 (82%) больных выявлено прогрессирование в различные сроки наблюдения. Медиана общей выживаемости в группе цетуксимаба составила 30 мес, в группе бевацизумаба — 29 мес ($p = 0,08$), а медиана выживаемости без прогрессирования — 10,5 и 10,6 мес ($p = 0,45$). Таким образом, различий в общей и безрецидивной выживаемости в результате применения цетуксимаба или бевацизумаба, независимо от статуса мутации гена KRAS, выявлено не было.

В исследовании FIRE-3 получены более обнадеживающие результаты. 592 больных с опухолями дикого типа KRAS во 2-м экзоне были распределены на группу FOLFIRI и цетуксимаба ($n = 297$) и группу FOLFIRI и бевацизумаба ($n = 295$). Объективный ответ достигнут у 184 (62%) больных в группе цетуксимаба и у 171 (58%) больного в группе бевацизумаба ($p = 0,18$). Медиана выживаемости без прогрессирования была практически одинаковой и составила 10 мес в группе бевацизумаба и 10,3 мес в группе цетуксимаба ($p = 0,55$). Однако медиана общей выживаемости в группе цетуксимаба была значимо больше — 28,7 мес, чем в группе бевацизумаба — 25 мес ($p = 0,017$). Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени при использовании цетуксимаба и бевацизумаба были гематологическая токсичность (25 и 21%), кожные реакции (26 и 2%), диарея (11 и 14%). На основании полученных данных был сделан вывод о том, что схема FOLFIRI + цетуксимаб должна быть предпочтительной в 1-й линии терапии у больных МКРР с диким типом KRAS во 2-м экзоне.

В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании II фазы PLANET-TTD [52] проведена оценка эффективности таргетной терапии с использованием панитумумаба у больных с нерезектабельными МКРР в печени. Из 77 больных 38 получали панитумумаб + FOLFOX-4, 39 — панитумумаб + FOLFIRI. Объективный ответ в группе панитумумаба и FOLFOX-4 составил 74%, в группе панитумумаба и FOLFIRI — 67%. В результате проведенного

лечения в обеих группах больных удалось выполнить резекцию метастазов в печени — в 45 и 59% наблюдений. При использовании только лекарственного лечения медиана времени до прогрессирования в сравниваемых группах достигла 13 и 14 мес, а медиана общей выживаемости — 37 и 41 мес. В свою очередь у больных, которым дополнительно была проведена резекция печени, безрецидивная выживаемость была значимо больше и составила 49 мес ($p = 0,014$), а медиана общей выживаемости на момент публикации не достигнута. Следует отметить, что в обеих группах больных периоперационные осложнения и профиль токсичности были одинаковыми, за исключением достоверно большей частоты нейтропении III–IV степени (40 и 10%) и полинейропатии (13 и 0%) при использовании схемы панитумумаб + FOLFOX-4. В целом у больных МКРР с диким типом KRAS применение химиотерапии на основе оксалиплатина или иринокана совместно с панитумумабом позволяет перевести нерезектабельный процесс в печени в резектабельное состояние, не увеличивает частоту периоперационных осложнений и улучшает общую и безрецидивную выживаемость.

Таким образом, лечение больных МКРР является сложной задачей и требует согласованных действий мультидисциплинарной команды, включающей колопроктолога, онколога, химиотерапевта и хирурга-гепатолога. Благодаря внедрению в повседневную практику агрессивных методов хирургических вмешательств, большого числа современных химиопрепаратов и биологических противоопухолевых агентов появляется возможность радикального излечения больных этой категории с общей и безрецидивной выживаемостью, не уступающей выживаемости при III стадии КРР.

Участие авторов

Костромицкий Д.Н. — ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста и редактирование.

Добродеев А.Ю. — концепция и дизайн обзора, написание текста и редактирование.

Афанасьев С.Г. — утверждение окончательного варианта статьи.

Тарасова А.С. — написание текста и редактирование.

Authors participation

Kostromitsky D.N. — responsibility for the integrity of all parts of the article, writing text, editing.

Dobrodeev A.Y. — concept and design of the study, writing text, editing.

Afanasyev S.G. — approval of the final version of the article.

Tarasova A.S. — writing text, editing.

Список литературы/References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65 (1): 5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
3. Wancata L.M., Banerjee M., Muenz D.G., Haymart M.R., Wong S.L. Conditional survival in advanced colorectal cancer and surgery. *J. Surg. Res.* 2016; 201 (1): 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.021>
4. Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.P., 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): 2870–2876. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1166-1>
5. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P., Fedewa S.A., Pinheiro P.S., Tortolero-Luna G., Martinez-Tyson D., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 425–445. <https://doi.org/10.3322/caac.21494>
6. Walker A.S., Johnson E.K., Maykel J.A., Stojadinovic A., Nissan A., Brucher B., Steele S.R. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. *J. Cancer.* 2014; 5 (1): 44–57. <https://doi.org/10.7150/jca.7809>
7. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019; 394 (10207): 1467–1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
8. Kuipers E.J., Grady W.M., Lieberman D., Seufferlein T., Sung J.J., Boelens P.G., van de Velde C.J., Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>
9. Norén A., Eriksson H.G., Olsson L.I. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur. J. Cancer.* 2016; 53: 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055>
10. Kelly M.E., Spolverato G., Le 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): 341–351. <https://doi.org/10.1002/jso.23819>
11. Mayo S.C., Herman J.M., Cosgrove D., Bhagat N., Kamel I., Geschwind J.F.H., Pawlik T.M. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027>
12. Mentha G., Majno P.E., Andres A., Rubbia-Brandt L., Morel P., Roth A.D. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br. J. Surg.* 2006; 93 (7): 872–878. <https://doi.org/10.1002/bjs.5346>
13. 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; S1878-7886(19)30159-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2019.10.007>
14. Baltatzis M., Chan A.K.C., 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. (EJSO)*. 2016; 42 (2): 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.002>
15. Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* 1999; 230 (3): 309–321. <https://doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>
 16. Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Valera V.A., Korita P.V., Akazawa K., Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (9): 2472–2481. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0023-y>
 17. Hamady Z.Z., Cameron I.C., Wyatt J., Prasad R.K., Toogood G.J., Lodge J.P. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1 cm rule. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2006; 32 (5): 557–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.02.001>
 18. Desjardin M., Desolneux G., Brouste V., Degrandi O., Bonhomme B., Fonck M., Evrard S. Parenchymal sparing surgery for colorectal liver metastases: the need for a common definition. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (12): 2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.10.209>
 19. Shindoh J., Makuuchi M., Matsuyama Y., Mise Y., Arita J., Sakamoto Y., Kokudo N. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2016; 64 (3): 594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.015>
 20. Margonis G.A., Buettner S., Andreatos N., Sasaki K., Ijzermans J.N., Van Vugt J.L., Wolfgang C.L. Anatomical resections improve disease-free survival in patients with KRAS-mutated colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2017; 266 (4): 641–649. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002367>
 21. Karanjia N.D., Lordan J.T., Quiney N., Fawcett W.J., Worthington T.R., Remington J. A comparison of right and extended right hepatectomy with all other hepatic resections for colorectal liver metastases: a ten-year study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35 (1): 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.12.002>
 22. Torzilli G., Vigano L., Gatti A., Costa G., Cimino M., Procopio F., Donadon M., Del Fabbro D. Twelve-year experience of “radical but conservative” liver surgery for colorectal metastases: impact on surgical practice and oncologic efficacy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (9): 775–784. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.05.006>
 23. Deng G., Li H., Jia G.Q., Fang D., Tang Y.Y., Xie J., Chen K.F., Chen Z.Y. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019; 8 (14): 6165–6175. <https://doi.org/10.1002/cam4.2515>
 24. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele M., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>
 25. Schnitzbauer A.A., Schadde E., Linecker M., Machado M.A., Adam R., Malago M., Clavien P.A., de Santibanes E., Bechstein W.O. Indicating ALPPS for colorectal liver metastases: a critical analysis of patients in the International ALPPS Registry. *Surgery*. 2018; 164 (3): 387–394. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.026>
 26. Giglio G.C., Giakoustidis A., Draz A., Jawad Z.A.R., Pai M., Habib N.A., Tait P., Frampton A.E., Jiao L.R. Oncological outcomes of major liver resection following portal vein embolization: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23 (11): 3709–3717. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5264-6>
 27. Ironside N., Bell R., Bartlett A., McCall J., Powell J., Pandanaboyana S. Systematic review of perioperative and survival outcomes of liver resections with and without preoperative portal vein embolization for colorectal metastases. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (7): 559–566. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.03.003>
 28. Al-Sharif E., Simoneau E., Hassanain M. Portal vein embolization effect on colorectal cancer liver metastasis progression: lessons learned. *World J. Clin. Oncol.* 2015; 6 (5): 142–146. <https://doi.org/10.5306/wjco.v6.i5.142>
 29. Spelt L., Sparrelid E., Isaksson B., Andersson R.G., Stureson C. Tumour growth after portal vein embolization with pre-procedural chemotherapy for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2015; 17 (6): 529–535. <https://doi.org/10.1111/hpb.12397>
 30. Hoekstra L.T., van Lienden K.P., Doets A., Busch O.R., Gouma D.J., van Gulik T.M. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Ann. Surg.* 2012; 256 (5): 812–818. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182733f09>
 31. Simoneau E., Hassanain M., Shaheen M., Aljiffry M., Molla N., Chaudhury P., Anil S., Khashper A., Valenti D., Metrakos P. Portal vein embolization and its effect on tumour progression for colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2015; 102 (10): 1240–1249. <https://doi.org/10.1002/bjs.9872>
 32. Imai K., Allard M.A., Castro Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (5): 570–579. <https://doi.org/10.1002/bjs.10447>
 33. Sasaki K., Margonis G.A., Andreatos N., Kim Y., Wilson A., Gani F., Amini N., Pawlik T.M. Combined resection and RFA in colorectal liver metastases: stratification of long-term outcomes. *J. Surg. Res.* 2016; 206 (1): 182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.098>
 34. Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmberger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (12): 3438–3454. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3779-z>
 35. Adam R., Bhangui P., Poston G., Mirza D., Nuzzo G., Barroso E., Ijzermans J., Hubert C., Ruers T., Capussotti L., Ouellet J.F., Laurent C., Cugat E., Colombo P.E., Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* 2010; 252 (5): 774–787. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fc3e3>
 36. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 14 (3): 199–208. <https://doi.org/10.1038/nrc3672>
 37. Evrard S., Rivoire M., Arnaud J., Lermite E., Bellera C., Fonck M., Becouarn Y., Lalet C., Puidlo M., Mathoulin-Pelissier S. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without

- resection. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (4): 558–565.
<https://doi.org/10.1002/bjs.8724>
38. Di Martino M., Rompianesi G., Mora-Guzmán I., Martín-Pérez E., Montalti R., Troisi R.I. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2020; 46 (5): 772–781.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.12.003>
 39. Hoti E., Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl. Int.* 2008; 21 (12): 1107–1117.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x>
 40. Dueland S., Guren T.K., Hagness M., Glimelius B., Line P.D., Pfeiffer P., Foss A., Tveit K.M. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann. Surg.* 2015; 261 (5): 956–960.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000786>
 41. 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): 1618–1627.
<https://doi.org/10.1245/s10434-011-2114-4>
 42. 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., Giulianti 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): 712–720.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.005>
 43. Laurent C., Adam J.P., Denost Q., Smith D., Saric J., Chiche L. Significance of R1 resection for advanced colorectal liver metastases in the era of modern effective chemotherapy. *World J. Surg.* 2016; 40 (5): 1191–1199.
<https://doi.org/10.1007/s00268-016-3404-6>
 44. Adam R., Bhangu P., Poston G., Mirza D., Nuzzo G., Barroso E., Ijzermans J., Hubert C., Ruers T., Capussotti L., Ouellet J.F., Laurent C., Cugat E., Colombo P.E., Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* 2010; 252 (5): 774–787.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fcf3e3>
 45. Гervas П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; (2): 46–55.
Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology.* 2014; (2): 46–55. (In Russian)
 46. Wu C. Systemic therapy for colon cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2018; 27 (2): 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.001>
 47. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E., Scheithauer W., Figer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T.S., Rivera F., Couture F., Sirzén F., Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2006–2012.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9898>
 48. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G., Giuliani F., Caruso M., Gebbia N., Carteni G., Agostara B., Pezzella G., Manzione L., Borsellino N., Misino A., Romito S., Durini E., Cordio S., Di Seri M., Lopez M., Maiello E., Montemurro S., Cramarossa A., Lorusso V., Di Bisceglie M., Chiarenza M., Valerio M.R., Guida T., Leonardi V., Pisconti S., Rosati G., Carrozza F., Nettis G., Valdesi M., Filippelli G., Fortunato S., Mancarella S., Brunetti C., Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (22): 4866–4875.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.113>
 49. 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., Mambrini A., Roselli M., Cupini S., Mammoliti S., Fenocchio E., Corgna E., Zagonel V., Fontanini G., Ugolini C., Boni L., Falcone A.; GONO Foundation Investigators. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30862-9)
 50. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., Innocenti F., Fruth B., Meyerhardt J.A., Schrag D., Greene C., O'Neil B.H., Atkins J.N., Berry S., Polite B.N., O'Reilly E.M., Goldberg R.M., Hochster H.S., Schilsky R.L., Bertagnoli M.M., El-Khoueiry A.B., Watson P., Benson A.B. 3rd, Mulkerin D.L., Mayer R.J., Blanke C. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017; 317 (23): 2392–2401.
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105>
 51. Heinemann V., von Weikersthal L.F., Decker T., Kiani A., Vehling-Kaiser U., Al-Batran S.E., Heintges T., Lerchenmüller C., Kahl C., Seipelt G., Kullmann F., Stauch M., Scheithauer W., Hielscher J., Scholz M., Müller S., Link H., Niederle N., Rost A., Höfkes H.G., Moehler M., Lindig R.U., Modest D.P., Rossius L., Kirchner T., Jung A., Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (10): 1065–1075.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
 52. Carrato A., Abad A., Massuti B., Grávalos C., Escudero P., Longo-Muñoz F., Manzano J.L., Gómez A., Safont M.J., Gallego J., García-Paredes B., Pericay C., Dueñas R., Rivera F., Losa F., Valladares-Ayerbes M., González E., Aranda E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur. J. Cancer.* 2017; 81: 191–202.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024>

Сведения об авторах [Authors info]

Костромицкий Дмитрий Николаевич — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Добродеев Алексей Юрьевич — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0002-2748-0644>. E-mail: dobrodeev@sibmail.com

Афанасьев Сергей Геннадьевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>. E-mail: doc1966@yandex.ru

Тарасова Анна Сергеевна — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. <https://orcid.org/0000-0001-7006-602X>. E-mail: tarasova.as.tomsk@gmail.com

Для корреспонденции*: Костромицкий Дмитрий Николаевич — 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5, Российская Федерация. Тел.: +7-953-910-94-42. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Dmitry N. Kostromitsky — Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0001-5691-2349>. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Alexey Y. Dobrodeev — Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0002-2748-0644>. E-mail: dobrodeev@sibmail.com

Sergey G. Afanasyev — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>. E-mail: doc1966@yandex.ru

Anna S. Tarasova — Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. <https://orcid.org/0000-0001-7006-602X>. E-mail: tarasova.as.tomsk@gmail.com

For correspondence*: Dmitry N. Kostromitsky — 5, Kooperativny lane, Tomsk, 634009, Russian Federation. Phone: +7-953-910-94-42. E-mail: d.n.kostromitsky@tomonco.ru

Статья поступила в редакцию журнала 01.08.2020.
Received 1 August 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.