

Современные тенденции в хирургии печени Current trends in liver surgery

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-57-70>

Сравнение лапароскопических и открытых симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака в печени: метаанализ

Иванова О.А.^{1*}, Ахаладзе Г.Г.¹, Гончаров С.В.¹, Гребенкин Е.Н.²,
Станоевич У.С.², Солодкий В.А.¹

¹ ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России; 117997, ГПС-7, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, Российская Федерация

² ОБУЗ "Курский областной клинический онкологический диспансер" Комитета здравоохранения Курской области; 305524, Курский р-н, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1, Российская Федерация

Цель. Анализ исследований, посвященных сравнению лапароскопических и открытых симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака в печени.

Материал и методы. В электронных базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library до 20 октября 2020 г. проведен поиск исследований, посвященных сравнению открытых и лапароскопических симультанных операций при синхронном метастатическом поражении печени. Ключевые слова: simultaneous resections, colorectal cancer, liver metastases, simultaneous laparoscopic.

Результаты. Метаанализ содержит результаты 1211 симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака в печени: 450 лапароскопических и 761 — открытых. Лапароскопические операции отличались меньшей кровопотерей (взвешенная разность средних (ВРС) = -131,77, 95% ДИ [-232,54; -31,00], $p = 0,01$), меньшей продолжительностью пребывания в стационаре после операции (ВРС = -2,87, 95% ДИ [-3,41; -2,33], $p < 0,00001$), ранним первым актом дефекации (ВРС = -0,99, 95% ДИ [-1,40; -0,58], $p < 0,0001$), ранним началом энтерального питания (ВРС = -1,20, 95% ДИ [-2,06; -0,33], $p = 0,007$), меньшей частотой послеоперационных осложнений (ОШ = 0,60, 95% ДИ [0,46–0,80], $p = 0,0004$). Выявлено статистически значимое преимущество лапароскопического доступа в общей (ОР = 0,80, 95% ДИ 0,64–0,99, $p = 0,04$) и безрецидивной (ОР = 0,73, 95% ДИ [0,60–0,89], $p = 0,002$) выживаемости.

Заключение. Периоперационные и отдаленные онкологические результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности лапароскопических симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака по сравнению с открытыми вмешательствами.

Ключевые слова: печень, колоректальный рак, синхронные метастазы, симультанные операции, лапароскопические операции, непосредственные результаты, отдаленные результаты

Ссылка для цитирования: Иванова О.А., Ахаладзе Г.Г., Гончаров С.В., Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С., Солодкий В.А. Сравнение лапароскопических и открытых симультанных операций при синхронных метастазах колоректального рака в печени: метаанализ. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022; 27 (4): 57–70. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-57-70>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of laparoscopic and open simultaneous surgeries for synchronous metastases of colorectal cancer in the liver: meta-analysis

Ivanova O.A.^{1*}, Akhaladze G.G.¹, Goncharov S.V.¹, Grebenkin E.N.²,
Stanojevic U.S.², Solodkiy V.A.¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 86, Profsoyuznaya str., GPS-7, Moscow, 117997, Russian Federation

² Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary, 1, Eliseeva str., Kisilino Khutor, Ryshkovsky Selsoviet Rural Settlement Kursk Region, Russian Federation

Aim. To analyze studies focused on comparing laparoscopic and open simultaneous surgeries for synchronous metastases of colorectal cancer in the liver.

Materials and methods. The electronic databases PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library were searched for the studies focused on the comparison of open and laparoscopic simultaneous surgeries for synchronous metastatic liver lesions, dated till October 20, 2020. Keywords: simultaneous resections, colorectal cancer, liver metastases, simultaneous laparoscopic.

Results. Meta-analysis contains the results of 1211 simultaneous surgeries for simultaneous metastases of colorectal cancer in the liver: 450 laparoscopic and 761 open surgeries. Laparoscopic surgery was characterized with lower blood loss [weighted mean difference (WMD) = -131.77, 95% CI: -232.54 to -31.00, $p = 0.01$], a shorter postoperative hospitalization [WMD = -2.87, 95% CI: -3.41 to -2.33, $p < 0.00001$], early first bowel movement [WMD = -0.99, 95% CI: -1.40 to -0.58, $p < 0.0001$], early initiation of enteral feeding [WMD = -1.20, 95% CI: -2.06 to -0.33, $p = 0.007$], lower incidence of postoperative complications [OR = 0.60, 95% CI: 0.46–0.80, $p = 0.0004$]. A statistically significant advantage of laparoscopic access was established in overall [OR = 0.80, 95% CI: 0.64–0.99, $p = 0.04$] and recurrence-free survival [OR = 0.73, 95% CI: 0.60–0.89, $p = 0.002$].

Conclusion. Perioperative and distant oncologic outcomes demonstrate safety and efficacy of laparoscopic simultaneous interventions for synchronous metastases of colorectal cancer in comparison with open interventions.

Keywords: liver, colorectal cancer, synchronous metastases, simultaneous surgeries, laparoscopic interventions, immediate results, long-term results

For citation: Ivanova O.A., Akhaladze G.G., Goncharov S.V., Grebenkin E.N., Stanojevic U.S., Solodkiy V.A. Comparison of laparoscopic and open simultaneous surgeries for synchronous metastases of colorectal cancer in the liver: meta-analysis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2022; 27 (4): 57–70. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-4-57-70> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

● Введение

Колоректальный рак входит в тройку по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Порядка 20% больных с первыми выявленным диагнозом колоректального рака имеют отдаленные метастазы [2, 3], 2/3 из которых локализуются в печени [4]. Благодаря постоянным разработкам в хирургическом лечении и химиотерапии колоректального рака выживаемость больных с синхронным метастатическим поражением печени улучшилась [5–7]. Попытки улучшить онкологические результаты лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака в печени привели к появлению вопросов о сроках и последовательности вмешательств. В настоящее время существуют три стратегии лечения этой категории больных: традиционная этапная стратегия, симультанные хирургические вмешательства и стратегия “liver first”. После многочисленных исследований и обсуждений доказана их равноценность и безопасность [5, 8, 9].

С развитием технического оснащения в хирургию стали активно внедрять лапароскопический способ хирургического вмешательства, выделив такие преимущества, как ранняя активизация больного, уменьшение травмы и стресса [10–12]. В настоящее время нет однозначного мнения о превосходстве непосредственных и отдаленных результатов симультанных лапароскопических операций. В связи с этим было решено провести анализ послеоперационных и онкологических результатов существующих исследований, посвященных сравнению этих доступов.

● Материал и методы

Метаанализ был проведен в соответствии с рекомендациями руководства по предпочтительным элементам отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA). Помимо выявленных в электронных базах данных работ, добавлены результаты ретроспективного изучения результатов лечения 41 пациента с синхронными метастазами колоректального рака в печени в ФГБУ РНЦПР Минздрава России с 2008 по 2020 г. в объеме симультанных операций на кишке и на печени. Эти пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу включили 21 пациента, оперированного лапароскопически, во 2-ю группу – 20 больных, перенесших открытую операцию.

Литературный анализ. В электронных базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Embase и Cochrane Library до 20 октября 2020 г. искали исследования, посвященные сравнению открытых и лапароскопических симультанных операций при синхронном метастатическом поражении печени. Поиск проводили по ключевым словам: simultaneous resections, colorectal cancer, liver metastases, simultaneous laparoscopic. Два автора независимо анализировали все записи баз данных по спланированной стратегии поиска на основе заголовков и аннотаций. Разногласия во мнениях разрешались обсуждением между авторами. Стратегия поиска проиллюстрирована на рис. 1.

Критерии включения и исключения. Критериями включения в метаанализ считали исследование группы пациентов с синхронным поражением печени метастазами колоректального рака,

PRISMA 2009 Блок-схема



Рис. 1. Блок-схема PRISMA, иллюстрирующая процесс выбора литературы для метаанализа.

Fig. 1. PRISMA flowchart illustrating the process of selecting literature for meta-analysis.

в котором проведен анализ лапароскопических и открытых операций, включающий непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения с >10 больными в каждой группе; язык исследования — английский или русский. Исследования, которые не соответствовали указанным критериям включения, исключали. Критерии исключения: обзорные статьи и метаанализы, тезисы конференций, отчеты о клинических наблюдениях и исследования, представленные одной и той же исследовательской группой с одним и тем же источником данных.

Извлечение данных и оценка качества. Библиографии включенных статей рассматривали для поиска дополнительных соответствующих публикаций. Два исследователя просмотрели каждую статью с помощью структурированного списка и независимо извлекли данные. Разногласия во мнениях разрешались обсуждением между авторами. Были извлечены следующие данные: пер-

вый автор, страна, год публикации, тип исследования, размер выборки, пол и возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ), балл по ASA, локализация первичной опухоли, размер, число и расположение метастазов в печени, непосредственные результаты (время операции, интраоперационная кровопотеря, продолжительность пребывания в стационаре после операции), послеоперационные осложнения (≥III по Clavien–Dindo [13], несостоятельность анастомоза, истечение желчи, кишечная непроходимость, абдоминальная инфекция, нагноение послеоперационной раны), отдаленные результаты (общая и безрецидивная выживаемость). Оценку качества отобранных статей осуществляли по шкале Ньюкасла–Оттавы (NOS) [14]. Шкала состояла из трех частей: отбор, сопоставимость и результат. Итоговый результат измеряли от 0 до 8 звезд, исследования с оценкой ≥6 звезд считали высококачественными. Два автора независимо

оценили качество исследований. Разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ. Метаанализ был выполнен с использованием программного обеспечения RevMan 5.4.1. Дихотомические данные анализировали и описывали в виде отношения шансов (ОШ). Непрерывные данные представлены в виде взвешенной разницы средних (ВРС). Для исследований, в которых непрерывные данные приведены в виде размаха, выполняли пересчет на стандартное отклонение (СО). Все результаты были представлены с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Критерием статистической значимости считали $p < 0,05$. Отношение рисков (ОР) использовали для оценки разницы в общей и безрецидивной выживаемости между группами. Если ОР не было приведено, то параметр оценивали на основе данных, извлеченных из кривых выживаемости, представленных во включенных статьях [15]. Тест I^2 использовали для оценки неоднородности исследований, на этом основании выбирали модель фиксированных или случайных эффектов. Учитывали принципы Кокрейновского обзора, серьезную неоднородность обозначали результатом $I^2 > 40\%$ и в такой ситуации выбирали модель случайных эффектов; в противном случае применяли модель фиксированного эффекта. При $p \geq 0,1$, определенном с помощью критерия I^2 , считали статистически не значимой гетерогенностью. Публикационное смещение оценивали в программном обеспечении Stata MP 16 с помощью тестов Эггера и Бегга. Значимым смещением считали $p < 0,05$.

● Результаты

Выбор и характеристика исследований. При систематическом поиске в электронных базах данных выявлено 721 потенциально релевантное исследование лапароскопических симультанных операций при синхронном метастатическом поражении печени. После извлечения дублирующих публикаций осталось 398 исследований. В дальнейшем проведен анализ названий и аннотаций оставшихся исследований, исключены обзоры, тезисы конференций, серии завершенных наблюдений и статьи, не соответствующие по содержанию заявленному поиску. Из оставшихся 19 статей после прочтения полного текста в метаанализ включено 13 исследований, соответствующих критериям (см. рис. 1).

В метаанализ, помимо ретроспективного исследования, выполненного в РНЦРР, включили 6 ретроспективных и 7 проспективных исследований, опубликованных между 2011 и 2020 г. Во всех исследованиях проводили сравнение лапароскопического и открытого доступа при симультанных операциях по поводу синхронных метастазов колоректального рака в печени. Исследуемая

популяция состояла из 450 лапароскопических операций и 761 открытой. В табл. 1 и 2 представлена подробная характеристика включенных исследований. Исходные характеристики групп статистически значимо не отличались, но некоторые показатели имели значительную гетерогенность (табл. 3).

Интраоперационные результаты. Во всех исследованиях указывали продолжительность хирургического вмешательства. Продолжительность лапароскопических операций была статистически значимо больше, чем открытых операций (ВРС = 29,31, 95% ДИ [2,58; 56,03], $p = 0,03$), со значительной гетерогенностью ($p < 0,00001$, $I^2 = 86\%$, рис. 2а). Однако интраоперационная кровопотеря, о которой сообщалось в 13 исследованиях, статистически значимо была меньше в группе с лапароскопическим доступом (ВРС = -131,77, 95% ДИ [-232,54; -31,00], $p = 0,01$) и также была значительно гетерогенной ($p < 0,00001$, $I^2 = 95\%$, рис. 2б). В восьми исследованиях сообщалось число переливаний крови, статистически значимой разницы между двумя группами не было выявлено (ОШ = 0,66, 95% ДИ [0,43; 1,01], $p = 0,05$), полученные данные не имели гетерогенности ($p = 0,91$, $I^2 = 0\%$, рис. 2в).

Послеоперационные результаты. В 7 исследованиях указана продолжительность пребывания в стационаре после операции, они имели незначительную гетерогенность ($p = 0,49$, $I^2 = 0\%$). Выявлено меньшее пребывание пациентов в стационаре после лапароскопической операции (ВРС = -2,87, 95% ДИ [-3,41; -2,33], $p < 0,00001$; рис. 3а).

Время первого акта дефекации после операции указано в 8 исследованиях. При метаанализе установлено, что после лапароскопической операции функция кишечника восстанавливалась раньше (ВРС = 0,99, 95% ДИ [-1,40; -0,58], $p < 0,0001$), эта группа исследований была значительно гетерогенной ($p < 0,00001$, $I^2 = 90\%$, рис. 3б). В 7 исследованиях сообщено о смене рациона питания. После лапароскопических операций смена диеты проходила раньше, чем после открытых операций (ВРС = -1,20, 95% ДИ [-2,06; -0,33], $p = 0,007$), при этом также отмечена значительная гетерогенность ($p < 0,00001$, $I^2 = 96\%$, рис. 3в).

Во всех исследованиях сообщено о числе послеоперационных осложнений. Послеоперационные осложнения статистически значимо чаще выявляли у перенесших открытые операции (ОШ = 0,60, 95% ДИ [0,46; 0,80], $p = 0,0004$), гетерогенности не было ($p = 0,33$, $I^2 = 11\%$; рис. 3г). О тяжелых осложнениях, требующих хирургического вмешательства (≥ 3 по Clavien—Dindo), сообщено в 8 исследованиях, их число существенно не различалось между двумя группами (ОШ = 0,65, 95% ДИ [0,35; 1,18], $p = 0,15$),

Таблица 1. Характеристика публикаций и клинических наблюдений
Table 1. Characteristics of publications and clinical observations

Автор, публикация	Период проведения и тип исследования	Группа	Число наблюдений, абс.	Возраст, лет	Мужчин, женщин, абс.	ИМТ, кг/м ²	Больных с ASA 1 и 2, 3 и 4, абс.	NOS
Taesombat et al., 2020 [10]	2009–2019 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	12 24	69,4 ± 9,1 63,3 ± 12,3	6, 6 13, 11	22,9 ± 4 23,8 ± 3,7	12, 0 24, 0	7
Kawakatsu et al., 2020 [11]	2013–2017 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	37 104	65 (30–91) 64,5 (30–91)	26, 11 68, 36	22,2 (17,4–32,1) 22,3 (15,1–38,0)	– –	7
Shin et al., 2020 [12]	2008–2016 проспективное, многоцентровое	лап. откр.	126 318	59 ± 11 58 ± 12	74, 52 194, 124	23,4 ± 2,9 23,2 ± 2,8	120, 6 6, 312	8
Chen et al., 2018 [16]	2009–2017 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	16 22	66,0 ± 10,4 64,8 ± 13,0	10, 6 9, 13	23,8 ± 3,7 23,3 ± 4,1	– –	7
Ivanecz et al., 2018 [17]	2000–2016 проспективное, одноцентровое	лап. откр.	10 10	62,2 ± 7,9 65,4 ± 8,1	6, 4 6, 4	26,9 (23,6–32,1) 24,0 (23,1–25,5)	8, 2 7, 3	8
Xu et al., 2018 [18]	2009–2014 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	20 20	59,6 ± 10,8 58,2 ± 10,6	13, 7 14, 6	– –	20, 0 20, 0	8
Gorgun et al., 2017 [19]	2006–2015 проспективное, одноцентровое	лап. откр.	14 29	56,3 ± 3,3 57,7 ± 2,5	6, 8 16, 13	25,1 ± 0,8 27,5 ± 1,2	0, 14 6, 23	7
Ratti et al., 2016 [20]	2004–2015 проспективное, одноцентровое	лап. откр.	25 50	60 (37–80) 62 (35–81)	14, 11 11, 23	– –	20, 5 44, 6	8
Tranchart et al., 2016 [21]	1997–2013 ретроспективное, многоцентровое	лап. откр.	89 89	66,6 ± 10,8 65,0 ± 9,4	42, 47 40, 49	24,0 ± 3,6 24,7 ± 2,5	64, 23 56, 33	8
Jung et al., 2013 [22]	2008–2012 проспективное, одноцентровое	лап. откр.	24 24	60 (43–75) 62 (37–80)	13, 11 17, 7	23,7 (17,7–28,3) 24,5 (18,5–31,2)	21, 3 24, 0	6
Hu et al., 2012 [23]	2004–2008 ретроспективное, многоцентровое	лап. откр.	13 13	54 ± 10 53 ± 11	10, 3 9, 4	21,5 ± 7,8 22,2 ± 8,4	– –	8
Huh et al., 2011 [24]	2003–2008 проспективное, одноцентровое	лап. откр.	20 20	63 (36–71) 62 (44–85)	13, 7 15, 5	23 (18–32) 23 (18–29)	18, 2 16, 4	8
Chen et al., 2011 [25]	1999–2005 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	23 18	55 ± 10 (37–71) 53 ± 9 (33–70)	18, 5 14, 4	– –	– –	8
Данные РНЦР	2011–2020 ретроспективное, одноцентровое	лап. откр.	21 20	62,7 ± 13,1 60,2 ± 10,8	8, 13 13, 7	26,3 ± 3,98 25,6 ± 2,75	19, 2 17, 3	8

Примечание: здесь и далее лап. — лапароскопические операции, откр. — открытые операции.

Таблица 2. Общие характеристики опухолевого процесса
Table 2. General characteristics of tumor process

Автор, публикация	Группа	Больных с первичной опухолью ободочной кишки, прямой кишки, абс.	Больных с унилобарным, биллобарным поражением, абс.	Размер метастаза в печени, см	Анатомических резекций, атипичных резекций, абс.	Больных с T1, T2, T3, T4, абс.	Больных с метастазами в лимфоузлах, абс.	Конверсий, абс.
Taesombat et al., 2020 [10]	лап.	8, 4	—	2,2 ± 1,4	10, 2	0, 0, 8, 4	10	—
	откр.	11, 13	—	2,7 ± 1,1	22, 2	0, 0, 20, 4	18	—
Kawakatsu et al., 2020 [11]	лап.	13, 24	—	2,2 (1–3,8)	0, 37	—	—	—
	откр.	61, 43	—	7,5 (1–7,5)	37, 67	—	—	—
Shin et al., 2020 [12]	лап.	93, 33	—	2,5 ± 2,0	48, 78	6, 4, 87, 29	101	3
	откр.	230, 88	—	2,6 ± 1,7	106, 212	5, 13, 214, 86	252	—
Chen et al., 2018 [16]	лап.	—	—	5,5 ± 4,2	5, 11	1, 1, 11, 4	12	1
	откр.	—	—	4,7 ± 3,7	7, 15	1, 1, 16, 4	15	—
Ivanecz et al., 2018 [17]	лап.	4, 6	9, 1	2,0 ± 1,2	5, 5	0, 1, 9, 0	8	0
	откр.	6, 4	9, 1	2,9 ± 1,5	6, 4	0, 1, 8, 1	8	—
Xu et al., 2018 [18]	лап.	15, 5	18, 2	2,9 ± 1,5	6, 14	н/д, н/д, н/д, 8	3	0
	откр.	15, 5	17, 3	3,2 ± 1,5	6, 14	н/д, н/д, н/д, 11	5	—
Gorgun et al., 2017 [19]	лап.	6, 8	12, 2	2,4 ± 0,7	11, 3	2, 0, 11, 1	10	0
	откр.	14, 15	19, 10	2,7 ± 0,2	20, 9	4, 3, 19, 3	17	—
Ratti et al., 2016 [20]	лап.	13, 12	13, 12	2,9 (0,5–11)	7, 18	1, 11, 11, 2	13	1
	откр.	27, 23	27, 23	3,4 (0,9–12)	15, 35	2, 23, 19, 6	27	—
Tranchart et al., 2016 [21]	лап.	48, 41	81, 8	2,9 ± 1,9	70, 19	12, 0, 77, 0	26	6
	откр.	51, 38	78, 11	2,8 ± 2,1	76, 13	10, 0, 79, 0	27	—
Jung et al., 2013 [22]	лап.	12, 12	23, 1	2,5 (0,3–7,0)	7, 17	1, 1, 16, 6	20	0
	откр.	13, 11	18, 6	2,5 (0,9–9,5)	7, 17	0, 0, 19, 5	22	—
Hu et al., 2012 [23]	лап.	7, 6	—	3,2 ± 1,0	9, 4	—	—	0
	откр.	7, 6	—	3,5 ± 0,9	9, 4	—	—	—
Huh et al., 2011 [24]	лап.	7, 13	17, 3	2 (0,9–5,5)	12, 8	18, 0, 0, 2	12	0
	откр.	11, 9	14, 6	2,4 (1,0–10,0)	11, 9	17, 0, 0, 3	13	—
Chen et al., 2011 [25]	лап.	0, 23	—	5,5 ± 1,2	—	—	—	0
	откр.	0, 18	—	5,6 ± 1,4	—	—	—	—
Наши данные (РНЦРР)	лап.	13, 8	18, 3	3,0 ± 1,9	10, 11	2, 0, 16, 3	4, 17	0
	откр.	16, 4	9, 11	3,8 ± 2,1	8, 12	0, 0, 18, 2	6, 9	—

Таблица 3. Метаанализ исходных характеристик пациентов
Table 3. Meta-analysis of baseline patient characteristics

Показатель	Число исследований, абс.	ВРС, (95%ДИ)	Тест общего эффекта, <i>p</i>	Гетерогенность	
				χ^2 , %	<i>p</i>
Возраст	14	0,17 [−0,95; 1,30]	0,76	0	0,74
Пол (муж.)	14	−0,14 [−1,18; 0,90]	0,80	84	<0,00001
ИМТ	11	1,01 [0,79; 1,29]	0,93	19	0,24
ASA (I и II)	10	1,97 [0,22; 17,98]	0,55	94	<0,00001
Локализация в ободочной кишке	13	0,82 [0,63; 1,07]	0,15	0	0,56
Локализация в прямой кишке	13	1,10 [0,85; 1,43]	0,48	45	0,05
Размер метастаза в печени	14	−0,66 [−1,56; 0,24]	0,15	95	<0,00001
Билобарное поражение печени	8	0,63 [0,39; 1,02]	0,06	0	0,90
Атипичная резекция	13	0,71 [0,59; 1,01]	0,06	30	0,15
Анатомическая резекция	13	1,22 [0,92; 1,60]	0,16	5	0,40
T1	10	1,66 [0,94; 2,93]	0,08	0	0,92
T2	10	0,86 [0,51; 1,47]	0,59	0	0,75
T3	10	0,97 [0,70; 1,33]	0,83	0	0,73
T4	11	0,87 [0,60; 1,25]	0,44	0	0,91
N+	11	1,03 [0,76; 1,40]	0,85	0	0,97
Неоадьювантная полихимиотерапия	8	0,82 [0,39; 1,75]	0,61	70	0,001

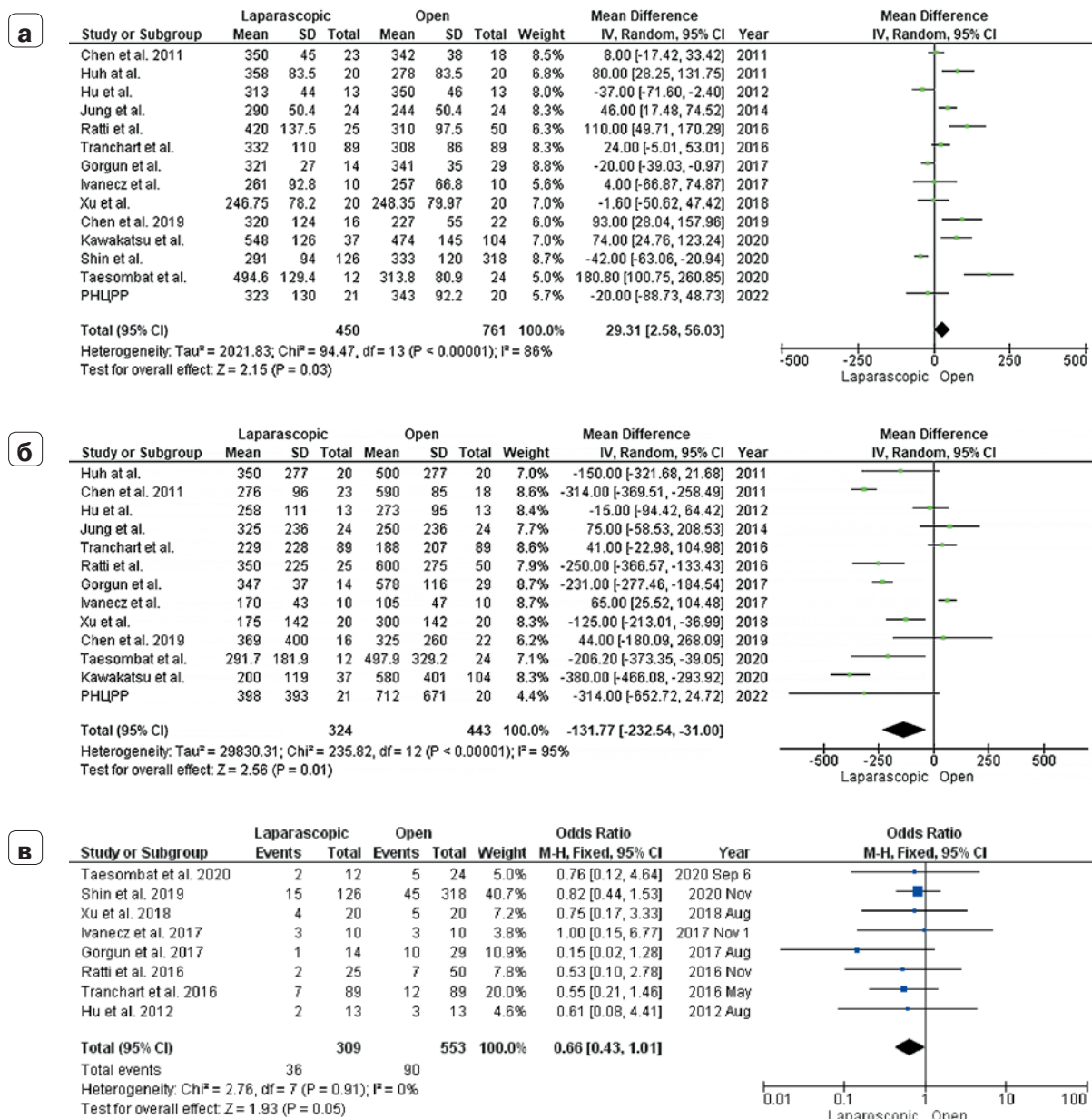


Рис. 2. Блоббограмма. Интраоперационные результаты: а — продолжительность хирургического вмешательства; б — кровопотеря; в — число переливаний крови.

Fig. 2. Blobbogram. Intraoperative results: а — duration of surgery; б — blood loss; в — number of blood transfusions.

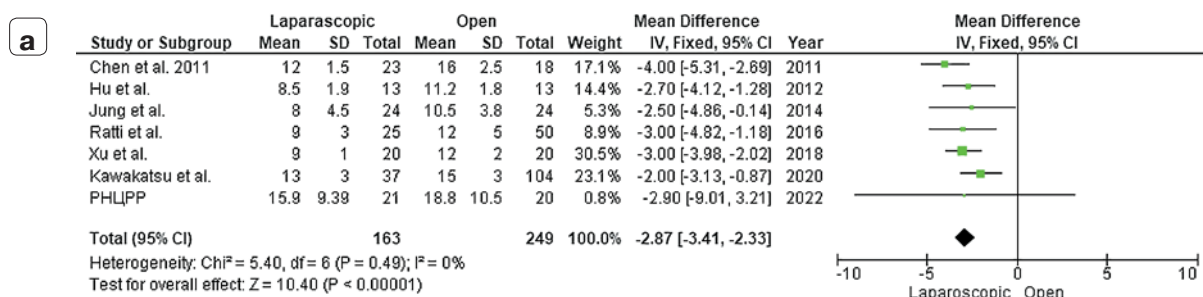


Рис. 3. Блоббограмма. Послеоперационные результаты: а — продолжительность пребывания в стационаре.

Fig. 3. Blobbogram. Postoperative results: а — duration of hospitalization.

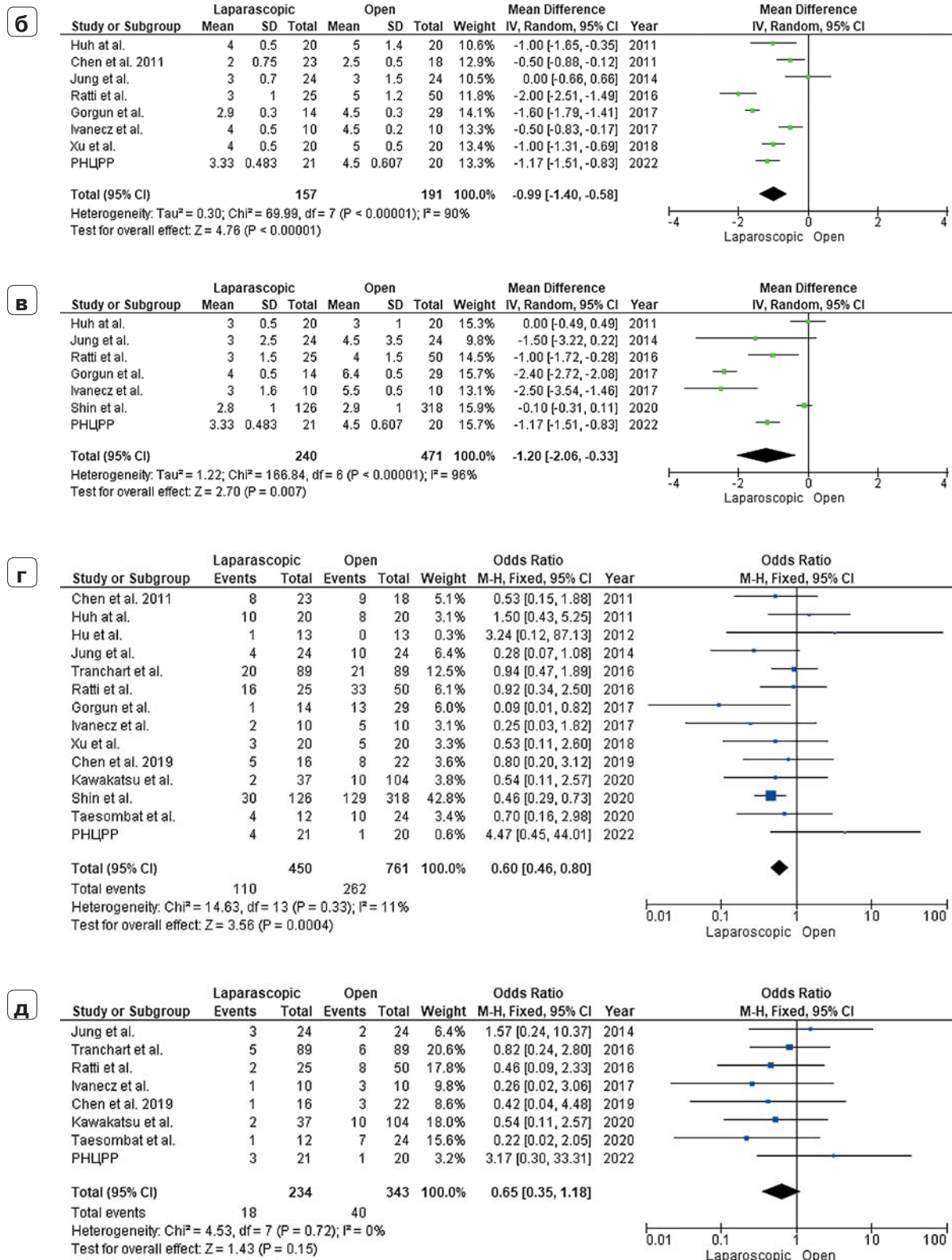


Рис. 3 (окончание). Блоббограмма. Послеоперационные результаты: **б** – первый акт дефекации; **в** – время перехода на энтеральное питание; **г** – осложнения; **д** – тяжелые осложнения, требующие хирургического вмешательства (≥ 3 по Clavien–Dindo).

Fig. 3 (end). Blobbogram. Postoperative results: **б** – first act of bowel movement; **в** – time of transition to enteral nutrition; **г** – complications; **д** – severe complications requiring surgical intervention (≥ 3 according to Clavien–Dindo classification).

Таблица 4. Метаанализ послеоперационных осложнений

Table 4. Meta-analysis of postoperative complications

Осложнение	Число исследований, абс.	ОШ [95% ДИ]	Тест общего эффекта, p	Гетерогенность	
				I^2 , %	p
Кишечная непроходимость	6	0,70 [0,40; 1,24]	0,22	2	0,40
Несостоятельность анастомоза	8	0,89 [0,50; 1,59]	0,70	0	0,48
Желчеистечение	9	1,07 [0,55; 2,10]	0,84	0	0,93
Абдоминальная инфекция	9	0,73 [0,42; 1,28]	0,27	0	0,74
Нагноение ран	5	0,34 [0,17; 0,68]	0,002	0	0,59

гетерогенность отсутствовала ($p = 0,72$, $I^2 = 0\%$; рис. 3д). При метаанализе послеоперационных осложнений между группами отсутствовала гетерогенность. В группе открытых операций превалировало нагноение послеоперационной раны, частота других осложнений существенно не отличалась (табл. 4).

Отдаленные результаты. В 11 исследованиях проведена оценка общей выживаемости по Каплану–Мейеру. Установлено, что ОР существенно

не различаются между группами (ОР = 0,80, 95% ДИ [0,64; 0,99], $p = 0,04$) и обладают незначительной гетерогенностью ($p = 0,48$, $I^2 = 0\%$; рис. 4а). В 8 исследованиях представлены кривые безрецидивной выживаемости по Каплану–Мейеру. Метаанализ показал статистически значимое отличие в ОР безрецидивной выживаемости (ОР = 0,73, 95% ДИ [0,60; 0,89], $p = 0,002$) и отсутствие гетерогенности ($p = 0,87$, $I^2 = 0\%$; рис. 4б).

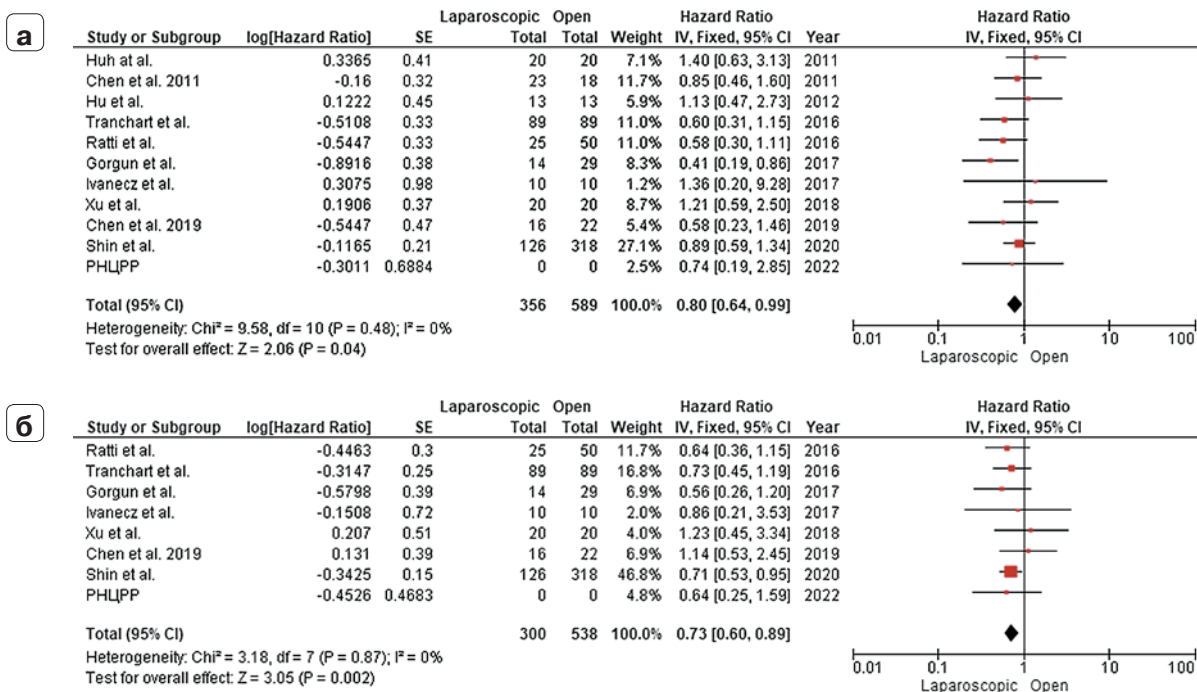


Рис. 4. Блоббограмма. Отдаленные результаты: а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость.

Fig. 4. Blobbogram. Long-term results: а – overall survival; б – recurrence-free survival.

Таблица 5. Тест на публикационное смещение

Table 5. Test for publication bias

Параметр	Число исследований, абс.	Тест Бегга	Тест Эггера
Интраоперационная кровопотеря	11	1,2445	0,9768
Продолжительность операции	13	0,0235	0,0002
Осложнения	14	1,7003	0,8438
Общая выживаемость	11	0,9284	0,7433
Безрецидивная выживаемость	8	0,4330	0,3994

Публикационное смещение. Выявлено наличие публикационного смещения при анализе продолжительности операции (тест Бегга – 0,0235; тест Эггера – 0,0002; табл. 5).

● Обсуждение

В сентябре 2020 г. [26] опубликован мета-анализ схожей тематики, в который включили 12 исследований, проведенных до 2019 г. Одно из них было на китайском языке [27], в другое исследование, помимо лапароскопических операций, включили и минимально инвазивные вмешательства [28]. Отличие обсуждаемого анализа заключается в том, что были исключены исследования К. Ма и соавт. и Q. Lin и соавт., не соответствовавшие критериям включения. Были добавлены 4 публикации [10–12], одна из которых имеет наибольший вес при проведении метаанализа ввиду большого числа пациентов (126 лапароскопических операций, 318 открытых) [12].

Проведенный анализ интраоперационных показателей продемонстрировал, что продолжительность лапароскопической операции статистически значимо больше ($BPC = 29,31$, 95% ДИ [2,58; 56,03], $p = 0,03$). Однако статистический тест Эггера показал значительное публикационное смещение по этому критерию (0,0002). В анализе были отражены только результаты, демонстрирующие значительную продолжительность хирургического вмешательства при лапароскопическом доступе относительно открытого. Таким образом, полученный в результате метаанализа эффект является смещенным относительно истинного размера эффекта. Следовательно, на этот показатель не следует опираться как на надежный. Анализ интраоперационной кровопотери продемонстрировал статистически значимый результат ($BPC = -131,77$, 95% ДИ [-232,54; -31,00], $p = 0,01$), что свидетельствует о преимуществе лапароскопической операции.

Активизация пациентов после лапароскопической операции происходила значительно быстрее, что было выявлено при анализе таких показателей, как продолжительность пребывания в стационаре после операции ($BPC = -2,87$, 95% ДИ [-3,41; -2,33], $p < 0,00001$), первый акт дефекации ($BPC = -0,99$, 95% ДИ [-1,40; -0,58], $p < 0,0001$), начало энтерального питания

($BPC = -1,20$, 95% ДИ [-2,06; -0,33], $p = 0,007$). Помимо ранней активизации пациентов, после лапароскопических симультанных операций реже отмечали осложнения ($ОШ = 0,60$, 95% ДИ [0,46; 0,80], $p = 0,0004$). После лапароскопической операции частота нагноения послеоперационных ран была достоверно меньше ($ОШ = 0,34$, 95% ДИ [0,17; 0,68], $p = 0,0002$). Это является еще одним отличием обсуждаемого метаанализа от работы других авторов [25] – ввиду отсутствия более весомых исследований этот анализ не продемонстрировал статистической значимости по этим показателям, хотя тенденция отмечена.

При анализе общей ($ОР = 0,80$, 95% ДИ [0,64; 0,99], $p = 0,04$) и безрецидивной ($ОР = 0,73$, 95% ДИ [0,60; 0,89], $p = 0,002$) выживаемости выявлено статистически значимое влияние доступа на продолжительность жизни, обнаружено уменьшение частоты летального исхода и рецидивов при лапароскопических операциях. Возможной причиной является то, что при лапароскопических симультанных операциях хирургическая травма и стресс от перенесенного вмешательства меньше, что положительно сказывается на общем состоянии иммунной системы пациента [29, 30].

Следует отметить некоторые ограничения этого метаанализа. Во-первых, все включенные исследования были когортными, следовательно, имеют определенную неизбежную систематическую ошибку. Во-вторых, число публикаций, включенных в это исследование, было небольшим, преимущественно из стран Восточной Азии. В-третьих, среди некоторых переменных существовала значительная неоднородность. Каждый центр демонстрировал разный опыт лапароскопических вмешательств как на печени, так и в колоректальной хирургии, что не могло не выразиться в виде неоднородности интраоперационных показателей.

● Заключение

Периоперационные и отдаленные онкологические результаты свидетельствуют о том, что лапароскопические симультанные операции являются безопасной и эффективной хирургической процедурой и могут быть методом выбора при синхронных метастазах колоректального

рака в печени. При сравнительном анализе установлено, что объем интраоперационной кровопотери, качество жизни, сроки реабилитации, частота раневой инфекции имеют значимые отличия, и эти параметры лучше после лапароскопической операции. Тем не менее накопление клинического опыта в нашей стране и за рубежом будет требовать повторных исследований для более точных выводов и глобальных заключений.

Участие авторов

Иванова О.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, участие в хирургических вмешательствах.

Ахаладзе Г.Г. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, выполнение хирургических вмешательств.

Гончаров С.В. — сбор и обработка материала, выполнение хирургических вмешательств.

Гребенкин Е.Н. — сбор и обработка материала, выполнение хирургических вмешательств.

Станоевич У.С. — сбор и обработка материала, выполнение хирургических вмешательств.

Солодкий В.А. — концепция и дизайн исследования.

Authors contributions

Ivanova O.A. — collection and processing of material, statistical analysis, writing text, participation in operations.

Akhaladze G.G. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article, performing operations, surgery.

Goncharov S.V. — collection and processing of material, performing operations.

Grebenkin E.N. — collection and processing of data, performing operations.

Stanojevic U.S. — collection and processing of material, performing operations.

Solodkiy V.A. — concept and design of the study.

Список литературы [References]

- 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>
- van der Pool A.E.M., Damhuis R.A., Ijzermans J.N.M., de Wilt J.H.W., Eggermont A.M.M., Kranse R., Verhoef C. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis.* 2012; 14 (1): 56–61. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02539.x>
- Каприн А.Д., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1
- Kaprin A.D., Starinsky V.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniyu Rossii v 2019 godu [The state of cancer care in Russia in 2019]. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Center. 2020. 239 p. ISBN 978-5-85502-255-1 (In Russian)
- Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci. Rep.* 2016; 6: 29765. <https://doi.org/10.1038/srep29765>
- van der Geest L.G.M., Lam-Boer J., Koopman M., Verhoef C., Elferink M.A.G., de Wilt J.H.W. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin. Exp. Metastasis.* 2015; 32 (5): 457–465. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>
- Wisneski A.D., Jin C., Huang C.Y., Warren R., Hirose K., Nakakura E.K., Corvera C.U. Synchronous versus metachronous colorectal liver metastasis yields similar survival in modern era. *J. Surg. Res.* 2020; 256: 476–485. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.06.038>
- Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C., Jonas E., Freedman J. Colorectal cancer liver metastases — a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
- Ali S.M., Pawlik T.M., Rodriguez-Bigas M.A., Monson J.R.T., Chang G.J., Larson D.W. Timing of surgical resection for curative colorectal cancer with liver metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; 25 (1): 32–37. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5745-7>
- Shin J.K., Kim H.C., Lee W.Y., Yun S.H., Cho Y.B., Huh J.W., Park Y.A., Heo J.S., Kim J.M. Comparative study of laparoscopic versus open technique for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases with propensity score analysis. *Surg. Endosc.* 2020; 34 (11): 4772–4780. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07253-4>
- Taesombat W., Kanjanasit P., Nonthasoot B., Sutherasan M., Vorasittha A., Sirichindakul B. Benefits of simultaneous laparoscopic colorectal surgery and liver resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: retrospective case-matched study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2020; 58 (August): 120–123. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.09.009>
- Kawakatsu S., Ishizawa T., Fujimoto Y., Oba A., Mise Y., Inoue Y., Ito H., Takahashi Y., Ueno M., Saiura A. Impact on operative outcomes of laparoscopic simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Asian J. Endosc. Surg.* 2021; 14 (1): 34–43. <https://doi.org/10.1111/ases.12802>
- Shin J.K., Kim H.C., Lee W.Y., Yun S.H., Cho Y.B., Huh J.W., Park Y.A., Heo J.S., Kim J.M. Comparative study of laparoscopic versus open technique for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases with propensity score analysis. *Surg. Endosc.* 2020; 34 (11): 4772–4780. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07253-4>
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications. *Ann. Surg.* 2009; 250 (2): 187–196. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>
- Wells G., Shea B., O'Connell D., Peterson J., Welch V., Losos M., Tugwell P. Ottawa Hospital Research Institute; 2020 [cited March 5, 2021]. Accessed: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=80_lcqkAAAAJ&citation_for_view=80_lcqkAAAAJ:s_JmAzd-pQC.

15. Tierney J.F., Stewart L.A., Ghersi D., Burdett S., Sydes M.R. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007; 8 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
16. Chen Y.-W., Huang M.-T., Chang T.-C. Long-term outcomes of simultaneous laparoscopic versus open resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Asian J. Surg.* 2019; 42 (1): 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.04.006>
17. Ivanecz A., Krebs B., Stozar A., Jagric T., Plahuta I., Potrc S. Simultaneous pure laparoscopic resection of primary colorectal cancer and synchronous liver metastases: a single institution experience with propensity score matching analysis. *Radiol. Oncol.* 2017; 52 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0047>
18. Xu X., Guo Y., Chen G., Li C., Wang H., Dong G. Laparoscopic resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a case controlled study. *Minim. Invasive Ther. Allied. Technol.* 2018; 27 (4): 209–216. <https://doi.org/10.1080/13645706.2017.1378236>
19. Gorgun E., Yazici P., Onder A., Benlice C., Yigitbas H., Kahramangil B., Tasci Y., Aksoy E., Aucejo F., Quintini C., Miller C., Berber E. Laparoscopic versus open 1-stage resection of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *Gland. Surg.* 2017; 6 (4): 324–329. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.03.10>
20. Ratti F., Catena M., di Palo S., Staudacher C., Aldrighetti L. Impact of totally laparoscopic combined management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases on severity of complications: a propensity-score-based analysis. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (11): 4934–4945. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4835-8>
21. Tranchart H., Fuks D., Vigano L., Ferretti S., Paye F., Wakabayashi G., Ferrero A., Gayet B., Dagher I. Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis. *Surg. Endosc.* 2016; 30 (5): 1853–1862. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4467-4>
22. Jung K.U., Kim H.C., Cho Y.B., Kwon C.H.D., Yun S.H., Heo J.S., Lee W.Y., Chun H.-K. Outcomes of simultaneous laparoscopic colorectal and hepatic resection for patients with colorectal cancers: a comparative study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2014; 24 (4): 229–235. <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0475>
23. Hu M., Ou-yang C., Zhao G., Xu D., Liu R. Outcomes of open versus laparoscopic procedure for synchronous radical resection of liver metastatic colorectal cancer. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2012; 22 (4): 364–369. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31825af6b2>
24. Huh J.W., Koh Y.S., Kim H.R., Cho C.K., Kim Y.J. Comparison of laparoscopic and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases. *Surg. Endosc.* 2011; 25 (1): 193–198. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1158-z>
25. Chen K.Y., Xiang G.A., Wang H.N., Xiao F.L. Simultaneous laparoscopic excision for rectal carcinoma and synchronous hepatic metastasis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2011; 124 (19): 2990–2992. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.19.006>
26. Pan L., Tong C., Fu S., Fang J., Gu Q., Wang S., Jiang Z., Juengpanich S., Cai X. Laparoscopic procedure is associated with lower morbidity for simultaneous resection of colorectal cancer and liver metastases: an updated meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18 (1): 251. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02018-z>
27. Ma K., Wang X.Y., Chen J.H. Laparoscopic versus open surgery for simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *Zhonghua Wai Ke. Za Zhi*. 2018; 56 (7): 516–521. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.07.007>
28. Lin Q., Ye Q., Zhu D., Wei Y., Ren L., Zheng P., Xu P., Ye L., Lv M., Fan J., Xu J. Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2015; 30 (3): 385–395. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-2089-2>
29. Tylicka M., Matuszczak E., Karpińska M., Hermanowicz A., Dębek W., Ostrowska H. Proteasome activity and C-reactive protein concentration in the course of inflammatory reaction in relation to the type of abdominal operation and the surgical technique used. *Mediators. Inflamm.* 2018; 2018: 2469098. <https://doi.org/10.1155/2018/2469098>
30. Arsalani-Zadeh R., Ullah S., Khan S., MacFie J. Oxidative stress in laparoscopic versus open abdominal surgery: a systematic review. *J. Surg. Res.* 2011; 169 (1): 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.01.038>

Сведения об авторах [Authors info]

Иванова Ольга Александровна — аспирант отделения абдоминальной онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8220-4191>. E-mail: Olga.Ivanova92.17@yandex.ru

Ахаладзе Гурам Германович — доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5011-4853>. E-mail: gur371ax@gmail.com

Гончаров Сергей Владимирович — канд. мед. наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ РНЦРР Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: 9015@mail.ru

Гребенкин Егор Николаевич — канд. мед. наук, заместитель главного врача по инновационному развитию ОБУЗ “Курский областной клинический онкологический диспансер”. <https://orcid.org/0000-0002-1396-1789>. E-mail: genbytu@mail.ru

Станоевич Угleshа Спасоевич — доктор мед. наук, главный врач ОБУЗ “Курский областной клинический онкологический диспансер”. <https://orcid.org/0000-0002-9057-6227>. E-mail: ugljesha@mail.ru

Солодкий Владимир Алексеевич — доктор мед. наук, академик РАН, профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ РНЦРР Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: mailbox@rncrr.ru

Для корреспонденции*: Иванова Ольга Александровна — 117997, ГПС-7, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, Российская Федерация. Тел.: +7-922-866-31-19. E-mail: Olga.Ivanova92.17@yandex.ru

Olga A. Ivanova – Postgraduate of the Department of Abdominal Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology. <https://orcid.org/0000-0002-8220-4191>. E-mail: Olga.Ivanova92.17@yandex.ru

Guram G. Akhaladze – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Research Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology. <https://orcid.org/0000-0002-5011-4853>. E-mail: gur371ax@gmail.com

Sergei V. Goncharov – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology, Russian Scientific Center of Rentgenoradiology. <https://orcid.org/0000-0001-7914-1882>. E-mail: 9015@mail.ru

Egor N. Grebenkin – Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Innovative Development, Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-1396-1789>. E-mail: genbytu@mail.ru

Uglesha S. Stanojevic – Doct. of Sci. (Med.), Chief Physician, Kursk Regional Clinical Oncology Dispensary. <https://orcid.org/0000-0002-9057-6227>. E-mail: ugljesha@mail.ru

Vladimir A. Solodkiy – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology. <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>. E-mail: mailbox@rncrr.ru

For correspondence *: Olga A. Ivanova – Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, 86, str. Profsoyuznaya, Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: +7-922-866-31-19. E-mail: Olga.Ivanova92.17@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 6.07.2022.
Received 6 July 2022.

Принята к публикации 11.10.2022.
Accepted for publication 11 October 2022.