

# Адьювантная оксалиплатинсодержащая химиотерапия по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метастазов при колоректальном раке: промежуточные результаты

**С.Ф. Евдокимова**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)

**Л.В. Болотина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**А.Л. Корниецкая**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Д.В. Сидоров**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, [dvsidorov\\_65@mail.ru](mailto:dvsidorov_65@mail.ru)

**А.Д. Каприн**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, [kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

<sup>2</sup> Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

**Введение.** Несмотря на зарегистрированный стандарт лечения пациентов после проведенного радикального хирургического лечения по поводу метастазов при колоректальном раке (КРР), целесообразность проведения адьювантной химиотерапии (АХТ) для всех больных представляется неоднозначной. В связи с появлением исследований, демонстрирующих улучшение показателей безрецидивной выживаемости при применении послеоперационной химиотерапии по сравнению с наблюдением, имелись, казалось бы, обоснованные ожидания по увеличению показателей общей выживаемости (ОВ), которые, однако, статически не отличаются между группами. В данной статье представлены промежуточные результаты собственного исследования.

**Цель.** Проанализировать эффективность применения АХТ по сравнению с динамическим наблюдением у пациентов после проведенного хирургического лечения по поводу метастазов при КРР.

**Материалы и методы.** Данное исследование является проспективно-ретроспективным нерандомизированным non-inferiority. За период с июня 2008 г. по сентябрь 2022 г. было набрано 120 пациентов. В группу АХТ включен 71 пациент. Все пациенты получали только оксалиплатинсодержащие схемы химиотерапии, группа динамического наблюдения объединила 49 больных.

**Результаты.** При промежуточном анализе медиана выживаемости без признаков болезни (мВБПБ) в группе АХТ (n = 71) составила 20,9 мес. (13,7–28,3) по сравнению с группой динамического наблюдения (n = 49) – 24,4 мес. (11,1–37,7), HR: 0,76 (95% CI: 0,45–1,29), p = 0,29. Двухлетняя выживаемость без признаков болезни (ВБПБ) в группе послеоперационной химиотерапии (ХТ) (n = 50) составила 46,6%, а в экспериментальной группе (n = 31) – 55,5%, HR: 0,69 (95% CI: 0,39–1,2), p = 0,21.

**Выводы.** АХТ не улучшила отдаленные результаты лечения у пациентов после радикальной резекции метастазов при КРР

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы, адьювантная химиотерапия, радикальная резекция, безрецидивный интервал, факторы неблагоприятного прогноза, метастазы в печень, выживаемость без признаков болезни

**Для цитирования:** Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Корниецкая АЛ, Сидоров ДВ, Каприн АД. Адьювантная оксалиплатинсодержащая химиотерапия по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метастазов при колоректальном раке: промежуточные результаты. *Медицинский совет.* 2023;17(22):154–160. <https://doi.org/10.21518/ms2023-453>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy comparing observation alone after radical resection of metachronous metastases of colorectal cancer: interim analysis

**Sevindzh F. Evdokimova**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)

**Larisa V. Bolotina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Anna L. Kornietskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Dmitry V. Sidorov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, [dvsidorov\\_65@mail.ru](mailto:dvsidorov_65@mail.ru)

**Andrey D. Kaprin**, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, [kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

<sup>1</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Despite the registered standard treatment option for patients who underwent radical resection for metachronous metastases of colorectal cancer (CRC), the feasibility of adjuvant chemotherapy (ACT) for all patients seems controversial. Due to studies demonstrating improved disease-free survival rates with postoperative chemotherapy vs observation, it would seem that there is reasonable expectation of improved overall survival (OS) rates, which, however, were not statistically different between groups. This article presents the interim results of our own study.

**Aim.** To analyse the efficacy of ACT vs dynamic observation in patients who underwent surgery for metachronous metastases of colorectal cancer.

**Materials and methods.** It was a prospective-retrospective, non-randomized, non-inferiority study. A total of 120 patients were recruited between June 2008 and September 2022. The ACT group included 71 patients. All patients received only oxaliplatin-based chemotherapy regimens; the dynamic observation group included 49 patients.

**Results.** The interim analysis showed that the median disease-free survival (mDFS) in the ACT group ( $n = 71$ ) was 20.9 months (13.7–28.3) vs 24.4 months in the dynamic observation group ( $n = 49$ ) (11.1–37.7), HR: 0.76 (95% CI: 0.45–1.29),  $p = 0.29$ . Two-year disease-free survival (DFS) rates were 46.6% in the post-surgery chemotherapy (CT) group ( $n = 50$ ) and 55.5% in the experimental group ( $n = 31$ ), HR: 0.69 (95% CI: 0.39–1.2),  $p = 0.21$ .

**Conclusion.** ACT has not improved the long-term treatment outcomes in patients who underwent radical resection for metachronous metastases of CRC.

**Keywords:** colorectal cancer, metachronous metastases, adjuvant chemotherapy, radical resection, disease-free interval, unfavorable prognostic factors, liver metastases, disease-free survival

**For citation:** Evdokimova SF, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Sidorov DV, Kaprin AD. Adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy comparing observation alone after radical resection of metachronous metastases of colorectal cancer: interim analysis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-453>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Проведение хирургического лечения по поводу резектабельных метакронных метастазов при колоректальном раке увеличивает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) пациентов по сравнению только с системным лечением на 60% [1–3]. При этом медиана ОВ у пациентов с исходно резектабельными очагами после радикального хирургического вмешательства достигает 82,8 мес. [1]. Тем не менее у 30–40% пациентов, по данным ряда авторов, возникает рецидив заболевания [3]. Большинство рецидивов заболевания приходится на первые 2 года после проведенного локального лечения [4]. С целью снижения риска прогрессирования во многих клинических рекомендациях предусматривается назначение адъювантной химиотерапии (АХТ), благодаря чему она стала стандартом после радикального удаления метакронных метастазов [4–8]. Тем не менее рутинное применение АХТ у пациентов после метастазэктомии в объеме R0 до сих пор является предметом дискуссий из-за отсутствия доказанной статической значимости от ее назначения в ряде исследований [9–12].

Известно, что метастазирование в печень является наиболее частым, но при этом прогностически более неблагоприятным по сравнению с метастазами в легкие [13–17]. Дополнительно можно отметить, что отсутствуют данные по прогнозу в отношении развития метакронных метастазов в других органах. В исследовании N.N. Rahbari et al. была проанализирована эффективность послеоперационной химиотерапии с помощью шкалы клинического риска онкологического центра «Мемориал Слоан-Кеттеринг» (MSKCC-CRS) у пациентов группы высокого и низкого риска в зависимости от прогностических факторов [18]. По результатам только пациенты из группы высокого риска прогрессирования имели преимущество

от проведенного лекарственного лечения (ОВ (HR: 0,40; 95% CI 0,23–0,69,  $p = 0,001$ ), в то время как у пациентов в группе низкого риска пользы от проведения АХТ не наблюдалось (HR: 0,90; 95% CI 0,57–1,43,  $p = 0,670$ ).

Однако текущие отечественные клинические рекомендации, которым следуют практикующие онкологи, указывают на необходимость проведения АХТ в течение 6 мес. после радикальной резекции метакронных метастазов вне зависимости от факторов риска, локализации метастазов, мутационного статуса опухоли [19].

Нами проводится исследование по оценке эффективности АХТ по сравнению с наблюдением у пациентов после выполнения хирургического лечения в радикальном объеме по поводу метакронных метастазов при КРР.

Целью исследования является оптимизация объема противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим КРР, которым выполнена радикальная резекция метакронных метастатических очагов с локализацией в различных органах за счет отказа от проведения химиотерапии части больным без негативного влияния на отдаленные результаты.

В данной статье мы представим промежуточные результаты 2-летней выживаемости без признаков болезни (ВБПБ) и медиану выживаемости без признаков болезни (мВБПБ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

С июня 2008 г. по сентябрь 2022 г. набрано 120 пациентов, которые были распределены в группу АХТ (71 пациент) и динамического наблюдения (49 пациентов). Данное исследование является проспективно-ретроспективным нерандомизированным non-inferiority. Медиана наблюдения за больными в обеих группах составила 43,2 мес. Исследование выполнено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, номер протокола 761 от 24.12.2021 г. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

**Критерии включения:** пациенты старше 18 лет, гистологически подтвержденная аденокарцинома ободочной или прямой кишки, реализация метастазов спустя 6 мес. и более, выполненная радикальная резекция метастатических очагов, ECOG 0–1.

**Критерии не включения:** наличие выраженной сопутствующей патологии, ECOG 2 и более, наличие синхронного или метастатического злокачественного новообразования в анамнезе, не радикально выполненное удаление метастатических очагов, а также ранее первичной опухоли.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Медиана возраста пациентов в обеих группах составила 59 лет, преимущественно были включены больные с первичным распространением опухолевого процесса T1–3, большинство имели III стадию заболевания на момент первичной диагностики (47,4%) и локализацию первичного очага в левой половине толстой кишки (87,5%) (таблица). На момент включения в исследование только один орган поражения имели 93,3%, также у 79,6% был выявлен только один метастатический очаг. Резекция

в объеме R0 была выполнена в группе АХТ в 92,3%, в группе динамического наблюдения – 83,3%.

В общей популяции пациенты с метастазами в печень составили 35,0%, местным рецидивом – 35,8%, другими локализациями метастатических очагов, включая метастазы в яичники, надпочечник, лимфатические узлы, легкое – 35,8%. У большей части пациентов безрецидивный интервал после первичного лечения составил 12 мес. и более (74,2%).

Схемы послеоперационной химиотерапии включали оксалиплатинсодержащие режимы, а именно XELOX (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки в 1–14-й дни, начало очередного курса на 22-й день) или FOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.

Первичной конечной точкой была выбрана 2-летняя ВБПБ, вторичной – мВБПБ.

Контрольное обследование пациентам проводилось каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, затем раз в 6 мес. на протяжении 3–5 лет. В инструментальные методы обследования входит выполнение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза или ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, малого таза, колоноскопии, а также определение опухолевых маркеров раковоэмбрионального антигена (РЭА), СА 19–9.

● **Таблица.** Характеристика пациентов

● **Table.** Characteristics of patients

Признак	Динамика (n = 49)	АХТ (n = 71)	p	ОШ; 95% ДИ
<b>Возраст</b>				
<b>Медиана</b>	59,7 (51,29–65,56)	59,4 (53,72–65,01)	0,909	
<b>Пол</b>				
<b>Женский (69–57,5%)</b>	31 (63,3%)	38 (53,5%)	0,289	1,5; 0,71–3,15
<b>Мужской (51–42,5%)</b>	18 (36,7%)	33 (46,5%)		
<b>T</b>				
<b>T1–3 (92–76,7%)</b>	39 (79,5%)	53 (74,6%)	0,937	
<b>T4 (28–23,3%)</b>	10 (20,4%)	18 (25,4%)		
<b>N</b>				
<b>0 (63–52,5%)</b>	28 (57,1%)	35 (49,3%)	0,398	
<b>N+ (57–47,5%)</b>	21 (42,8%)	36 (50,7%)		
<b>Стадия заболевания</b>				
<b>I (20–16,7%)</b>	10 (20,4%)	10 (14,1%)	0,408	
<b>II (43–35,9%)</b>	18 (36,6%)	25 (35,2%)		
<b>III (57–47,4%)</b>	21 (42,8%)	36 (50,6%)		

- Таблица (окончание). Характеристика пациентов
- Table (ending). Characteristics of patients

Признак	Динамика (n = 49)	АХТ (n = 71)	p	ОШ; 95% ДИ
<b>Пораженный орган</b>				
1 (112–93,3%)	48 (98,0%)	64 (90,1%)	0,139	5,25; 0,63–44,11
2 (8–6,7%)	1 (2,0%)	7 (9,9%)		
<b>Резекция метастаза в объеме</b>				
R0 (100–88,5%)	40 (83,3%)	60 (92,3%)	0,232	0,42; 0,13–1,37
R1 (13–11,5%)	8 (16,7%)	5 (7,7%)		
<b>Количество метастазов</b>				
1 (90 (79,6%))	42 (87,5%)	48 (73,8%)	0,315	
≥2 (23 (20,3%))	6 (12,5%)	17 (26,2%)		
<b>Размер максимального метастаза</b>				
	3,25 (2,1–4,75)	2,75 (1,6–4,0)	0,563	
Проведение АХТ после первичной опухоли (68–56,7%)	26 (53,1%)	42 (59,2%)	0,508	1,28; 0,62–2,67
Местный рецидив (43–35,8%)	18 (36,7%)	25 (35,2%)	0,864	0,94; 0,44–2,0
Печень (42–35,0%)	17 (34,7%)	25 (35,2%)	0,953	1,02; 0,48–2,2
Мтс других локализаций (43–35,8%)	17 (34,7%)	26 (36,6%)	0,829	1,09; 0,51–2,33
<b>KRAS</b>				
Обнаружено (20–17,1%)	9 (18,4%)	11 (16,2%)	0,008	
Не обнаружено (34–29,1%)	7 (14,3%)	27 (39,7%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (4,1%)		
<b>NRAS</b>				
Обнаружено (3–2,6%)	1 (2,0%)	2 (2,9%)	0,029	
Не обнаружено (51–43,6%)	15 (30,6%)	36 (52,9%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (44,1%)		
<b>BRAF</b>				
Обнаружено (2–1,7%)	0	2 (2,9%)	0,021	
Не обнаружено (52–44,4%)	16 (32,7%)	36 (52,9%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (44,1%)		
<b>MSI</b>				
Обнаружено (4–3,4%)	1 (2,0%)	3 (4,4%)	0,729	
Не обнаружено (36–30,8%)	14 (28,6%)	22 (32,4%)		
Не определялось (77–65,8%)	34 (69,4%)	43 (63,2%)		
<b>Правая/левая половина</b>				
Правая (15–12,5%)	11 (22,4%)	4 (5,6%)	0,010*	4,85; 1,44–16,29
Левая (105–87,5%)	38 (77,6%)	67 (94,4%)		
Прогрессирование (67–55,8%)	24 (49,0%)	43 (60,6%)	0,209	
Летальный исход (7–5,8%)	24 (49,0%)	4 (5,6%)	1,0	

### Статический анализ

Результаты исследования были статистически рассчитаны с помощью программы SPSS. При расчете выборки использовались параметры: уровень значимости ( $\alpha$ ), равной 5%, статическая мощность = 80%. Двухлетняя ВБПБ в группе АХТ предполагалась 70%, а в группе динамического наблюдения = 60%. Non-inferiority-предел,  $d = 10\%$ . Планируется доказать отсутствие превосходства контрольного метода над изучаемым методом (non-inferiority-исследование). Для подтверждения гипотезы необходимо включение 140 пациентов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость без признаков болезни.

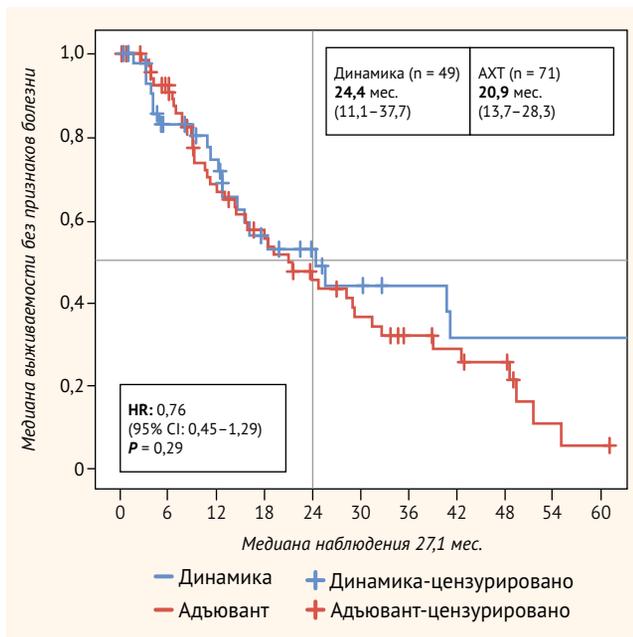
При промежуточном анализе мВБПБ в группе АХТ ( $n = 71$ ) составила 20,9 мес. (13,7–28,3) по сравнению с 24,4 мес. (11,1–37,7) в группе динамического наблюдения ( $n = 49$ ), HR: 0,76 (95% CI: 0,45–1,29),  $p = 0,29$  (рис. 1).

При расчете 2-летней выживаемости без признаков болезни (ВБПБ) в группе послеоперационной химиотерапии (ХТ) ( $n = 50$ ) составила 46,6%, а в экспериментальной группе ( $n = 31$ ) – 55,5%, HR: 0,69 (95% CI: 0,39–1,2),  $p = 0,21$ . (рис. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день целесообразность рутинного проведения АХТ после радикальной метастазэктомии метакронных опухолевых очагов при КРП остается дискуссионной. Однако в отечественных клинических рекомендациях для такой клинической ситуации предусмотрена необходимость проведения послеоперационной химиотерапии в течение 6 мес.

● **Рисунок 1.** Медиана выживаемости без признаков болезни  
● **Figure 1.** Median disease-free survival



Большинство исследований, направленных на оценку эффективности АХТ, отмечают улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не общей выживаемости (ОВ) [8, 20–25].

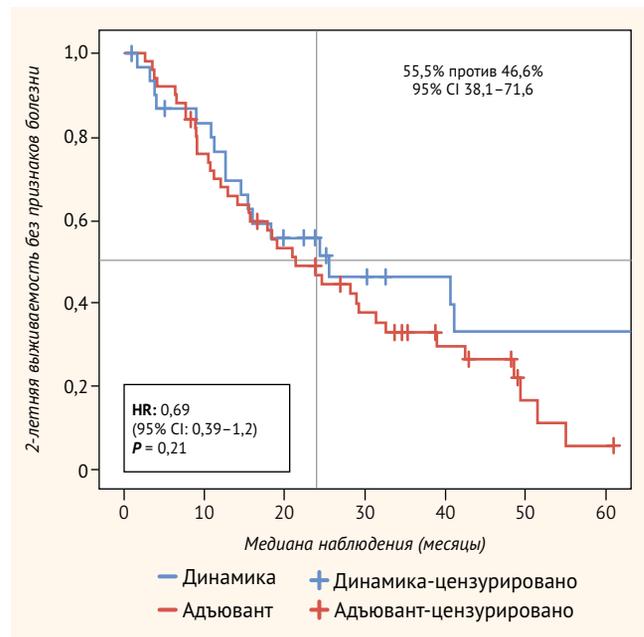
Одним из последних рандомизированных исследований II–III фазы, сравнивавших АХТ против динамического наблюдения с применением оксалиплатинсодержащей схемы, является JCOG0603 [20]. В этот протокол были включены 300 пациентов, рандомизированных 1:1, в группе контроля пациенты ( $n = 151$ ) получали АХТ по схеме FOLFOX в течение 6 мес., а экспериментальная группа оставалась под динамическим наблюдением. Трехлетняя ВБП составила 42,6% (95% CI, 34,3–50,6) в группе наблюдения и 52,7% (44,0–60,7) – в группе АХТ. Пятилетняя ВБП достигла 38,7% (95% CI, 30,4–46,8) в группе динамического наблюдения по сравнению с 49,8% (41,0–58,0) в группе стандартного подхода (HR, 0,67; 95% CI, 0,50–0,92;  $p = 0,006$ ). При этом 3-летняя ОВ (91,8% (95% CI, 85,7–95,4) против 87,2% (80,2–91,9)) и 5-летняя ОВ (83,1% (95% CI, 74,9–88,9) против 71,2% (61,7–78,8)), соответственно, (HR, 1,25; 95% CI, 0,78–2,00;  $p = 0,42$ ) была выше в экспериментальной группе, но не достигла статической достоверности.

В наше исследование в период с 2008 по 2022 г. включены 120 пациентов, которые были поделены на две группы. В контрольной группе 71 пациент получил АХТ оксалиплатинсодержащими схемами (FOLFOX/XELOX), а в экспериментальной 49 пациентов оставались под динамическим наблюдением после проведенного радикального хирургического лечения метакронных метастатических очагов КРП.

В результате проведенного анализа нами не было получено статически значимых различий в отношении 2-летней ВБПБ, а также мВБПБ.

Несмотря на нерандомизированный характер исследования, группы были между собой сбалансированы

● **Рисунок 2.** Двухлетняя выживаемость без признаков болезни  
● **Figure 2.** 2-year disease-free survival



по основным характеристикам пациентов и опухолевого процесса.

Преимуществом нашего исследования является однородность групп, применение только оксалиплатинсодержащих схем химиотерапии, наличие исключительно метакронных метастазов с различными зонами метастазирования, что в последующем позволит оценить возможную прогностическую роль локализации метастазов. Безусловно, однозначно трактовать предварительные результаты исследования преждевременно и требуется дальнейший набор пациентов.

Возможно, отсутствие распределения пациентов по факторам неблагоприятного прогноза послужило причиной получения в ходе настоящего исследования подобных результатов, что подчеркивается и другими авторами похожих научных работ.

## ВЫВОДЫ

Текущее исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий в отношении ВБПБ и мВБПБ при применении АХТ по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метакронных метастазов при КРР. Однако требуется дальнейший анализ пациентов по подгруппам и стратификация по неблагоприятным факторам прогноза. Возможно, распределение пациентов в зависимости от групп риска позволит выявить когорту больных, которые будут иметь преимущество от назначения адъювантного цитотоксического системного лекарственного лечения.



Поступила / Received 17.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2023

Принята в печать / Accepted 13.11.2023

## Список литературы / References

- Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:100049. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049>.
- Kunst N, Alarid-Escudero F, Aas E, Coupé VMH, Schrag D, Kuntz KM. Estimating Population-Based Recurrence Rates of Colorectal Cancer over Time in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(12):2710–2718. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0490>.
- Duineveld LA, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HC, Wind J. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2016;14(3):215–220. <https://doi.org/10.1370/afm.1919>.
- Haria PD, Baheti AD, Palsesia D, Ankathi SK, Choudhari A, Guha A et al. Follow-up of colorectal cancer and patterns of recurrence. *Clin Radiol.* 2021;76(12):908–915. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.07.016>.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208–1215. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3070–3078. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4354-6>.
- Kobayashi S, Beppu T, Honda G, Yamamoto M, Takahashi K, Endo I et al. Survival Benefit of and Indications for Adjuvant Chemotherapy for Resected Colorectal Liver Metastases—a Japanese Nationwide Survey. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(6):1244–1260. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04250-9>.
- Wang ZM, Chen YY, Chen FF, Wang SY, Xiong B. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.020>.
- Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012;27(6):1849–1856. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1740>.
- Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4906–4911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3781>.
- Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4976–4982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8353>.
- Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20(4):674–680. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn680>.
- 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>.
- Li J, Yuan Y, Yang F, Wang Y, Zhu X, Wang Z et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
- Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, Del Conte A, Basso SM. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016;36(1):13–19. <https://ar.iiarjournals.org/content/36/1/13.long>.
- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am.* 2002;82(5):1075–1090. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(02\)00051-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(02)00051-8).
- Liu LL, Sun JD, Xiang ZL. Survival nomograms for colorectal carcinoma patients with lung metastasis and lung-only metastasis, based on the SEER database and a single-center external validation cohort. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):446. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02547-9>.
- Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer.* 2014;14:174. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-174>.
- Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС, Карачун АМ, Козлов НА, Мамедли ЗЗ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2–1):401–454. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>.
- Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gorfeev SS, Karachun AM, Kozlov NA, Mamedli ZZ et al. Clinical guidelines on systemic treatment of colon, rectosigmoid junction and rectum cancers. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2–1):401–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>.
- Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3789–3799. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01032>.
- Mauri D, Zarkavelis G, Filis P, Tsali L, Zafeiri G, Papadaki A et al. Postoperative chemotherapy with single-agent fluoropyrimidines after resection of colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis of randomised trials. *ESMO Open.* 2018;3(4):e000343. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000343>.
- Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Olio FG et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):519–533. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.519>.
- Park HS, Jung M, Shin SJ, Heo SJ, Kim CG, Lee MG et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy After Curative Resection of Lung Metastasis in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):928–935. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4951-z>.
- Zhang C, Tan Y, Xu H. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(10):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03362-7>.
- Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, Yamada T, Moriawaki T, Goshō M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cancer.* 2019;106:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.003>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **С.Ф. Евдокимова**  
 Концепция и дизайн исследования – **А.Л. Корниецкая**  
 Написание текста – **С.Ф. Евдокимова**  
 Сбор и обработка материала – **С.Ф. Евдокимова**  
 Обзор литературы – **А.Л. Корниецкая**  
 Анализ материала – **Д.В. Сидоров**  
 Статистическая обработка – **С.Ф. Евдокимова**  
 Редактирование – **Л.В. Болотина**  
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Д. Каприн**

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Sevindzh F. Evdokimova**  
 Study concept and design – **Anna L. Kornietskaya**  
 Text development – **Sevindzh F. Evdokimova**  
 Collection and processing of material – **Sevindzh F. Evdokimova**  
 Literature review – **Anna L. Kornietskaya**  
 Material analysis – **Dmitry V. Sidorov**  
 Statistical processing – **Sevindzh F. Evdokimova**  
 Editing – **Larisa V. Bolotina**  
 Approval of the final version of the article – **Andrey D. Kaprin**

**Информация об авторах:**

**Евдокимова Сэвиндж Физулиевна**, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindzh@gmail.com

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

**Корниецкая Анна Леонидовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

**Сидоров Дмитрий Владимирович**, д.м.н., заведующий онкологическим отделением №7, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; SPIN-код: 1670-3690; dvsidorov\_65@mail.ru

**Каприн Андрей Дмитриевич**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Научного медицинского исследовательского центра радиологии, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; SPIN-код: 1759-8101; kaprin@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sevindzh F. Evdokimova**, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

**Anna L. Kornietskaya**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

**Dmitry V. Sidorov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Oncology Department No. 7, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dvsidorov\_65@mail.ru

**Andrey D. Kaprin**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director of the Scientific Medical Research Center of Radiology, Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kaprin@mail.ru