

Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень

В. А. Вишнеvский,

В. А. Кубышкин,

Т. С. Одарюк,

П. В. Еропкин,

А. В. Чжао,

Н.М. Мухаммад

Институт хирургии им.

А.В. Вишнеvского

РАМН (директор -

академик РАМН

В.Д.Федоров), Москва

Научный центр

колопроктологии МЗ РФ

(директор - член-корр.

РАМН — Г.И. Во-

робьев), Москва

В работе представлен опыт лечения 80 больных с метастазами колоректального рака в печень. У 71.3% больных первичная опухоль локализовалась в прямой кишке, у 26.3% - в ободочной кишке, у 2.5% - имело место первично множественное поражение сигмовидной и прямой кишки. Высокодифференцированная первичная опухоль была у 8.7% больных, 85% - имели умеренно-дифференцированную, 6.3% -низкодифференцированную опухоль. В соответствии с классификацией метастатического поражения по Gennari у 46 больных была I стадия, у 27 -II стадия, у 1 - III стадия, у 6 - IV стадия.

Из 80 больных, у 67 выполнили изолированное оперативное вмешательство, 6 больных операцию сочетали с системной химиотерапией, 6 - с облучением первичной опухоли, 1 - с системной химиотерапией и облучением первичной опухоли. У 77.5% больных были выполнены атипичные резекции печени, у 22.5% — анатомические резекции. Послеоперационная летальность составила 8.8%, осложнения возникли у 56.2% больных. После радикальных операций в течение 1 года прожили 79.5% больных, 3-х лет - 53%, 5 лет - 41.7%.

Анализ показал, что ряд факторов влияют на продолжительность жизни: она большая у мужчин ($p < 0.01$); у больных с высокодифференцированной первичной опухолью ($p < 0.05$); у больных, имеющих не более 3-х метастатических очагов ($p < 0.01$); метастатическом поражении I и II стадии ($p < 0.01$). Рецидив заболевания наблюдали в 15 больных (20.5%). Достоверно чаще рецидив имел место у больных с низкодифференцированной первичной опухолью и после атипичной резекции печени.

При метастазах колоректального рака в печень оптимальным методом оперативного лечения является анатомическая резекция печени.

Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastasis

V. A. Vishnevsky.

V. A. Kuyishkin,

T. S. Odaiuk.

P.V.Eropkin. A.V.Chgao.

N. M. Miiharmnaci

A.V. Vishnevsky Institute
of Surgery RAMSci.

(director -academician

RAMSci. V.D. Fedorov),

Moscow

Eighty patients treated for colorectal liver metastasis were observed in the article. A primary tumor has been localized in rectum (71.3%) or colon (26.3%); primary multicentral impairment of sigmoid colon and rectum was detected (2.5%). Low malignancy rate and high cell differentiation were detected in 7 patients (8.7%), mild - in 68 patients (85%) and high malignancy rate was found in 6.3% of patients. According to Gennary's classification of metastatic affection 46% of patients represented the I stage, 27 - the IInd stage, one patient - the III^d and the remainder 6 patients - the IVth stage of cancer. 67 patients underwent surgical treatment. In 7 cases surgical management was combined with adjuvant systemic chemotherapy. The overall postoperative in-hospital mortality rate was 9.7%. One and five years survival was 79.5% and 41.7% accordingly. Liver metastatic recurrence was observed in 15 (20.5%) patients'.

Research Center of
Coloproctology (director
— corresponding member
RAMSci. G.I. Vorobyov),
Moscow

Surgical survival after liver colorectal metastasis surgery was higher in male patients and depended on morphological malignancy, number of tumor nodes in the liver and on a disease stage. Anatomic left or right hemihepatectomy is considered to be a procedure of choice in patients with colorectal liver metastasis.

При метастазировании злокачественных опухолей различной локализации наиболее часто поражается печень. По секционным данным метастазы в печени выявляются у 36% пострадавших злокачественными опухолями. В 95% случаев опухолевого поражения печени оно является метастатическим [12, 22, 33]. В последние годы широкое распространение получило хирургическое лечение метастазов печени. При этом удается достичь пятилетней выживаемости 20-42% больных после резекций печени по поводу одиночных метастазов небольшого размера [21, 38]. Резектабельность метастазов печени составляет от 25% до 30% [6, 13]. В большинстве случаев показанием к выполнению резекции печени являются метастазы колоректального рака и, значительно реже, злокачественных опухолей тонкой кишки (карциномы и лейомиосаркомы), почек, надпочечников, желудка, молочных желез, матки, яичников, поджелудочной железы и меланомы [14, 22]. Противопоказанием к оперативному вмешательству является наличие отдаленных внепеченочных метастазов, в том числе, в ворота печени и в парааортальные лимфоузлы [13, 22, 35]. В то же время при вовлечении в процесс таких органов, как диафрагма, надпочечник и почка возможно выполнение сочетанных операций [20, 22]. Вторым необходимым условием резекции печени по поводу ее метастатического поражения является радикальное удаление первичного очага, а также достаточные функциональные резервы остающейся печени. При постановке показаний к резекции печени и проведению адьювантной терапии большое значение имеет стадирование метастатического процесса. Важным для сравнительного анализа эффективности разных методов лечения является использование единой классификации метастазов в печени. Впервые клиническая классификация метастазов в печени была представлена Pettavel [32], Taylor [37], и Gennari с соавторами [16, 17]. К I стадии метастатического поражения печени относят единичный метастаз, занимающий не более 25% объема печени, ко II стадии - множественные и билобарные метастазы объемом не более 25%. а также единичный метастаз объемом от 25 до 50%, к III стадии - множественные и билобарные метастазы объемом 25—50%, а также метастазы общим объемом более 50% [16, 17]. В настоящее время резектабельными считаются солитарные и унилобарные метастазы в печени, которые могут быть полностью удалены при резекции печени [4, 13, 36]. Гепатэктомия с последующей трансплантацией печени при метастатическом ее поражении дает плохие результаты в связи с ранним рецидивом заболевания [29]. Объем резекции печени определяется степенью ее вовлечения в опухолевой процесс. Краевую резекцию печени обычно выполняют при поверхностно расположенных метастазах размерами не более 5 см или при наличии дополнительного одиночного метастаза в остающейся доле печени (билатеральные метастазы) [29]. При глубоко расположенных метастазах размерами более 5 см рекомендуется выполнение больших резекций печени. Изолированные сегментэктомии обычно выполняют при циррозе печени, когда операции большего объема не переносимы. Радикальными следует считать те операции, при которых резекция выполняется на расстоянии не менее 1 см от опухоли [15]. Использование современной хирургической техники (предварительная сосудистая изоляция печени, применение ультразвукового деструктора аспиратора, аргонового коагулятора, а также пленкообразующих клеящих композиций) позволило значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери и риск оперативного вмешательства. Частота послеоперационных осложнений по данным литературы составляет от 19% до 43% [9, 10]. Послеоперационная летальность колеблется в пределах от 4% до 7% [9]. Послеоперационная летальность у больных с сопутствующим тяжелым циррозом печени

составляет 37%, в то же время при отсутствии значительно выраженного цирроза - 2% [22]. Средняя продолжительность жизни при метастатическом поражении печени без лечения составляет 6 месяцев [1, 30]. Системная химиотерапия незначительно увеличивает продолжительность жизни в среднем до 9 месяцев [34]. Продолжительность жизни после операции по поводу метастазов колоректального рака от 1 до 5 лет составляет соответственно 90%, 69%, 52%, 40% и 37%. Практически столько же живут больные, оперированные по поводу метастазов из других первичных источников 75%, 54%, 47%, 38% и 20%. Разница в продолжительности жизни при этом статистически не достоверна [5, 22, 24, 31, 39]. Продолжительность жизни после операций по поводу солитарных и множественных метастазов достоверно не отличалась, однако, при количестве метастазов 4 и более она была достоверно ниже. При анализе продолжительности жизни при колоректальных метастазах в зависимости от стадии первичной опухоли была выявлена достоверная разница между группами В и С по Дюку и отсутствие различий между С и D (синхронные с первичной опухолью метастазы печени). При этом 5-летняя продолжительность жизни при стадии В составила 36%, при С – 25%, [23, 28]. Статистически достоверные различия в длительности жизни после операции отмечены при различных стадиях метастатического поражения печени. При I стадии 3 года живут 73% больных, оперированных по поводу метастазов колоректального рака, при II стадии - 60%, при III стадии - 29% [15]. При сравнении продолжительности жизни в зависимости от объема операции худшие результаты были отмечены при расширенных гемигепатэктомиях по сравнению с лобэктомиями и резекциями печени меньшего объема. Длительность жизни после лобэктомии левосторонних латеральных сегментэктомий и краевых резекций печени была одинаковой [23]. Это объясняется тем, что расширенные резекции печени предпринимаются по поводу больших центрально расположенных метастазов, тогда как краевые резекции — при небольших периферических поражениях. При проведении системной химиотерапии после резекции печени до появления признаков рецидива заболевания была отмечена большая продолжительность жизни, чем в группе больных, которые ее не получали [23]. Продолжительность жизни после резекции печени по поводу её метастатического поражения не отличалась в различных возрастных группах, а также не зависела от половой принадлежности [23]. Продолжительность жизни без рецидива метастазов составляет 9-10 месяцев, 2 года без рецидива живут 46% больных перенесших резекцию печени по поводу её метастатического поражения, 3 года - 28%. У всех больных с III стадией метастазов печени отмечается рецидив в пределах 2 лет после резекции печени, в те же сроки при I стадии рецидив отмечен в 28%. В среднем интервалы времени от операции до возникновения рецидива при I, II и III стадиях составляет соответственно 15, 9 и 7 месяцев [15]. Для 39% больных местом повторного метастазирования является печень, 17% — легкие, 21% - малый таз, 13% - ретроперитонеальные лимфоузлы, 3.5% - головной мозг. Наиболее часто рецидивы возникают при раке прямой кишки (75%) [8]. У некоторых больных даже после обширных резекций печени возможно выполнение ререзекций при повторном метастазировании [18]. В последние годы оперативное лечение метастазов печени все шире комбинируется с региональной химиотерапией внутрипортальной и внутричревной химиоэмболизацией, чрескожной алкоголизацией небольших метастатических узлов, а также иммуномоделирующей терапией [2, 3, 7, 11, 19, 25, 26, 27]. Несмотря на большое количество публикаций, свидетельствующих о бесспорной эффективности хирургического лечения метастазов печени, до сих пор в среде врачей бытует мнение о фатальности поражения, в связи с чем ряд больных не направляются в специализированные лечебные учреждения. Целью нашей публикации является анализ собственного опыта лечения больных с метастазами колоректального рака в печень, сопоставление полученных результатов с данными других гепатологических центров.

Материал и методы

На базе Центра колопроктологии и Института хирургии им. А.В. Вишневского (1972-1995 г.) оперированы 80 больных с метастазами колоректального рака в печень. Из них женщин было 52.5%, мужчин - 47.5%, средний возраст составил - 52.4 г. (от 25 до 70 лет).

Предоперационная диагностика включала ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), гепатосцинтиграфию (ГСГ), ангиографию, определение уровня опухолевых маркеров (СЕА). В трудных для дифференциальной диагностики случаях выполняли тонкоигольную биопсию печени. В последнее время для точной диагностики количества метастазов, их взаимоотношения с сосудистой системой печени мы стали использовать спиральную компьютерную томографию с внутривенным или внутривенным контрастированием. Функциональный резерв печени оценивали интегрально с учетом данных динамической гепатосцинтиграфии, биохимических тестов, а также расчета объема остающейся паренхимы печени. При массивном унилобарном метастатическом поражении печени в предоперационный период выполняли суперселективную рентгено-эндоваскулярную (РЭО) окклюзию сосудов питающих гиперваскулярные метастазы. При выполнении резекции печени были использованы специальные ретракторы реберных дуг, ультразвуковой диссектор, а также новейшие приемы интраоперационного гемостаза (аргоновый коагулятор, спрей-электрокоагуляция, гемостатические пленки - "Тахокомб", "Рабром"). При обозначении варианта резекции печени использовали Европейскую классификацию, основанную на работах Куино.

У большей части больных (71.3%) первичная опухоль локализовалась в прямой кишке, у 26.3% - в ободочной кишке и только в 2 наблюдениях - (2.5%) имело место первично множественное поражение сигмовидной и прямой кишки. В 97.5% опухоль имела строение аденокарциномы, причем у 8.7% больных первичная опухоль была высокодифференцированной, у 85% - умереннодифференцированной, у 6.3% низкодифференцированной. По нашим данным, чувствительность УЗИ в диагностике метастазов в печени составила 60%, КТ - 88.2%, ГСГ - 29.4%, ангиографии - 100%. СЕА - 71.4%. При сочетании УЗИ, КТ и определении СЕА чувствительность возрастала до 100%. Метастазирование в правую долю печени имело место у 52.5% больных, левую - у 30%, 17% больных обнаружили вовлечение обеих долей. У 64 (80%) больных метастазирование в печень было синхронным, у 16 (20%) метастазирование было метастатическим. (У 4 больных метастазы в печени были выявлены в течение первого года после резекции первичной опухоли, у 5 - на второй год, у 7 в более поздние сроки.) Таким образом, по нашим данным, метастазы в печени выявляются в первые 2 года после удаления первичной опухоли у 56.3% больных. Это диктует необходимость проведения более частого динамического контроля в указанные сроки.

В соответствии с классификацией Gennari 46 (57.5%) больных имели метастазы I стадии, 27 (33.7%) - II стадии, 1 - III стадии, 6 (7.5%) IV стадии (5 больных с IVA и 1 с IVB стадией). У 93.7% больных обнаружены в печени от 1 до 3 метастазов, у 6.3% - 4 и больше. При множественных метастазах у 45% больных метастатические узлы располагались в одной доле, у 54.2% - в обеих долях. 73.7% больных имели метастазы диаметром меньше 5 см, 26.3% - 5 см и больше. Внепеченочные метастазы были выявлены у 7.5% больных.

Из 80 больных с метастазами колоректального рака в печени у 67 выполнили изолированное оперативное вмешательство, 6 больным операцию сочетали с системной химиотерапией, 6 с облучением первичной опухоли. 1 - с системной химиотерапией и облучением первичной опухоли.

Из 64 больных с синхронными метастазами одномоментные операции (удаление первичной опухоли и резекция печени) были выполнены у 57 (у 7 резекция печени была отложена из-за тяжести общего состояния). Всем 16 больным с метастатическими метастазами резекцию печени произвели после установления диагноза, причем у 15 операция была радикальной, у 1 носила паллиативный характер. 77.5% больным были выполнены атипичные резекции печени: клиновидная - (46.3%), резекция одного сегмента (21.2%), удаление 2-х сегментов (8.8%), атипичная резекция в объеме трех сегментов печени (у 1 больного). Анатомические резекции были произведены у 22.5% больных: право- или левосторонняя гемигепатэктомии (16.3%), расширенная гемигепатэктомия (6.2%).

Результаты

Длительность пребывания в стационаре и среднем составила 50 дней (от 21 до 125 дней). В раннем послеоперационном периоде (смерть и сроки 30 дней после операции) умерли 7 больных (8.8%). Основной причиной смерти была острая печеночная недостаточность (5), 1 больной умер

от перитонита вследствие несостоятельности кишечного анастомоза, 1 — от тромбоза легочной артерии. Среди умерших больных 4 перенесли большие резекции печени в объеме типичной или расширенной гемигепатэктомии. 1 - бисегментарную и 2 - атипичную резекцию печени в объеме одного сегмента. Послеоперационные осложнения наблюдали у 56.2% больных (табл. 1).

Осложнения, связанные с резекцией печени (подтекание желчи по дренажам, желчный перитонит, желчные свищи, умеренная печеночная недостаточность, абсцесс печени) имели место у 19.1% больных. Для лечения жидкостных скоплений в зоне резекции печени была использована малоинвазивная методика - пункция и дренирование под контролем УЗИ. Следует отметить, что при симультанных вмешательствах на толстой кишке и печени наблюдали осложнения, характерные для операций на толстой кишке, такие как: атония мочевого пузыря - (7), некроз низведенной кишки с нагноением раны промежности и пресакральным абсцессом или без него (4), несостоятельность кишечных анастомозов — (7), образование гематомы в малом тазу - (2). Анализ показал, что частота осложнений при симультанных вмешательствах на печени достоверно не отличалась от таковых при изолированных вмешательствах на толстой кишке и печени при метахронных метастазах.

В отдаленном послеоперационном периоде в течение 1 года жили 79.5% больных, 3-х лет - 53%, 5 лет - 41.7% больных (продолжительность жизни рассчитаны

Таблица 1. Выживаемость больных в зависимости от пола ($P < 0.01$)

Пол	Число больных	1 год	3 года	5 лет
Мужчины	38	93%	69.8%	59.8%
Женщины	42	69%	39.8%	28.4%

Таблица 2. Выживаемость больных в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли ($P < 0.05$)

Степень дифференцировки	Число больных	1 год	3 года	5 лет
Высокодифференцированная	7	100%	100%	100%
Умереннодифференцированная	68	80.2%	52%	34%
Низкодифференцированная	5	33%	0%	0%

Таблица 3. Выживаемость больных в зависимости от количества метастазов ($P < 0.01$)

Количество метастазов	Число больных	1 год	3 года	5 лет
1-3	75	83.2%	57%	44%
4 и более	5	33.3%	0	0%

Таблица 4. Выживаемость больных в зависимости от стадии метастатического процесса по Gennari ($P < 0.01$)

Стадия	Число больных	1 год	3 года	5 лет
I	46	89.2%	66.1%	60.6%
II	27	76.2%	36.4%	0%
III	1	0	0	0
IV	6	20%	0	0

(продолжительность жизни рассчитаны

актуриальным методом), что совпадает с данными других авторов. Мы установили, что ряд факторов влияют на продолжительность жизни: она большая у мужчин ($P < 0.01$) (табл. 1); у больных с высокодифференцированной первичной опухолью ($P < 0.05$) (табл. 2); у больных, имеющих не более 3-х метастатических очагов ($P < 0.01$) (табл. 3); при метастатическом поражении I и II стадии ($P < 0.01$) (табл. 4). По нашим данным, продолжительность жизни не зависела от локализации первичной опухоли, времени выявления метастазов в печени (синхронные или метасинхронные), их размеров, варианта и объема резекции печени (типичная, атипичная, расширенная или резекция печени небольшого объема). Также мы не выявили различия в результатах между группами больных с операционным риском - ASA II и ASA III - американская ассоциация анестезиологов ($P > 0.10$). Однако послеоперационная летальность у больных с III степенью риска по ASA была выше (20%), чем у больных с риском ASA II (6.2%).

Рецидив заболевания наблюдали у 15 больных (20.5%). Достоверно чаще рецидив имел место у больных с низкодифференцированной первичной опухолью и после атипичной резекции печени (табл. 5). У 10 больных (66.7%) рецидив был выявлен только в печени, у 4 (26.7%) - в кишечнике, у 1 - было сочетанное поражение. У 40% больных рецидив был диагностирован в первые 6 мес. после резекции печени, у 33.3% - в сроки от 6 до 12 месяцев, у 26.7% - позже 12 месяцев. При сравнительном анализе продолжительности жизни больных с рецидивом и без рецидива опухоли, 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила соответственно 63.0% и 84.2%; 51.5% и 54.9%; 0% и 46.5%. Ни один больной с рецидивом не прожил более 5 лет после операции.

Таблица 5. Частота рецидивов заболевания в зависимости от варианта резекции печени ($P < 0.05$)

Вариант резекции	Число больных	Частота рецидива
Анатомическая	13	7.7%
Атипичная	54	25.9%

Таблица 6. Частота рецидивов заболевания в зависимости от степени дифференцировки первичной опухоли ($P < 0.05$)

Степень дифференцировки	Число больных	Частота рецидива
Высокодифференцированная	7	14.3%
Умереннодифференцированная	52	17.7%
Низкодифференцированная	4	75%

Дискуссия

Результаты проведенного исследования (они коррелируют с данными других авторов) выявили ряд закономерностей. При метастатическом поражении печени активная хирургическая тактика позволяет добиться 5-летней выживаемости у 47.1% больных, которых ранее считали иноперабельными. Послеоперационная летальность относительно низкая. Продолжительность жизни больных не зависит от возраста; локализации первичной опухоли; срока выявления метастазов; их размера и расположения (в одном или в обеих долях), объема резекции печени. Продолжительность жизни была большая у мужчин, у больных, имевших менее 3 метастазов в печени с высокой степенью дифференцировки первичной опухоли. Важно отметить, что рецидив заболевания возникает у 20.5% больных, причем частота рецидива после анатомических резекций печени составляет 7.7%, а при атипичных - 25.9% ($P < 0.05$). Эти данные свидетельствуют в пользу обязательной адьювантной терапии, а также ежемесячного диспансерного контроля в течение года после резекции печени.

Таким образом, резекция печени по поводу ее метастатического поражения сопровождается относительно низкой летальностью и оправдана у больных с достаточным функциональным резервом печени. Оптимальным методом оперативного лечения является анатомическая резекция печени.

Список литературы

1. *Комов Д.В.* Первичные и метастатические опухоли печени (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дис. Докт. 1984. 54с.

2. Мосидзе Б.А., Хателиашвили И.Г., Абесадзе И.Г. Сравнительное лечение различных методов лечения больных с метастазами рака прямой кишки в печень// В кн.: VII съезд онкологов УССР. Донецк, 1990. С. 701-707.
3. Шатихин В.А., Платинский В.М., Роцин Е.М. и др. Внутриаартериальная химиотерапия при метастазах в печень рака толстой и прямой кишки // Советская медицина, 1989. №6. С. 36-40.
4. Adson M.A., van Heerden J.A. Major hepatic resection for metastatic colorectal cancer // Ann. Surg. 1980. V.191. P 576-583.
5. Adson M.A., van Heerden J.A., Adson M.H. et al. Resection of hepatic metastases of colorectal cancer // Arch. Surg. 1984. V. 119. P. 647-651.
6. August D.A., Sugarbacer P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases: Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer // Cancer. 1985. V. 55.P.1490-1494.
7. Buchwald H., Grage T.B., Vassilopoulos P.P. et al. Intraarterial infusion chemotherapy for hepatic carcinoma using a totally implantable infusion pump // Cancer. 1980. V. 45.P.866-869.
8. Bozzetti F., Bignami P., Morabito A. et al. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases // Annals of Surgery. 1987. V.205. P. 246-269.
9. Coppa G.P., Eng K., Ranson J.H.C. et al. Hepatic resection for metastatic colon and rectal cancer // Ann. Surg. 1985. V.202. P 203-208.
10. Cole D.J., Ferguson C.M. Complication of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis // American Surgeon. 1992. V.58. P. 88 – 91.
11. Daly J.M., Kemmeny N., Oderman P., Botet G. Long-term hepatic arterial infusion chemotherapy // Arch. Surg. 1984. V. 119. P. 936-941.
12. Foster G.H., Lundy J. Liver metastases // Current Problems in Surgery. 1981. V.18. P.160-195.
13. Foster J.H., Berman M.M. Solid liver tumors, // In: Major Problems in clinical surgery. Philadelphia. WB Saunders Co., 1977. V.22.P.82.
14. Foster J.H. Surgical treatment of metastatic liver tumors// Hepato-Gastroenterology. 1990. V. 37. P. 182-187.
15. Gennary L., Doci R., Bozzetti., Binami P. Surgical treatment of Hepatic metastases from colorectal cancer// Annals of Surgery. 1986. V. 203. P. 49-54.
16. Gennary L., Doci R., Bozzetti., Veronesi U. Proposal for a clinical classification of liver metastases//Tumori. 1982. V. 68. P. 443-449.
17. Gennary L., Doci R., Bozzetti., Binami P. Proposal for staging liver metastases. In HellmanK, Eccles SA, eds. Treatment of Metastases. Problems and Prospects. London: Taylor and Francis. 1985. P. 37 40.
18. Gubernatis G., Vogt P. Raab R., Pichlmayr R. The procedure in recurrent tumors of the liver// Langenbecks archiv fur chirurgie-supplment ii-verhandlungen der deutschen gesellschaft fur chirurgie. 1989. B. 279-282.
19. Hodson J., Friedland M., Ahmed T. et al. Treatment of colorectal hepatic metastases by intrahepatic chemotherapy alone or as an adjuvant to complete or partial removal of metastatic disease // Ann. Surg. 1985.V.203.P.240-425.
20. Hohenberger P., Schlad P., Herfath C. Extended resection of liver metastases in colorectal cancer // Langenbecks Archiv Fur Chirurgie. 1993.V.378. P. 110-104.
21. Herfath C., Hohenberger P. Surgery of liver metastasis //Langenbecks archiv fur chirurgie-supplment ii-verhandlungen der deutschen gesellschaft fur chirurgie. 1989. P. 263-268.
22. Iwatsuki S., Sheahan D.G., Starzl T.E. The Changing Face of Hepatic Resection // Current problems in Surgery. 1989. V. 26. P. 281-379.
23. Iwatsuki S., Esquivel C., Gordon R., Starzl T.E. Liver resection for metastatic colorectal cancer // Surgery. 1986. V. 100. P. 804-810.
24. Jaffe B.M., Donegan W.L., Watson F., Spratt J. Factors influencing survival in patient with untreated hepatic metastases // Surgery. 1968. V. 127. P. 1-11.
25. Johnson L.P., Rivkin S.E. The implanted pump in metastatic colorectal cancer of the liver: risk versus benefit// Am. J. Surg. 1985. V. 149. P. 595-598.

26. *Lorenz M., Hottencrott C., Reimann M., Encke A.* Continuous regional treatment with fluoropyrimidines for metastase from colorectal carcinomas: influence of modulation with leucovorin // *Seminars In Oncology*. New York: Gustav. 1992. V. 19. (2 Suppi 3). P. 163-170. cancer. Edited by E. Grandmann. P. 207-216.
27. *Metzger U., Mermillod B., Aeberhard P. et al.* Intraportal Chemotherapy in Colorectal Carcinoma as Adjuvant Modality // *World J. Surg.* 1987. № 11. P. 452-458.
28. *Morrow C.E., Grage T.B., Sutherland D.E.R., Najarian J.S.* Hepatic resection for secondary neoplasms // *Surgery*. 1982. V. 92. P. 610-614.
29. *Nordlinger B., Quilichini M., Parc R., et al.* Surgical resection of liver metastases from colorectal cancer // *Int. Surg.* 1987. V. 72. P. 70-72.
30. *Nims T.A.* Resection of the liver for metastatic cancer // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984. V. 158. P. 46-48.
31. *O'Grady J.A., Polson R.J., Rolles K., et al.* Liver transplantation for malignant disease: Results in 93 consecutive patient // *Ann. Surg.* 1988. V. 207. P. 373-379.
32. *Pettavel J., Mogenthaler F.* Protracted arterial chemotherapy of liver tumors: an experience of 107 cases over a 12-year period // *Prog. Klin. Cancer.* 1978. № 7. P. 217-233.
33. *Pickren J.W., Tsukada Y., Lane W.W.* Liver metastases: Analysis of autopsy data, // In: Weiss L., Gilbert H.A. (eds): *Liver metastases*. Boston, G.K. Hall Medical Pliblishers, 1982.P.2-18.
34. *Rapaport A.H., Burleson R.C.* Survival of patients treated with systemic fluorouracil for hepatic metastases // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1970. V. 130. P. 773-777.
35. *Roh M.S.* Hepatic resection for colorectal liver metastases // *Hemalology-Oncology clinics of North America*. 1989. V. 3. P. 171-181.
36. *Taylor I.* Colorectal liver metastases: to treat or not to treat? // *Br.J.Surg.* 1985.V.72.P.511 516.
37. *Taylor I.* Stadies on the treatment and prevention of colorectal liver metastases // *Ann. R. Coll. Surg. Eng.* 1981. V. 63. P. 270-276.
38. *Wilson S.M., Adson M.A.* Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer // *Arch. Surg.* 1976. V. 111. P. 330-334.
39. *Wood C.B.* Natural history of liver metastases // In: van de Velde CJH, Sugarbaker P.H., eds. *Liver Metastases: Basic Aspects, Detection and Managment*. Dordrecht: Martinus Nijhoff, 1984. P. 47-54.