

РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ

Ю. В. Авдосьев, В. В. Бойко, А. С. Дудниченко, Н. Н. Брицкая

Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

ROENTGENSURGICAL INTERVENTIONS IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS FOR HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CANCER

Yu. V. Avdosyev, V. V. Boyko, A. S. Dudnichenko, N. N. Britskaya

В конце XX — начале XXI в. произошли принципиальные изменения лечебных алгоритмов большинства хирургических заболеваний. Эта тенденция в полной мере относится и к метастатическому поражению печени. Изменения алгоритмов обусловлены как совершенствованием техники выполнения оперативных вмешательств на печени и широким использованием локорегионарных и внутрисосудистых вмешательств перед и после операции, так и разработкой схем комплексной противоопухолевой терапии неоперабельных больных, одним из компонентов которой в последние годы является таргетная терапия [1–4].

Классическим методом лечения больных, позволяющим достичь длительного выживания, является резекция печени с метастазами, а также системная ХТ, направленная на удаление или уменьшение объема патологического очага в печени, в том числе в целях достижения операбельного состояния [1, 4, 5]. Однако к моменту диагностики заболевания радикальное удаление метастазов КРР возможно лишь у 10–25% больных [1]. Тем не менее, даже после радикальной, казалось бы, резекции печени с метастазами показатель 5-летней выживаемости составляют 37–58% [1, 4, 5]. Более чем у 80% пациентов в течение 5 лет после операции возникает рецидив заболевания, повторную резекцию удастся выполнить не более чем у 10% из них [6].

Реферат

Проанализированы результаты комбинированного лечения 82 больных по поводу метастазов колоректального рака (КРР) в печени, осложненного у 14 (17,1%) пациентов обтурационной желтухой, с применением рентгенохирургических вмешательств. При резектабельности метастазов проводили предоперационную химиотерапию (ХТ) или химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА) 1–2 курса с применением оксалиплатина, в дальнейшем — резекцию печени в различном объеме (у 23 больных), адъювантную регионарную химиоэмболизацию или системную ХТ. Медиана выживаемости больных в этой группе составила 32,2 мес. При наличии нерезектабельных метастазов (у 59 больных) проводили лечебную регионарную химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) или ХЭПА (2–3 курса) с применением оксалиплатина или иринотекана. Медиана выживаемости в этой группе больных составила 16,7 мес. Применение оксалиплатина для лечебной регионарной терапии позволило у 8 (9,8%) пациентов при частичной эффективности ХТ выполнить радикальную резекцию печени. Полный ответ на терапию отмечен у 6 (8,6%) пациентов, частичный — у 19 (27,1%), стабилизация состояния — у 37 (52,9%), прогрессирование заболевания — у 8 (11,4%). Всего у 82 больных выполнены 217 эндоваскулярных и 24 чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств. После операции умерли 5 (6,1%) больных.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака в печени; комбинированное лечение; регионарная химиотерапия и химиоэмболизация; резекция печени.

Abstract

The results of combined treatment in 82 patients for hepatic metastases of colorectal cancer, complicated in 14 (17.1%) of them by obturation jaundice, using roentgensurgical interventions, were analyzed. In case of resectable metastases, preoperative chemotherapy and chemoembolization of hepatic artery was conducted, using 1–2 courses of oxaliplatin, and further — hepatic resection in various volume (in 23 patients), adjuvant regional chemoembolization or systemic chemotherapy. Median survival of the patients in this group was 32.2 mo. While unresectable metastases presence (in 59 patients), the treatment with the help of regional chemoinfusion via hepatic artery or chemoembolization of hepatic artery (2–3 courses), using oxaliplatin or irinotecan, was conducted. Median survival of patients in this group was 16.7 mo. Application of oxaliplatin for treatment with the help of regional therapy have permitted in 8 (9.8%) patients, while partial efficiency of chemotherapy, to perform radical hepatic resection. Complete answer on therapy was noted in 6 (8.6%) patients, the partial — in 19 (27.1%), the state stabilization — in 37 (52.9%), the disease progress — in 8 (11.4%). In total in 82 patients there were performed 217 endovascular and 24 transcatheter transhepatic endobiliary interventions. Postoperatively 5 (6.1%) patients died.

Key words: hepatic metastases of colorectal cancer; combined treatment; regional chemotherapy and chemoembolization; hepatic resection.

Для нерезектабельных метастазов КРР в печени стандартом лечения остается системная ХТ в сочетании с применением биологических препаратов, угнетающих пролифе-

рацию клеток опухоли и неоангиогенез (Avastin, Erbitux и др.) [7]. Тем не менее, эффективность системной ХТ у таких больных не превышает 20% даже при комбинирован-

ном использовании нескольких препаратов [8]. Попытки найти более эффективные способы терапии метастатического рака печени явились стимулом к разработке локорегионарных вмешательств под контролем ультразвукового (УЗИ) и рентгенологического исследования, из которых широко применяют радиочастотную и микроволновую абляцию, ХИПА, стандартную ХЭПА, масляную ХЭПА (МХЭПА) и радиоэмболизацию сосудов опухоли печени [3, 9].

Цель работы: перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные и улучшение результатов комплексного лечения больных по поводу нерезектабельных метастазов КРР в печени путем применения рентгенохирургических вмешательств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 82 больных с синхронными (14) и метасинхронными (68) метастазами КРР в печени, у которых выполнены 217 эндоваскулярных и 24 антеградных чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств в период с 2003 по 2014 г. Мужчин было 47 (57,3%), женщин — 35 (42,7%), возраст больных от 38 до 79 лет, в среднем $(59,4 \pm 6,4)$ года. Первичная опухоль ранее удалена у 66 (80,5%) пациентов, резекция печени по поводу метастазов КРР ранее выполнена у 3 (3,7%). У 63 (76,8%) больных перед рентгеноэндоваскулярным лечением проведено от 4 до 12 курсов системной ХТ, в среднем $(6,9 \pm 2,2)$ курса. У 14 (17,1%) больных с метастазами КРР

в печени при госпитализации выявлена обтурационная желтуха, у 10 (12,2%) — острое кишечное кровотечение, у 2 (2,4%) — кровохарканье. Метасинхронные метастазы в печени обнаружены через 2 — 13 мес после удаления первичной опухоли.

По результатам компьютерной томографии (КТ) и УЗИ изучены метастатические очаги. Метастазы были диаметром от 1,8 до 12,3 см, объем опухоли составлял от 16 до 75% ткани печени. Инвазия опухолью правой ветви воротной вены выявлена у 7 (8,5%), левой — у 2 (2,4%) больных.

У 51 (62,2%) больного с множественными метастазами в обеих долях печени при объеме поражения ткани органа более 70% и инвазии воротной вены опухоль оценена как первично нерезектабельная, у 23 (28,1%) — первично резектабельная, у 8 (9,8%) — условно резектабельная (объем поражения ткани печени превышал 60%). После предоперационной ХИПА или ХЭПА с использованием оксалиплатина в целях уменьшения опухоли эти 8 больных оперированы. Число эндоваскулярных процедур до операции зависело от ответа опухоли на ХТ (в среднем 2 курса). Резекцию печени выполняли через 2 — 5 нед после последнего курса ХИПА или ХЭПА.

Операции на печени выполнены у 19 (23,2%) больных, из них у 4 при обтурационной желтухе — после предварительного наружного чрескожного чреспеченочного холангиодренирования (ЧЧХД). У 4 (4,9%) пациентов при наличии синхронных метастазов КРР в печени выполнены симультанные операции — ре-

зекция толстой кишки и резекция печени. Всего произведены 23 операции резекции печени различного объема (см. таблицу).

При наличии нерезектабельных метастазов КРР в печени осуществляли лечебную ХЭПА с использованием оксалиплатина (у 39 больных) или иринотекана (у 12) в сочетании с микросферами из PVA, интервал между курсами 3 — 4 нед. Лечебную ХЭПА проводили до полного или частичного ответа опухоли на химиопрепарат, а также при стабилизации процесса. При прогрессировании поражения печени и появлении внепеченочных метастазов больных переводили на системную ХТ (схемы FOLFOX, FOLFIRI и др.).

Для проведения лечебной ХИПА или ХЭПА осуществляли катетеризацию долевых (в 21,4% наблюдений) или сегментарных (в 64,2%) печеночных артерий, а также коллатеральных путей перетока к опухоли (в 14,4%). У 29 больных для катетеризации сегментарных печеночных артерий и коллатеральных путей перетока к опухоли использовали микрокатетеры. У 36 больных при выполнении ХЭПА вначале в артерии опухоли медленно вводили раствор одного из цитостатиков, после чего регионарную ХИПА дополняли механической окклюзией целевого сосуда микросферами из PVA. У 6 больных для ХЭПА вводили раствор, состоящий из микросфер DC Bead, нагруженных иринотеканом. В зависимости от распространенности опухолевого процесса, анатомии сосудов печени и клинического течения заболевания проведены от 1 до 6 курсов ХЭПА.

Виды операций на печени

Операция	Число операций	
	абс.	%
Правосторонняя гемигепатэктомия	10	43,5
Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией общего печеночного протока	1	4,3
Левосторонняя гемигепатэктомия	4	17,4
Холецистэктомия в сочетании с резекцией C _v и C _{IVb} сегментов печени и резекцией общего печеночного протока	1	4,3
Атипичная резекция сегментов печени с метастазами	3	13,1
Симультанная атипичная резекция сегментов печени с метастазами в сочетании с операцией на толстой кишке	4	17,4
Итого ...	23	100

Для предоперационной (1 — 2 курса) ХИПА у 6 больных выполняли катетеризацию собственной печеночной артерии и длительно вводили химиопрепараты с использованием дозатора лекарственных средств. Препараты вводили в тех же дозах и в те же сроки, что и при системной ХТ. Предпочтение отдавали схемам с оксалиплатином FOLFOX или XELOX.

У 23 (28,1%) больных при билобарном поражении печени выполняли комбинированное эндоваскулярное вмешательство — ХЭПА (сосудов опухоли) одной доли в сочетании с ХИПА другой доли.

У 10 больных при наличии синхронных метастазов КРР в печени, осложненного кишечным кровотечением, в целях гемостаза и воздействия на первичный очаг выполнены химиоэмболизация сосудов опухоли (сегментарных ветвей верхней прямокишечной и сигмовидной артерий). Еще у 2 больных при наличии метастазов КРР как в печени, так и в легких, осложненного кровохарканьем, в целях гемостаза осуществлена эмболизация бронхиальных артерий.

Всего у 71 больного при наличии метастазов КРР в печени выполнены 180 эндоваскулярных вмешательств на артериях печени и 37 — на артериях других бассейнов (кишечных, бронхиальных, внутренних подвздошных).

Противопоказаниями к выполнению эндоваскулярных вмешательств считали тотальный тромбоз воротной вены, а также объем поражения ткани печени более 75%.

У 14 (17,1%) пациентов при наличии метастазов КРР в печени, госпитализированных с клиникой обтурационной желтухи опухолевого генеза, выполнены 16 операций наружного ЧЧХД. У 4 больных по поводу резектабельных метастазов после ЧЧХД произведены операции на печени, из них у 3 — выполнена предоперационная ХЭПА. В последующем у 8 больных при наличии нерезектабельных метастазов осуществляли повторные наружные эндоваскулярные вмешательства, у всех 14 пациентов — проводили системную ХТ.

Результаты каждого курса внутриартериального лечения оценивали через 4 нед по данным УЗИ, КТ или магниторезонансной томографии (МРТ) с контрастированием. УЗИ проводили перед каждой процедурой, КТ или МРТ — через 1 мес после ХЭПА каждому больному, что позволяло оценить ответ опухоли на лечение, а также при предположении о генерализации процесса. Ответ опухоли на лечение оценивали в соответствии с критериями RECIST для солидных опухолей [10]. Продолжительность наблюдения за больными от 2 мес до 4 лет 8 мес, в среднем $(19,7 \pm 7,6)$ мес. Показатели выживаемости больных в отдаленном периоде оценивали по методу Каплана — Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С внедрением в клиническую практику новых эффективных при КРР цитостатических препаратов (оксалиплатин, иринотекан, бевацизумаб) появилась возможность улучшить результаты регионарной ХТ при метастатическом поражении печени. Первый опыт применения оксалиплатина и иринотекана при ХИПА свидетельствует о безопасности метода, увеличении частоты полного и частичного ответа на ХТ соответственно до 59 и 40% [9, 11, 12]. Создание микросфер для эмболизации, состоящих из полимеров, способных накапливать большие объемы цитостатиков, явилось новым этапом развития технологической реализацией фармакологически контролируемой ХЭПА [13]. Одним из основных достоинств ХЭПА с применением микросфер с иринотеканом является длительное высвобождение препарата с их поверхности на фоне ишемии, что обеспечивает его продолжительное воздействие на клетки опухоли.

При метастазах КРР в печени приоритетное введение химиопрепаратов в ветви печеночной артерии обусловлено тем, что кровоснабжение метастазов диаметром более 3 мм на 95% осуществляется из артериального бассейна [3]. Поскольку метастазы, по данным ангиографии, представлены в виде гиперваскулярных очаговых образований, методом выбора эндоваскулярного лечения у этих больных была химиоэмболизация сосудов опухоли печени (ветвей правой или левой печеночных артерий).

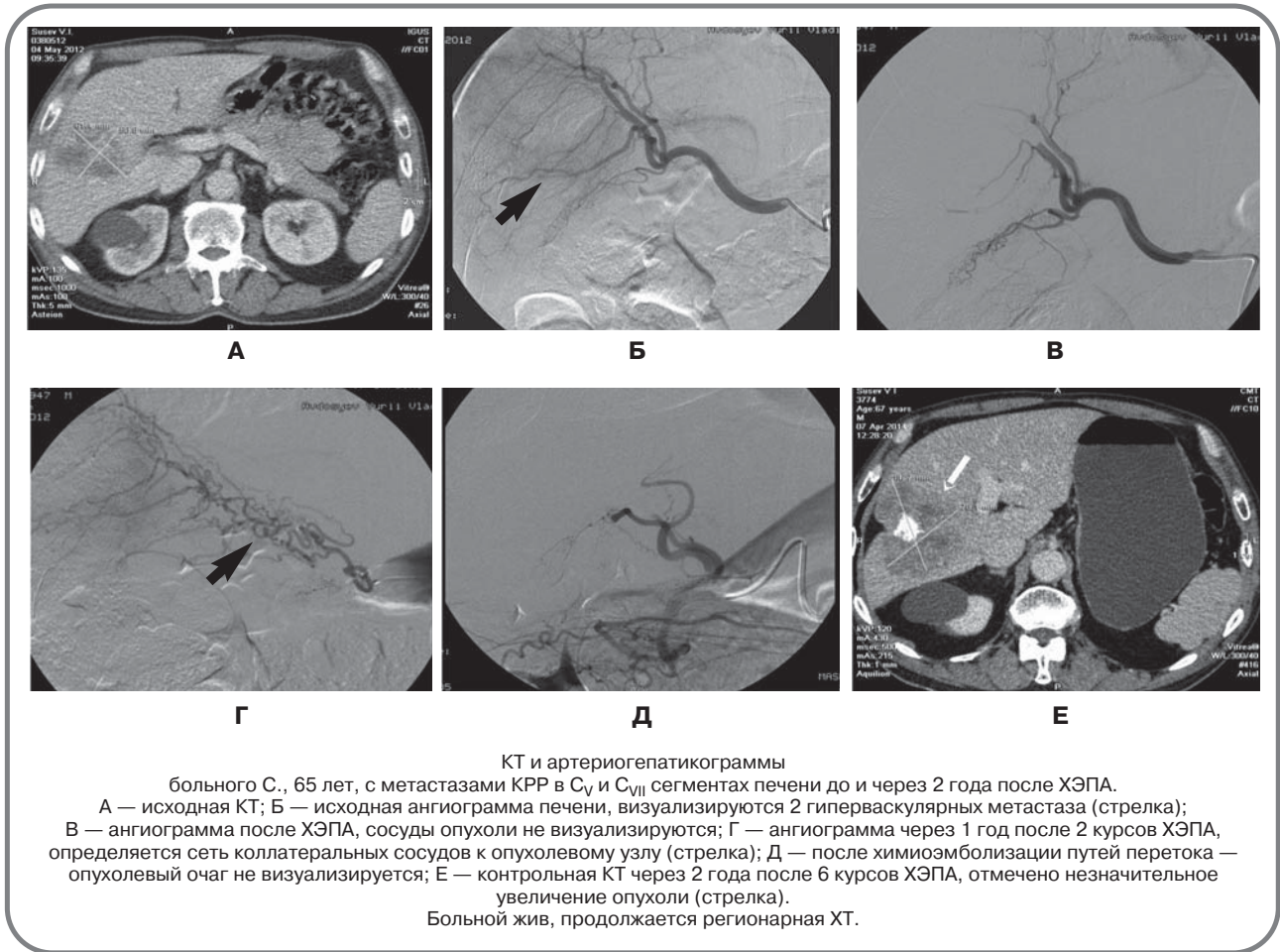
У всех больных после ХЭПА отмечали постэмболизационный синдром различной выраженности, который устраняли через 2 — 3 сут медикаментозными средствами.

Осложнения, обусловленные катетеризацией печеночных артерий и последующим введением цитостатиков, возникли у 10 больных (5,6% от общего числа эндоваскулярных процедур), в том числе спазм ветвей печеночной артерии — у 7, диссекция общей печеночной артерии с последующей ее окклюзией — у 1, острый холецистит — у 2. У этих пациентов отмечен выраженный постэмболизационный синдром, что требовало назначения наркотических анальгетиков, введения противорвотных и антигистаминных препаратов, а также проведения дезинтоксикационной терапии. Одна пациентка умерла после первого курса ХЭПА от острого нарушения кровообращения головного мозга.

Эффективность 1—2 курсов внутриартериального лечения оценена у 70 больных. Субъективное улучшение отметили 59 (84,3%) пациентов. В соответствии с критериями RECIST, по данным УЗИ и КТ общий клинический успех достигнут у 62 (88,6%) пациентов, в том числе полное исчезновение метастазов в печени — у 6 (8,6%) при их диаметре менее 2,5 см; уменьшение опухоли на 20 — 35% — у 19 (27,1%), стабилизация процесса — у 37 (52,9%).

Прогрессирование процесса после первого курса ХЭПА отмечено у 8 (11,4%) пациентов, в том числе внутрипеченочное — у 5 (7,6%), внепеченочное метастазирование в легкие — у 3 (4,6%). При этом внутрипеченочную диссеминацию не считали противопоказанием к прекращению внутриартериального лечения.

Несмотря на совершенствование операционной техники и появление новых технологий в хирургии печени, основной причиной не-



удовлетворительных результатов хирургического лечения больных является возникновение рецидива заболевания в оставшейся паренхиме печени [1]. Так, из 19 пациентов, которым произведена радикальная операция на печени, у 6 (31,6%) — прогрессирование заболевания в отдаленном периоде (через 3 — 17 мес) обусловлено появлением новых метастазов в оставшейся паренхиме печени. Методом выбора лечения таких больных была ХЭПА.

Неoadъювантная регионарная ХТ и ХЭПА с использованием современных цитостатиков позволяют у некоторых больных перевести нерезектабельное поражение печени в резектабельное [4, 9, 14, 15]. У 8 пациентов при объеме поражения правой доли печени более 60% после 2 курсов ХЭПА с использованием оксалиплатина опухоль уменьшилась в среднем на 20%, что позво-

лило выполнить у них резекцию печени с метастазами. В целом, резектабельность метастазов в печени увеличилась с 18,3 до 28,1%.

У 14 больных при наличии метастазов КРР в печени, госпитализированных с обтурационной желтухой, уровень билирубина составлял в среднем $(245,6 \pm 34,2)$ мкмоль/л. У этих больных для устранения билиарной гипертензии первым этапом осуществлены разные виды наружного ЧЧХД. Из них в последующем у 2 больных наружное ЧЧХД переведено в наружно—внутреннее, у 3 — после первичного наружно—внутреннего ЧЧХД произведено стентирование общего желчного протока; еще у 2 — произведена замена дренажа. Уровень билирубина в сроки от 3 нед до 1,5 мес снизился в среднем до $(67,3 \pm 24,1)$ мкмоль/л, что позволило у 4 пациентов при наличии резектабельных

метастазов выполнить полостные операции на печени, из них у 3 — с предоперационной ХЭПА. Медиана выживаемости составила 8 мес.

В целом, в раннем послеоперационном периоде из 23 пациентов умерли 4 (17,4%), из них 2 — после ЧЧХД. Причина смерти — острая печеночная недостаточность.

Отдаленные результаты изучены у 19 больных в сроки от 4 до 56 мес. У 6 больных в разные сроки (от 3 до 17 мес) после операции возникли новые метастазы в оставшейся паренхиме печени, что потребовало повторного проведения регионарной ХЭПА. У 2 больных диагностированы внепеченочные метастазы в регионарных лимфатических узлах. Умерли в разные сроки после операции (от 21 мес до 4 лет 8 мес) 9 больных. Медиана выживаемости оперированных больных при комбинированном лечении составила 32,3 мес.

Отдаленные результаты внутриартериального лечения в сроки от 4 мес до 3 лет прослежены у 44 пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени. Медиана выживаемости этих больных составила 16,7 мес. Прогрессирование опухолевого процесса в отдаленном периоде в виде увеличения имевшихся метастазов в печени после нескольких курсов ХЭПА у 18 (40,9%) больных обусловлено появлением паразитных и коллатеральных путей перетока к опухоли, что потребовало проведения химиоэмболизации этих артерий, нередко с применением микрокатетерной техники катетеризации.

Появление новых метастазов в печени при наличии старых очагов у 17 (38,6%) больных не считали противопоказанием к продолжению внутриартериального лечения. При прогрессировании опухолевого поражения в пределах одного органа (печени) меняли схему регионарной ХТ, предпочтение отдавали схемам с применением иринотекана и бевацизумаба. Увеличение имеющихся очагов в печени и появле-

ние внепеченочных метастазов у 9 (20,5%) больных было показанием к проведению системной ХТ.

В целом, отдаленные результаты комплексного рентгенохирургического лечения больных по поводу метастазов КРР в печени, включая эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства, изучены у 65 больных.

В течение первого года после комбинированного лечения (в сроки от 3 до 12 мес) умерли 12 (18,5%) больных с нерезектабельными метастазами КРР в печени, из них 7 — госпитализированы с обтурационной желтухой. Более 1 года жили 53 (81,5%) пациента, более 2 лет — 42 (64,6%), более 3 лет — 12 (18,5%), 4 года — 3 (4,6%), из них в настоящее время одна пациентка живет 4 года 5 мес. Медиана выживаемости больных после 1 курса регионарной ХТ и ХЭПА составила 11 мес, после 2 курсов — 18 мес, после 3 курсов — 25 мес. В целом, медиана выживаемости составила 17 мес. В настоящее время живы 32 пациента, сроки наблюдения от 4 до 56 мес.

Таким образом, комбинированное лечение пациентов по поводу метастазов КРР в печени, включающее резекцию печени после предоперационной регионарной ХТ, позволяет достичь высоких показателей выживаемости (медиана 32,3 мес). Проведение нескольких курсов лечения с применением оксалиплатина и иринотекана при ХЭПА у больных при наличии нерезектабельных метастазов повышает эффективность лечения и позволяет выполнить резекцию печени у 9,8% больных при первично нерезектабельном поражении печени. У больных при наличии метастазов КРР в печени, осложненного обтурационной желтухой, выполнение первым этапом наружных чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств в целях устранения билиарной гипертензии позволяет не только провести в последующем системную или регионарную ХТ, но и выполнить (при резектабельности процесса) резекцию печени с метастазами, что обуславливает увеличение продолжительности жизни таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. — М.: Практ. медицина, 2005. — 234 с.
2. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel / B. Nordlinger, E. Van Cutsem, T. Gruenberger [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2009. — Vol. 20, N 6. — P. 985 — 992.
3. Gadaleta C. D. Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors / C. D. Gadaleta, G. Ranieri // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2011. — Vol. 80, N 1. — P. 40 — 53.
4. Обширные резекции печени с предоперационной регионарной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака / К. Г. Мамонтов, А. Г. Котельников, А. А. Пономаренко, С. А. Лазарев // *Анналы хирургии.* — 2012. — № 3. — С. 42 — 48.
5. Nordlinger B. Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial / B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371, N 22. — P. 1007 — 1016.
6. Результаты повторных операций на печени по поводу злокачественных новообразований / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылёв, А. А. Иванов [и др.] // *Хирургия.* — 2012. — № 10. — С. 14 — 20.
7. Palliative treatment of unresectable metastatic colorectal cancer / L. Fornaro, G. Masi, F. Loupakis [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2010. — Vol. 11. — P. 63 — 67.
8. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer / C. Cunningham, Y. Humblet, S. Siena [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 351. — P. 337 — 345.
9. Гранов А. М. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): науч.—практ. издание / А. М. Гранов, М. И. Давыдов. — СПб.: Фолиант, 2013. — 560 с.
10. New guidelines to evaluate the response in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada / P. Therasse, S. G. Arbuck, E. A. Eisenhauer [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 92. — P. 205 — 216.
11. Alberts S. R. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study / S. R. Alberts, W. L. Horvath, W. C. Sternfeld // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 36. — P. 9243 — 9249.
12. Melichar B. Regional administration of irinotecan in combination with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with colorectal cancer liver metastases — a pilot experience // B. Melichar, J. Dvorak, P. Jandik // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48, N 42. — P. 1721 — 1726.
13. Liapi E. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: Is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? / E. Liapi, J. F. Geschwind // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* — 2011. — Vol. 34, N 1. — P. 37 — 49.
14. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в комбинированном лечении больных с метастазами колоректального рака в печени / С. А. Алентьев, И. И. Дзидзава, С. Я. Ивануца [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* — 2013. — Т. 18, № 4. — С. 17 — 26.
15. Ducreux M. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the Gastrointestinal Group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer / M. Ducreux, M. Ychou, A. Laplace // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, N 22. — P. 4881 — 4887.