

Стратегия и тактика комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком

Strategy and tactics of treatment in patients with metastatic colorectal cancer

Цитирование: Moiseenko A.B., Goulyayev A.V., Karachun A.M., Belyaeva A.V., Kornilov A. V. Strategy and tactics of complex treatment of metastatic colorectal cancer patients. *Malignant Tumours* 2015; 2:78-84

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-2-78-84

МОИСЕЕНКО А. Б., ГУЛЯЕВ А. В., КАРАЧУН А. М., БЕЛЯЕВА А. В., КОРНИЛОВ А. В.

Колоректальный рак является одним из наиболее частых онкологических заболеваний в большинстве стран мира. Заболеваемость и смертность от этой патологии в нашей стране продолжают неуклонно расти, что обусловлено, с одной стороны, поздней диагностикой заболевания, с другой стороны – высокой частотой метастазирования. Более чем у половины больных метастатическим колоректальным раком отдаленные метастазы локализуются в печени. Изолированное поражение печени может в течение длительного времени быть единственным проявлением системного течения заболевания, что при своевременной циторедукции дает возможность добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а в ряде случаев – и полного излечения таких больных. Однако до сих пор не существует единой стратегии лечения больных КРР с метастазами в печени в связи с разнородностью контингента больных и трудностями выбора объема лечения. Ведущими мировыми специалистами были предприняты попытки выделить ряд прогностических факторов с целью отбора больных, которым показано интенсивное лечение метастатической формы опухолевого процесса. Общеизвестно, что проведение комбинированного лечения таким пациентам существенно улучшает показатели выживаемости, однако выбор конкретных методов лечения и последовательность их применения до сих пор остается предметом споров среди специалистов. Приведены собственные данные о методах и результатах лечения больных метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, комплексное лечение

Контактная информация:

Моисеенко Андрей Борисович – к.м.н., хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: anmoiseenko@rambler.ru

ANDREY MOISEENKO, ALEKSEY GULYAEV, ALEKSEY KARACHUN, ANNA BELYAEVA, ALEXANDER KORNILOV

Colorectal cancer is one of the most frequently detected malignancies worldwide. Incidence and mortality rates continue to grow steadily that is due, on the one hand, to the late disease diagnostics, and on the other hand – to the high distant metastases rate. More than a half of all metastatic colorectal cancer patients reveal distant liver metastases. The isolated liver lesions can be the only systemic disease manifestation when early cytoreduction allows the achievement of a significant increase in life expectancy, and in some cases – the complete recovery of such patients. However, so far there was no uniform treatment strategy of patients with colorectal cancer with liver metastases due to the heterogeneity of patients and the difficulties of selecting the treatment volume. The world's leading experts have made an attempt to identify a number of prognostic factors for the selection of patients who have been considered suitable for an intensive treatment due to their metastatic disease. It is generally recognized that the conduction of combined treatment in these patients significantly improves survival but the choice of specific treatment and the timing of its application is still a subject of debates among experts. The authors present their own data concerning the methods and the results of metastatic colorectal cancer patients' treatment.

Гуляев Алексей Викторович – д.м.н., профессор, руководитель отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Карачун Алексей Михайлович – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: Dr.A.Karachun@gmail.com

Беляева Анна Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Корнилов Александр Витальевич – к.м.н., хирург-онколог отделения абдоминальной онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург, e-mail: dok_kornilov@mail.ru

Key words: metastatic colorectal cancer, liver metastases, multimodality treatment

Contacts: A. B. Moiseenko, Federal State Budget institution N. N. Petrov scientific research institute, St.Petersburg, e-mail: anmoiseenko@rambler.ru

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний: ежегодно в мире диагностируется более 1 млн. 200 тыс карцином толстой кишки и отмечается около 700 тыс смертей от данной патологии. Так, в США в 2010 году зарегистрировано 142 570 новых случаев КРР, из которых две трети приходится на рак ободочной кишки. В России аналогичный показатель в 2007 г. составлял 54 738, в 2013 году – уже 58 406, что соответствует мировым тенденциям роста заболеваемости КРР. Смертность от КРР в США и России в последние годы также, как и заболеваемость, вышла на 3-е ранговое место (9% и 10,6% соответственно). В Санкт-Петербурге, начиная с 2005 г., смертность от КРР у женщин заняла первое место, обогнав смертность от рака молочной железы, и составила в структуре онкологической смертности в 2007 г. – 19% [2, 3, 4, 7, 14, 17]. Такие показатели обусловлены, с одной стороны, поздней диагностикой заболевания, с другой стороны, высокой частотой метастазирования. Так, в 2013 году среди всех вновь выявленных больных КРР четвертая стадия заболевания установлена у 25,9% заболевших [7], при этом у 30–40% больных отдаленные метастазы выявляются в процессе динамического наблюдения уже после проведенного лечения. Более чем у половины больных метастатическим колоректальным раком отдаленные метастазы локализуются в печени, реже наблюдается поражение легких и карциноматоз брюшины [18]. Изолированное по-

ражение метастазами одного органа является более благоприятным фактором прогноза заболевания, что нашло отражение в VII пересмотре классификации TNM [10]. Изолированное поражение печени или легких может в течение длительного времени быть единственным проявлением системного течения заболевания, что при своевременной циторедукции дает возможность добиться значительного увеличения продолжительности жизни, а примерно в 15% случаев – и полного излечения таких больных [8]. Однако до сих пор не существует единой стратегии лечения больных КРР с метастазами в печени. В первую очередь это обусловлено тем, что больные даже с поражением только печени представляют собой крайне неоднородный контингент больных как по характеру течения заболевания, так и по возможностям его лечения. В связи с этим ведущими мировыми специалистами были предприняты попытки выделить ряд прогностических факторов с целью отбора больных, которым показано интенсивное лечение метастатической формы опухолевого процесса. Проведенные исследования показали, что основными факторами прогноза являются синхронность выявления первичной опухоли и отдаленных метастазов, поражение одной или обеих долей печени, количество и размеры метастазов, наличие внепеченочных очагов, отсутствие опухолевых клеток в краях резекции, а также такие лабораторные показатели, как уровень РЭА, щелочной фосфатазы и альбумина [16]. Рядом авторов были разра-

ботаны шкалы для оценки прогноза заболевания с учетом вышеуказанных показателей [16]. В частности, Schindl и соавт. (2005) оценили ряд прогностических факторов до начала лечения и показали, что независимыми прогностическими факторами являются: степень распространенности первичной опухоли кишки, количество метастазов в печени, а также уровень РЭА, щелочной фосфатазы и альбумина в сыворотке крови. На основании этих данных авторами были выделены группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза, 5-летняя выживаемость в которых составляла 62%, 20% и 0%, соответственно [24]. Некоторые исследователи считают балльную оценку данных факторов недостаточной для прогнозирования исхода заболевания и предлагают использовать номограммы для оценки факторов прогноза [22].

Таким образом, у специалистов появилась возможность оценивать целесообразность проведения интенсивного лечения больным IV стадией КРР, однако ни одна из вышеупомянутых методик оценки прогноза не вошла в широкую практику, в связи с чем проведение метаанализа данных из разных центров весьма затруднено. Кроме того, до сих пор не существует единого мнения о тактике лечения больных метастатическим КРР. Наибольшую сложность представляют собой больные, у которых первичная опухоль и отдаленные метастазы выявляются синхронно. При этом, несмотря на то, что термин «колоректальный рак» объединяет в себе опухоли и ободочной, и прямой кишок, очевидно, что для их лечения применяются разные подходы, что находит отражение в международных и отечественных рекомендациях [5, 20]. Учитывая позднюю выявляемость КРР в нашей стране, зачастую первоначальной необходимостью при лечении метастатического рака толстой кишки является удаление первичной опухоли для профилактики или устранения уже возникших осложнений [1]. При этом частота осложнений при опухолях прямой кишки гораздо меньше, что во многих случаях позволяет в полном объеме проводить неoadъювантную химиолучевую и/или химиотерапию. Кроме того, зачастую затруднена оценка резектабельности отдаленных метастазов в связи с разной трактовкой этого понятия в различных клиниках [18]. Основные условия,

которые необходимо соблюсти при резекции метастазов в печени, это R0-удаление всех очагов в печени и оставление не менее 30% здоровой паренхимы печени (не менее 40% при проведении предоперационной химиотерапии) [18]. Индивидуального подхода требуют случаи с вовлечением крупных сосудов и наличием внепеченочных метастазов.

Установлено, что хирургическое лечение с полной циторедукцией является единственным способом потенциально радикального лечения больных метастатическим КРР. В тоже время результаты отечественных и зарубежных исследований убедительно демонстрируют существенное улучшение общей выживаемости в этой группе больных в случае проведения им периперационной химиотерапии с использованием современных препаратов [6, 21]. До сих пор идут ожесточенные споры относительно места химиотерапии в плане комплексного лечения больных метастатическим КРР. Часть отечественных и зарубежных авторов первым этапом лечения рекомендуют максимально возможную циторедукцию с последующей химиотерапией [1, 19, 23]. Существенным недостатком такого подхода является в большинстве случаев невозможность полной циторедукции и высокая вероятность дальнейшей диссеминации из-за задержки с началом проведения химиотерапии. Проведение неoadъювантной (в случае резектабельных метастазов) и индукционной (в случае потенциально резектабельных) химиотерапии первым этапом обладает рядом преимуществ. При эффективности химиотерапии становится возможным уменьшение опухолевых очагов и уничтожение микрометастазов. Многие исследователи считают характер ответа на предоперационную химиотерапию значимым прогностическим фактором [9, 11, 13]. При этом в случае отсутствия положительного ответа на химиотерапию и прогрессирование процесса можно оценить агрессивность опухолевого процесса и внести изменения в план лечения таких больных. Следует объективно оценить и отрицательные стороны проведения химиотерапии до операции. При этом происходит ухудшение функции гепатоцитов в результате их повреждения и, соответственно, возникает необходимость оставления большей части паренхимы печени при ее резекции. Возрастает частота послеоперационных ослож-

нений, а кроме того возникает сложность при определении границ резекции печени в случае полного клинического регресса метастатических очагов [12, 22]. В последние годы рядом авторов рекомендован интенсивный режим химиотерапии FOLFOXIRI с целью достижения максимально возможного объективного ответа. Однако частота осложнений при этом существенно превышает таковую при традиционных режимах FOLFOX и FOLFIRI, и в публикациях последних лет именно эти схемы рекомендуют для проведения неoadъювантной терапии больным метастатическим КРР, зачастую в сочетании с таргетными препаратами [18].

При множественном билобарном поражении печени оправданной представляется стратегия двухэтапных операций с химиоэмболизацией ветвей воротной вены остающейся доли. При невозможности осуществить химиоэмболизацию следует учитывать, что показатели частоты послеоперационных осложнений и кровопотери достоверно не различаются при выполнении одномоментных и этапных операций [15].

Неоднозначность подходов к лечению больных метастатическим КРР во многом зависит от возможностей клиники и принятых в ней стандартов, что определяет необходимость дальнейшего поиска значимых факторов прогноза и оптимальной модели лечения таких больных.

За период с января 2012 по март 2014 года в хирургическом отделении абдоминальной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова получали лечение 93 больных КРР с метастазами в печени. У 70 больных (75,3%) метастазы в печени были выявлены синхронно с первичной опухолью толстой кишки, у 23 больных (24,7%) были выявлены метакронные метастазы в печени. Средний возраст больных в обеих группах достоверно не отличался. Среди больных с метакронным поражением печени мужчин было достоверно меньше по сравнению с группой больных с синхронными метастазами (43,5% и 64,3%, соответственно, $p < 0,05$). Первичная опухоль была выявлена в ободочной кишке у 50 больных и в прямой кишке – у 43 больных. У больных раком ободочной кишки синхронные метастазы в печени выявлялись значительно чаще, чем метакронные (82,0% и 18,0%, соответственно), тогда как у больных

раком прямой кишки аналогичное соотношение было существенно меньше (67,4% и 32,6%, соответственно) ($p = 0,056$), что свидетельствует о более поздней диагностике опухолей толстой кишки. В группе больных с метакронными метастазами одиночный очаг в печени был выявлен у 5 больных (21,7%), 2–3 очага – у 12 больных (52,2%), множественное поражение выявлено у 6 больных (26,1%). В группе больных с синхронными метастазами одиночный очаг в печени был выявлен у 11 больных (15,7%), 2–3 очага – у 22 больных (31,4%), множественное билобарное поражение печени выявлено у 37 больных (52,9%). Таким образом, выявлена тенденция к более частому обнаружению синхронных метастазов среди больных раком ободочной кишки по сравнению с больными раком прямой кишки. Кроме того, обнаружено, что среди больных КРР с синхронными метастазами в печень множественное поражение встречается достоверно чаще, чем среди больных с метакронными метастазами (52,9% и 26,1%, соответственно, $p < 0,05$).

Предоперационная химиотерапия (3–7 циклов по схеме FOLFOX/FOLFIRI) проведена 8 больным в группе с метакронным поражением печени, объективный ответ получен у трех больных. 16 больным с метакронным поражением печени (69,6%) проведено хирургическое лечение, из них 10 больным выполнена атипичная резекция печени, 6 больным – гемигепатэктомия. Предоперационная химиотерапия проведена 17 больным в группе пациентов с синхронными метастазами в печени, при этом у 9 больных (52,9%) достигнут объективный ответ. Не оперировано вследствие прогрессии заболевания 4 пациента данной группы. Оптимальную циторедукцию после неoadъювантной химиотерапии удалось выполнить семерым из 15 оперированных больных, получавших предоперационную химиотерапию (46,7%). При этом четверым больным (26,7%) выполнена гемигепатэктомия, троим больным (20,0%) – атипичная резекция печени. 53 больным (57,0%) в связи с наличием осложненной кровотоком либо угрозой кишечной непроходимости первичной опухоли толстой кишки и синхронными метастазами в печени первым этапом было проведено хирургическое лечение. При этом оптимальную циторедукцию удалось выполнить лишь у 13 больных (24,5%):

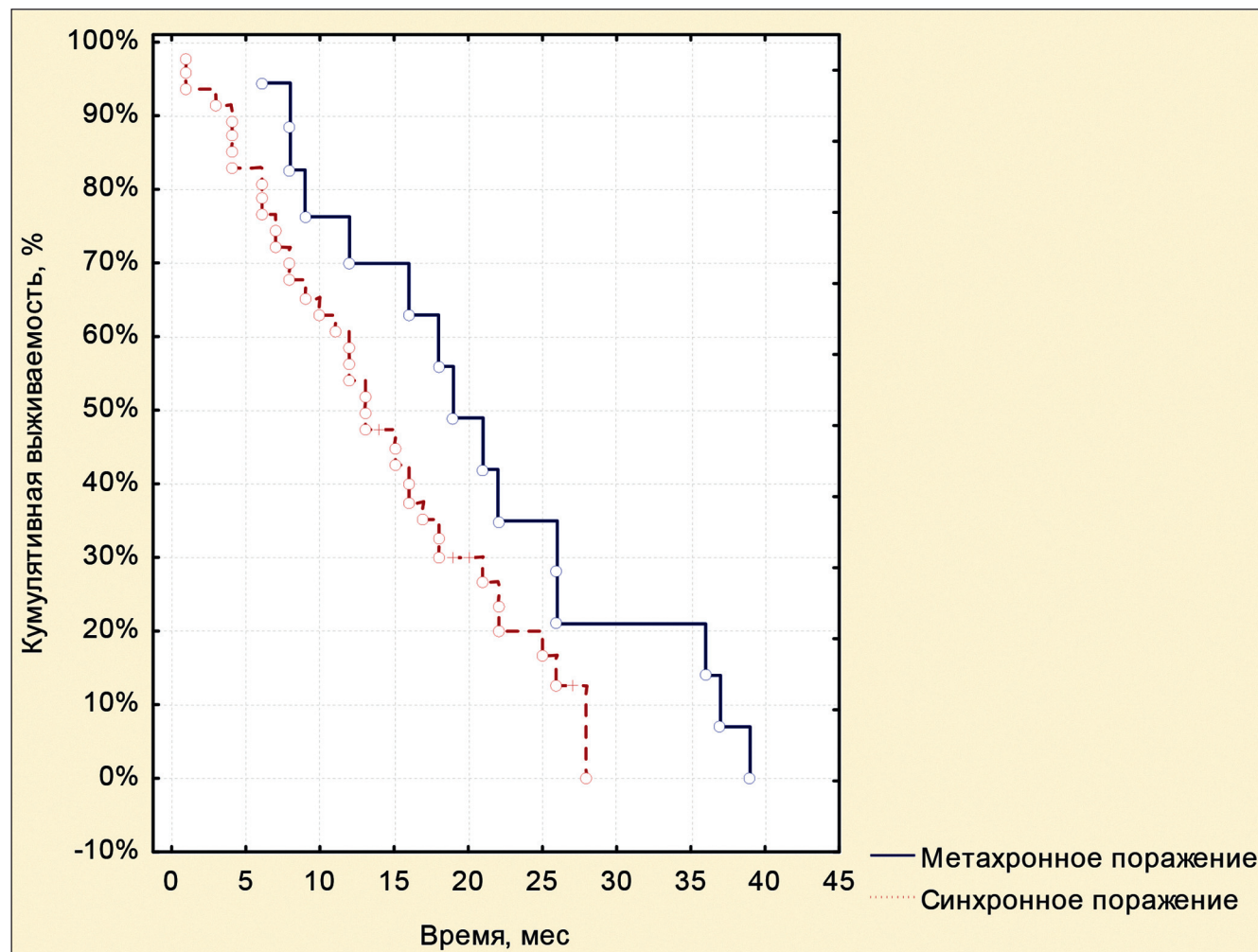


Рис.1. Кумулятивная выживаемость больных с синхронными и метакронными метастазами в печень

сочетанную резекцию кишки и гемигепатэктомии – у двух пациентов (3,8%), атипичную резекцию печени – у 11 (20,7%). Еще у 5 больных (9,4%) операция по удалению первичной опухоли толстой кишки была дополнена РЧА метастазов в печени.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что кумулятивная выживаемость выше у больных с метакронными метастазами в печени, однако достоверность не была достигнута в связи с небольшим числом наблюдений в данной группе ($p=0,06$) (рис.1).

Проведенное исследование показало, что применение неоадьювантной химиотерапии больным колоректальным раком с синхронными метастазами в печень позволяет в 46,7% выполнить оптимальную циторедуктивную операцию, в то время как при выполнении оперативного пособия без предшествующей химиотерапии произвести циторедукцию возможно лишь у четверти больных (24,5%). При выявлении отдаленных метастазов синхронно с первичной опухолью отмечается менее благоприятный прогноз, чем при метакронном их возникновении.

Литература

- Алиев В. А., Барсуков Ю. А., Николаев А. В. и др. Обоснование выполнения циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке – взгляд хирурга. // *Malignant Tumours*, 2012 – Т. 2, № 2 – Стр. 40–45.
- Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). / Ред. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова – М., 2009. – 252 с.
- Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. – СПб., 2007. – 422 с.
- Мерабишвили В. М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге в 2007 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник популяционного ракового регистра. – СПб., 2008. – 256 с.
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов. Ноябрь 2013.
- Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Поляков А. В. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. // *Российский медицинский журнал*, 2009. – Т. 13. – С. 853–862.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 235 с.
- Adam R., Aloia T. A. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? // *J Clin Oncol*, 2009. – Vol. 27. – P. 1343–1345.
- Adam R., Wicherts D. A., De Haas R. J. et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? // *Journal of Clinical Oncology*, 2008. – Vol. 26, No. 10. – P. 1635–1641.
- AJCC Cancer Staging Handbook. Seventh Edition. – 2010. Springer Science+Business Media LLC. – 718 p.
- Allen P. J., Kemeny N., Jarnagin W. et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2003. – Vol. 7, No. 1. – P. 109–115.
- Benoist S., Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. // *Annals of Surgical Oncology*, 2009. – Vol. 16, No. 9. – P. 2385–2390.
- Blazer D. G. III, Kishi Y., Maru D. M. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. // *Journal of Clinical Oncology*, 2008. – Vol. 26, No. 33. – P. 5344–5351.
- Cancer incidence in five continents. Vol. IX. / Ed. by M. P. Curado et al. – IARC. – 2007. – P. 896.
- Chen J., Li Q., Wang C. et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. // *International Journal of Colorectal Disease*, 2011. – Vol. 26, No. 2. – P. 191–199.
- Haddad A. J., Bani Hani M., Pawlik T. M., Cunningham S. C. Colorectal Liver Metastases. // *International Journal of Surgical Oncology*, 2011. – Vol. 2011. – P. 286840.
- Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* – 2010. – V. 60 – № 5. – P. 277–300.
- Khan K., Wale A., Brown G., Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? // *World J Gastroenterol*, 2014. – Vol. 20., I. 35 – P. 12391–12406.
- McCarter, M.D. and Y. Fong. Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 8, I. 1. – P. 38–43.
- National Comprehensive Cancer Network, version 1.2015.
- Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. // *The Lancet*, 2008. – Vol. 371, No. 9617. – P. 1007–1016.
- Reddy S. K., Barbas A. S., Clary B. M. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? // *Annals of Surgical Oncology*, 2009. – Vol. 16, No. 9, pp. 2395–2410.
- Rosen S. A. et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135 (5). – P. 530–535.
- Schindl M., Wigmore S. J., Currie E. J. et al. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. // *Archives of Surgery*, 2005. – Vol. 140, No. 2. – P. 183–189.

References

1. Aliev V.A., Barsukov Yu.A., Nikolaev A.V. et al. Justification of providing operations for cytoruduction for metastatic colorectal cancer – a surgeon's opinion. *Malignant tumors*. 2012. Vol.2. № 2 – p. 40–45.
2. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Malignant tumors in Russia in 2007 (morbidity and mortality)*. Moscow. 2009. p.252.
3. Merabishvili V.M. *Malignant tumors in the world, in Russia and in St.Petersburg*. 2007/ – p/422.
4. Merabishvili V.M. *Oncological service in St/Petersburg in 2007 (morbidity, mortality, survival)*. St.Petersburg. 2008. p.256.
5. *Treatment of malignant tumors Oncologists And Chemotherapeutists Society guideline*. 2013.
6. Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V., Polyakov A.V. *Combined treatment of patients with colorectal cancer with metastatic lesions of the liver*. *Russian medical journal/ 2009/ Vol.13*. p.853–862.
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Current status of oncological service in Russia in 2013*. Moscow. 2014. p.235.
8. Adam R., Aloia T. A. *Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?// J ClinOncol*, 2009.– Vol. 27.– P. 1343–1345.
9. Adam R., Wicherts D. A., De Haas R. J. et al. *Complete pathologic response af ter preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?// Journal of Clinical Oncology*, 2008.– Vol. 26, No. 10.– P. 1635–1641.
10. *AJCC Cancer Staging Handbook*. Seventh Edition.– 2010. SpringerScience+Business Media LLC.– 718 p.
11. Allen P. J., Kemeny N., Jarnagin W. et al. *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.// Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2003.– Vol. 7, No. 1.– P. 109–115.
12. Benoist S., Nordlinger B. *The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases.//Annals of Surgical Oncology*, 2009.– Vol. 16, No. 9.– P. 2385–2390.
13. Blazer D. G. III, Kishi Y., Maru D. M. et al. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point af ter resection of hepatic colorectal metastases.// Journal of Clinical Oncology*, 2008.– Vol. 26, No. 33.– P. 5344–5351.
14. *Cancer incidence in five continents*. V ol. IX./ Ed. by M. P. Curado et al.– IARC.– 2007.– P.896.
15. Chen J., Li Q., Wang C. et al. *Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis.// International Journal of Colorectal Disease*, 2011.– Vol. 26, No. 2 – P. 191–199.
16. Haddad A. J., Bani Hani M., Pawlik T. M., Cunningham S. C. *Colorectal Liver Metastases.// International Journal of Surgical Oncology*, 2011.– Vol.2011.– P.286840.
17. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. *Cancer statistics, 2010*. *CA Cancer J Clin.*– 2010.– V.60 – № 5.– P.277–300.
18. Khan K., Wale A., Brown G., Chau I. *Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone?//World J Gastroenterol*, 2014.– Vol. 20., I.35 – P. 12391–12406.
19. McCarter, M.D. and Y. Fong. *Role for surgical cytoruduction in multimodality treatments for cancer // Ann. Surg. Oncol.*– 2001.– Vol.8, I.1.– P.38–43.
20. *National Comprehensive Cancer Network*, version 1.2015.
21. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial.//The Lancet*, 2008.– Vol. 371, No. 9617.– P. 1007–1016.
22. Reddy S. K., Barbas A. S., Clary B. M. *Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?// Annals of Surgical Oncology*, 2009.– Vol. 16, No. 9, pp. 2395–2410.
23. Rosen S. A. et al. *Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? // Arch. Surg.*– 2000.– Vol.135 (5).– P.530–535.
24. Schindl M., Wigmore S. J., Currie E. J. et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation.//Archives of Surgery*, 2005.– Vol. 140, No. 2.– P. 183–189.