

УДК 636.36-006

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОЧАГОВ В ПЕЧЕНИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ****Гапырова Г.М.***Ошский межобластной центр онкологии, Ош, e-mail: omocoosh@mail.ru*

В работе проанализированы основные исходы по изучению распространенности метастатических очагов в таком паренхиматозном органе, как печень, в зависимости от расположения первичной злокачественной опухоли. Автором изучена характеристика, касающаяся частоты вторичных поражений в печени. Также исследователем проведен клинический разбор проявлений, вызванных метастазами в печень. При этом выявлены специфические и неспецифические симптомы, которые могут сопровождать вторичные поражения печени. Необходимо выделить, что вторичные новообразования в печени наблюдаются и выявляются значительно чаще, чем первичные опухоли, например гепатоцеллюлярный рак или гепатобластома. Ранняя диагностика вторичных опухолей печени практически невозможна и может быть проявлением уже развившейся болезни. Также вторичные опухоли печени могут оказаться случайной находкой, например, при ультразвуковом исследовании при диагностике других патологий. Цель данного исследования заключалась в выявлении распространенности вторичных опухолей печени в зависимости от расположения первичной злокачественной опухоли. В качестве материала исследования были использованы клинические данные 110 больных, у которых были обнаружены вторичные новообразования в печени. Для выяснения причин, откуда возникли первичные опухоли в печени, были проведены определенные диагностические процедуры, такие как ультразвуковое исследование различных органов (брюшной полости, малого таза, мягких тканей, щитовидной железы и др.), рентгенологические исследования полых органов (желудка, кишечника). Обязательным было проведение современных методов диагностики, таких как компьютерная и ядерно-магнитная томография. По показаниям проводилась эндоскопическая диагностика пищевода, желудка и толстого кишечника. Результаты показали, что в трети случаев причиной вторичных поражений печени являлся рак толстой кишки.

Ключевые слова: метастатическое поражение печени, первичные локализации злокачественных опухолей**THE PREVALENCE OF METASTATIC FOCI IN THE LIVER,
DEPENDING ON THE PRIMARY LOCALIZATION OF THE TUMOR****Gapyrova G.M.***Osh Interregional Oncology Center, Osh, e-mail: omocoosh@mail.ru*

The paper analyzes the main outcomes of studying the prevalence of metastatic foci in such a parenchymal organ as the liver, depending on the location of the primary malignant tumor. The author has studied the characteristics concerning the frequency of secondary lesions in the liver. The researcher also conducted a clinical analysis of the manifestations caused by liver metastases. At the same time, specific and non-specific symptoms that may accompany secondary liver damage were identified. It should be emphasized that secondary neoplasms in the liver are observed and detected much more often than primary tumors, for example, hepatocellular cancer or hepatoblastoma. Early diagnosis of secondary liver tumors is almost impossible and may be a manifestation of an already developed disease. Also, secondary liver tumors can be a random find, for example, during ultrasound examination in the diagnosis of other pathologies. The purpose of this study was to identify the prevalence of secondary liver tumors depending on the location of the primary malignant tumor. The clinical data of 110 patients who had secondary neoplasms in the liver were used as the study material. To find out the causes of primary tumors in the liver, certain diagnostic procedures were carried out, such as ultrasound examination of various organs (abdominal cavity, pelvis, soft tissues, thyroid gland, etc.), X-ray examinations of hollow organs (stomach, intestines). It was mandatory to carry out modern diagnostic methods, such as computer and nuclear magnetic tomography. According to the indications, endoscopic diagnostics of the esophagus, stomach and large intestine was performed. The results showed that in a third of cases, the cause of secondary liver lesions was colon cancer.

Keywords: metastatic liver damage, primary localization of malignant tumors

По многочисленным литературным и клиническим данным метастатический рак печени часто встречается в практической медицине, в частности в онкологии. При этом первичные опухоли печени встречаются намного реже, чем вторичные злокачественные печеночные новообразования. По наблюдениям клиницистов вторичный рак печени может демонстрироваться у примерно трети больных с онкологической патологией. Данная патология может определяться при злокачественных новообразованиях желудка, толстой кишки и легких, причем практически у каждого второго

пациента. Несколько реже вторичное поражение печени может наблюдаться при такой распространенной опухоли у женщин, как рак молочной железы. Большинство врачей констатируют, что на ранних стадиях вторичное или метастатическое поражение печени выявить практически невозможно или очень затруднительно, что может быть связано со скрытым течением. Довольно часто сама первичная опухоль также может протекать бессимптомно, что еще больше осложняет процесс диагностики [1].

Печень является распространенным местом метастазирования различных опу-

холей. Во многих случаях резекция печени при метастатическом раке дает единственный шанс на излечение и может быть выполнена со смертностью менее 5% и приемлемой заболеваемостью. Во многих крупных сериях сообщается, что пятилетняя выживаемость после резекции печени при колоректальных метастазах составляет от 25% до 37% [2]. Данные, касающиеся резекции печени при других типах метастатических опухолей, менее ясны. Однако резекция отдельных опухолей, таких как нейроэндокринные и почечно-клеточные, может обеспечить длительное облегчение и/или излечение. До конца не изучены важные прогностические факторы, используемые при отборе пациентов для резекции метастатического заболевания, и не разработаны рекомендации по проведению визуализационных исследований и последующему наблюдению. Клиницисты широко обсуждают роль адьювантной регионарной и системной химиотерапии при резектабельном метастатическом заболевании. Методы удаления неоперабельных метастатических опухолей могут оказаться полезными дополнениями к современным методам лечения [3].

Длительное время считалось, что радикально оперировать метастазы в печени нельзя, так как это не влияет на прогноз основной опухоли. Однако сейчас повсеместно во всем мире подходы к метастазам изменились в сторону более активного или агрессивного подхода. И это также коснулось вторичных поражений печени.

Известно, что вторичные опухоли печени чаще возникают после прогрессирования новообразований, расположенных в брюшной полости или внутренних органах, таких как желудок, толстая кишка или матка с придатками. Это объясняется единством системы кровообращения, которая существует при этих локализациях, где объединяющей является система портальной вены. Тем не менее даже при опухолях в тех органах, у которых нет сообщения с воротной веной, метастазы в печень также могут возникать, примером может служить метастаз рака молочной железы [4].

Существуют злокачественные опухоли, которые несколько реже метастазируют в печень. К ним относятся рак мочевого пузыря, рак глотки, рак полости рта и рак кожи. Иногда вторичные новообразования печени при обследовании с помощью УЗИ трудно отличить от первичного гепатоцеллюлярного рака печени. В большинстве случаев первыми симптомами вторичного поражения печени являются признаки накопления свободной асцитической жидко-

сти в брюшной полости. И, к сожалению, это считается уже запущенным опухолевым процессом. Описаны многочисленные случаи смертельных исходов, связанных именно с осложнением асцита, перитонитом.

В настоящее время в клиническую практику онкологии и гепатологии внедрено множество методов диагностики поражений печени, в том числе лучевые методы исследования. Они позволяют более точно провести исследование, направленное на корректное распознавание локализации, размера или объема новообразований в печени.

Для радикального удаления метастатических очагов в печени необходима хирургическая процедура – резекция в пределах здоровых тканей. Эта процедура является основным или «золотым» стандартом в лечении вторичных поражений печени. По наблюдениям хирургов-онкологов данное лечение можно выполнить чуть более чем у трети больных с вторичными поражениями печени [5].

Выживаемость больных с вторичными поражениями печени без хирургической резекции остается низкой даже в короткие сроки наблюдения (до 2–6 месяцев). При проведении адекватного подхода с помощью радикальной резекции больные могут рассчитывать на более длительные сроки выживания – до 11–21 месяца. Имеются сведения о том, что после такого радикального подхода, который заключается в резекции очагов, пятилетняя выживаемость может достигать 30–35% [6].

Для правильного установления диагноза необходимо в первую очередь руководствоваться анамнезом болезни. Если в анамнезе имеется основная болезнь в виде онкологии, то в этом случае установить характер вторичного поражения печени обычно легче. Если же в анамнезе рака нет, то подход к диагностике должен быть иным. Но в любом случае пациент, подозреваемый на опухолевый процесс в печени, направляется на ультразвуковое исследование, а при возможности и наличии соответствующего диагностического центра – на компьютерную и ядерно-магнитную томографию. Учитывая, что часто вторичные опухоли печени встречаются при колоректальном раке, больные направляются на соответствующие исследования – рентгенографию кишечника, ректороманоскопию и колоноскопию. К сожалению, пожилым пациентам очень трудно выполнить колоноскопию. Далее, при исключении патологии со стороны толстого кишечника, они могут быть направлены на исследование патологии со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудка, пищевода). Необходимо

помнить, что вторичные опухоли могут быть не только в печени, но и в других органах, например в легких, головном мозге, костях позвоночника и других местах [7].

Относительно лечения метастазов в печени имеются работы Y.I. Patyutko и др., которые на большом клиническом материале показали результаты терапии резектабельных метастатических опухолей печени, где первичной локализацией была толстая кишка. Всего было 437 пациентов с метастазами в печень, вызванными раком толстой и прямой кишки. У некоторых пациентов имелись множественные метастазы, у некоторых одиночные или билобарные, а у части больных они были внепеченочными. Большинству пациентов было проведено комбинированное лечение (около 80%). Данная терапия заключалась в послеоперационной химиотерапии, перисистемной лекарственной терапии или регионарной химиотерапии. В данном исследовании все резекции печени были обширными, так как метастазы были не единичными и в большинстве своем множественными. Также необходимо указать, что частота осложнений была высокой и составила около 60%. Смертельные осложнения составили 4%. Некоторым пациентам в качестве таргетной терапии назначался бевацизумаб. Комбинированная терапия с неoadъювантной химиотерапией и резекцией печени и удалением метастатических очагов способствовала 26%-ной выживаемости в течение пяти лет. Эти результаты были статистически достоверно выше, чем при проведении только медикаментозного лечения, где показатель выживаемости был равен 17%. Авторы резюмировали, что комбинированная терапия с использованием радикального хирургического подхода весьма оправдана и показана при вторичных поражениях печени, вызванных колоректальным раком [8].

Об эффективности предоперационной химиотерапии у больных с метастатическими опухолями свидетельствуют работы N. Lubezky и др., 2013, K. Dede и др., 2013, Y.J. Chun и др. 2020. В этих исследованиях изучается роль и эффективность не только стандартной химиотерапии в неoadъювантном или адъювантном режиме, но таргетной терапии, например с бевацизумабом [9–11].

Так называемый подход «сначала печень» был впервые предложен в 2006 г. для обеспечения резектабельности пациентов с колоректальным раком IV стадии и завершения терапевтического плана. С тех пор некоторые группы использовали этот новый революционный подход, сообщая о многообещающих результатах. Для пациентов с метастазами были предложены другие

альтернативные стратегии. Авторы проанализировали литературу, взвешивая плюсы и минусы каждой стратегии, предложенной для лечения этих запущенных стадий опухоли. Терапевтические варианты анализируются в свете онкологических проблем и фактических данных. Также приводятся проблемы, вопросы и перспективы. Даже если подход «сначала печень» кажется многообещающей стратегией, идеальную диагностико-терапевтическую схему лечения метастатического колоректального рака все еще трудно стандартизировать. Большая неоднородность этой популяции пациентов является одной из главных проблем. Философия «индивидуального подхода» необходима для калибровки в мультидисциплинарных условиях индивидуального выбора терапевтических вариантов [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей диагностики метастатического поражения печени и его клинических проявлений.

Материалы и методы исследования

В условиях Южного региона Кыргызстана, в Ошском межобластном центре онкологии были проанализированы 110 историй болезни пациентов с метастазами в печень. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении паллиативной терапии и получали тот или иной вид лечения (химиотерапию, симптоматическую терапию). Диагноз вторичного поражения печени был установлен в основном с помощью неинвазивных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ и МРТ. С учетом локализации первичной опухоли проводились дополнительные методы исследования, такие как исследование молочных желез, рентгенологическое исследование грудной клетки и брюшной полости, а также инструментальные исследования в виде эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, ректороманоскопии. Научный анализ охватывал период наблюдения с 2017 по 2021 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Желудочно-кишечные опухоли являются основными источниками метастазов в печень. Затем опухоли молочных желез, легких и поджелудочной железы. Симптомы метастатического поражения печени в основном неспецифичные, которые могут наблюдаться при других заболеваниях, в том числе неонкологических. Неспецифичные симптомы при метастазах в печени проявлялись снижением веса или похуданием в течение определенного времени, например в течение 3–6 месяцев. У некоторых

пациентов первоначально мог появиться дискомфорт в области живота или в правом подреберном пространстве. Необходимо отметить, что эти же первоначальные проявления клиники заболевания могли быть следствием развития первичной опухоли в печени.

В некоторых случаях у больных первым признаком метастазов в печени были диспепсические жалобы (тошнота или рвота) и метеоризм (12%). Среди жалоб некоторые пациенты выделяли повышенную потливость (15%) и повышение температуры тела (8%). Диагноз мы устанавливали в большинстве случаев с помощью УЗИ. При неясных случаях в диагностические методы добавляли компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию.

Магнитно-резонансная томография была выполнена у 67 больных с вторичными поражениями печени. Данный метод показал высокую точность локализации и взаиморасположения метастазов. Эти корректные данные были необходимы хирургам-онкологам для изучения возможности проведения планируемых резекций органа.

При обследовании у постели больного врачами обнаруживалась увеличенная печень. Пораженный орган обычно имел плотные и бугристые края. В некоторых случаях пальпация органа была болезненной. Также при запущенной болезни нами были выявлены большие, иногда огромные размеры печени (33%). При этом легко пальпировались узелки.

Аускультативно также можно было выявить определенные симптомы, такие как шум трения плевры и болезненность при глубоком вдохе или выдохе (в 21% случаев).

Характерные для метастатического поражения печени шум над печенью при аускультации и боль по типу плеврита с шумом трения определялись нечасто (21%). Селезенка в большинстве случаев не была увеличена, особенно на ранних сроках. Однако в более поздние сроки спленомегалия была частым явлением. В 34% случаев у пациентов был выявлен асцит, как пальпатор-

но, так и по данным УЗИ. У большинства больных с метастазами в печени определялась желтушность кожи (в 55% случаев). Желтуха обычно проявлялась в случаях, когда наблюдались явления обструкции желчного протока опухолью.

На терминальных стадиях желтуха нарастает очень сильно, и это может явиться предвестником приближающейся смерти. Другим предвестником скорой смерти являлась печеночная энцефалопатия, когда летальный исход мог наступить в считанные дни.

При лабораторном исследовании крови, в частности печеночных тестов, были повышены показатели щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и иногда лактатдегидрогеназы. Уровень содержания аминотрансфераз также был повышен у большинства больных с метастазами в печени.

Гистологическое подтверждение метастазов в печени обычно мы не проводили, так как информация была подтверждена другими методами визуализации.

Возрастное распределение пациентов по группам было следующим. В самой младшей возрастной группе, до 30 лет, пациентов было всего двое. От 30 до 39 лет было 9 больных. В относительно среднем возрасте (40–49 лет) было 10 больных. В старшей возрастной группе или от 50 до 59 лет пациентов было несколько больше (20). Больше всего больных с вторичными поражениями печени было в группе 60–69 лет – 40 или почти 40%. В самой старшей возрастной группе было также немалое количество больных (29 случаев) (табл. 1).

У лиц женского пола метастатические поражения печени наблюдались в 52 случаях, из них в молодом возрасте, 0–29 лет, больных с вторичными поражениями печени было всего 2. В относительно молодом возрасте, 30–39 лет, было зарегистрировано также 2 случая. В относительно средней возрастной группе, 40–49 лет, было выявлено 8 пациенток. Несколько больше пациенток было в следующей возрастной группе, 50–59 лет. В этой подгруппе было выявлено десять пациенток с вторичным поражением печени.

Таблица 1

Распределение больных с метастатическими опухолями печени по возрасту

Возраст больных	0–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70 лет и старше	всего	%
Женщины	2	2	8	10	17	19	52	47,3
Мужчины	0	7	2	10	23	10	58	52,7
Всего	2	9	10	20	40	29	110	100

Для злокачественных опухолей в целом, в том числе и для опухолей печени, характерна высокая частота их распространения в старших возрастных группах. Так в группе 60–69 лет было зарегистрировано наибольшее количество больных женского пола – 17 женщин, что составило почти половину от всех зарегистрированных пациентов.

В старшем возрасте, в возрастной группе 70 лет и старше, было отмечено 19 пациентов с метастатическим раком печени.

Среди мужчин структура в отношении возрастной заболеваемости была несколько иной. У лиц ($n = 58$) данного пола больше всего пациентов было в возрастной группе 60–69 лет, где было зарегистрировано 23 пациента. Затем по частоте были отмечены две возрастные группы, где было по 10 пациентов. Это были возрастные группы больных 50–59 лет и 70 лет и старше. В самой младшей возрастной группе больных не было. Соотношение по половому признаку показало, что мужчины несколько преобладали. Но это преобладание было незначительным (1,1 к 1,0).

По нашим наблюдениям, в отличие от литературных источников, где основным источником метастазов в печень был колоректальный рак, в этой серии преобладал рак желудка. Это легко объяснимо, так как в Кыргызстане рак желудка находится на первом месте в структуре онкологической заболеваемости. На рак желудка пришлось треть всех больных (36, или 32,7%). На втором месте по источникам первичной опухоли находился рак толстой кишки – 19, или 17,2% случаев. На третьем месте находился рак молочной железы, который был в качестве источника метастазирования у 9 пациенток, или в 8,2% случаев. На четвертом месте находился рак прямой кишки (5, или 8,2% случаев). Если объединить рак толстой и рак прямой кишки, то на колоректальный рак приходилось 24 больных, что все равно оказалось меньше, чем больных с раком желудка. По четыре случая метастазов в печень приходилось на рак поджелудочной железы и лимфомы. По два случая пришлось на рак легкого и рак простаты. Остальные локализации (носоглотка, миелома, надпочечник, щитовидная железа и носоглотка) пришлось по одному случаю наблюдения. Относительно большую группу составили пациенты с невыясненным первичным очагом (почти каждый пятый, или 21,8% случаев) – табл. 2.

Важно было знать, какая доля печени, правая или левая, чаще поражаются метастазами. По нашим результатам исследования было выявлено, что правая доля органа

поражается значительно чаще, чем левая – 97 (88,2%) и 13 (11,8%) случаев соответственно. То есть правая доля печени поражалась в 8 раз чаще, чем левая.

Таблица 2

Частота метастазирования в печень злокачественных новообразований различной локализации

Локализация первичной опухоли	Всего больных	%
Рак желудка	36	32,7
Рак толстого кишечника	19	17,2
Рак молочной железы	9	8,2
Рак прямой кишки	5	4,5
Рак поджелудочной железы	4	3,6
Рак лимфоидной ткани	4	3,6
Рак предстательной железы	2	1,8
Рак легкого	2	1,8
Рак носоглотки	1	0,9
Миеломная болезнь	1	0,9
Рак надпочечника	1	0,9
Рак щитовидной железы	1	0,9
Рак носоглотки	1	0,9
Метастазы в печень без первичного очага поражения	24	21,8
Всего	110	100,0

Распределение пациентов с метастазами в печень в зависимости от локализации и стадии опухолевого процесса показано в табл. 3. Наибольшее число метастазов было обнаружено при четвертой стадии опухолевого процесса. При этом правая доля была поражена в 60%, а левая в 5,4% случаев. При третьей стадии опухоли правая доля поражалась в 17,3%, а левая – в 3,6% случаев. Первая и вторая стадии опухолевого процесса реже метастазировали в соответствующие доли печени (около 5% в правую и около 2% в левую долю).

Таблица 3

Частота метастазов в зависимости от локализации поражения

Стадии	Число выявленных метастазов	
	правая доля	левая доля
I	5 (4,5%)	1 (0,9%)
II	7 (6,4%)	2 (1,8%)
III	19 (17,3%)	4 (3,6%)
IV	66 (60,0%)	6 (5,4%)

Наши результаты демонстрировали, что примерно в 20% случаев диагноз вторичного поражения печени был установлен корректно при магнитно-резонансной томографии. Эти пациенты жаловались на болевой синдром, который заключался в болях в правом подреберье. Поэтому оправдано применение МРТ при болях в правом подреберье.

Некоторыми клиницистами рекомендуется определение индекса метастазирования, который позволяет выявить или заподозрить первичную локализацию опухоли. Результаты наших исследований показали, что имеется довольно большой процент не выявленных первичных очагов опухоли, что затрудняет проведение полноценного и адекватного лечения.

Выводы

Злокачественное поражение желудка явилось наиболее частым источником метастазирования в печень, что составило 32,7% случаев. Вторым по месту источником метастазирования явился колоректальный рак, который составил 21,7% случаев. Рак молочной железы с показателем 8,2% замыкал третью строчку в списке источников метастазирования.

По локализации метастазов в органе наиболее часто поражалась правая доля печени – в 88,2% случаев, что было в 8 раз чаще, чем поражение левой доли.

Имеется вполне выполнимый алгоритм необходимых исследований для выявления вторичного поражения печени, который включает общеклинические методы исследования (анализы крови, печеночные тесты, ультразвуковое исследование, КТ или МРТ, а также определение некоторых опухолевых маркеров, в зависимости от локализации первичной опухоли).

Список литературы

1. Александров В.Б., Сухов Б.С., Александров К.Р., Разбирин В.Н., Сологубов В.В., Власова Н.П., Гаджиев Г.И., Виноградов Ю.А., Корнев Л.В. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень: материалы V Российской онкологической конференции / Московский городской центр колопроктологии, кафедра колопроктологии ММСУ, ГКБ № 24, Москва 2000 год. [Электронный ресурс].

URL: <https://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/40.php> (дата обращения: 16.11.2022).

2. Трандофилов М.М., Жевелюк А.Г., Рудакова М.Н., Рябов К.Ю., Попов А.Ю., Ситников А.В., Прохоров А.В., Костырев А.В., Сизова А.Н. Анализ результатов лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени: материалы XXI Российского онкологического конгресса. 2017. Спецвыпуск. Т. 7 (3). С. 144.

3. Праздников Э.Н., Жевелюк А.Г., Трандофилов М.М., Рудакова М.Н., Рябов К.Ю., Попов А.Ю., Ситников А.В., Прохоров А.В., Костырев С.В., Зинатулин Д.Р., Сизова А.Н., Светашов В.С., Крючко П.В. Локальные методы деструкции в хирургическом компоненте лечения первичных и метастатических раков печени: материалы Всероссийского научно-практического симпозиума «Современные технологии в хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны». 2017. С. 9.

4. Черкасов М.Ф., Грошили В.С., Помазков А.А., Дмитриев А.В. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов при колоректальном раке // Фундаментальные исследования. 2015. № 1 (Ч. 7). С. 1491–1499.

5. Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Под ред. М.И. Давыдова. М.: Практическая медицина, 2007. С. 192.

6. Бондар Г.В. Возможности электротермической резекции печени по поводу метастазов колоректального рака // Клиническая онкология. 2011. Т. 4. № 4. С. 26–28.

7. Grundmann R.T. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases – worklow. Zentralblatt fur Chirurgie. 2008. Vol. 133. P. 267–284.

8. Patyutko Y.I., Kotelnikov A.G., Mamontov K.G., Podluzhny D.V., Ponomarenko A.A. Hemihepatectomy For Resectable Hepatic Metastasis From Colorectal Cancer With Poor Prognosis. Voprosy Onkology. 2015. Vol. 61 (3). P. 439–447.

9. Lubezky N., Winograd E., Papoulas M., Lahat G., Shacham-Shmueli E., Geva R., Nakache R., Klausner J., Ben-Haim M. Perioperative complications after neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab for colorectal liver metastases. Journal Gastrointestinal Surgery. 2013. Vol. 17 (3). P. 527–32. DOI: 10.1007/s11605-012-2108-y.

10. Dede K., Láng I., Pörnczi B., Mester G., Fekete A., Kőszegi G., Mersich T., Besznyák I., Bursics A. Preoperative chemotherapy in the surgical treatment of colorectal liver metastases. Magyar sebészet. 2013. Vol. 66 (6). P. 325–330. DOI: 10.1556/MaSeb.66.2013.6.4.

11. Chun Y.J., Kim S.G., Lee K.W., Cho S.H., Kim T.W., Baek J.Y., Park Y.S., Hong S., Chu C.W., Beom S.H., Jung M., Shin S.J., Ahn J.B. A Randomized Phase II Study of Perioperative Chemotherapy Plus Bevacizumab Versus Postoperative Chemotherapy Plus Bevacizumab in Patients With Upfront Resectable Hepatic Colorectal Metastases. Clinical Colorectal Cancer. 2020. Vol. 19 (3). P. e140–e150. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.03.004.

12. Donati M., Stavrou G.A., Stang A., Basile F., Oldhafer K.J. 'Liver-first' approach for metastatic colorectal cancer. Future Oncology. 2015. Vol. 11 (8). P. 1233–1243. DOI: 10.2217/fon.14.316.