

УДК 615.89

Лечение метастазов печени колоректального рака (обзор литературы)

М.А. Саакян
МВЦ *АртМед*, кафедра хирургических болезней N2

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, гепатэктомия, комбинированное лечение, прогноз

Կոլոռեկտալ քաղցկեղի լյարդային մետասթազների բուժումը (գրականության տեսություն)

Մ.Ա. Սահակյան

Հոդվածում քննարկվում են կոլոռեկտալ քաղցկեղի լյարդային մետասթազների բուժման արդի մոտեցումները: Կոլոռեկտալ քաղցկեղով հիվանդների 50-60%-ի մոտ լյարդային մետասթազները առկա են առաջնային ուռուցքի հայտնաբերման պահին և բացասական են ազդում բուժման արդյունքների վրա: Նրանց բուժման համար ներկայումս լայնորեն կիրառվում են լյարդի մասնահատումներ՝ հաճախ համակցված քիմիոթերապիայի տարբեր եղանակների հետ: Սակայն արդյունքները մնում են ոչ բավարար հիվանդության կրկնությունների բարձր տոկոսի հետևանքով: Վիճակի կարգավորման համար կարևորվում է վիրահատական ցուցումների և պրոգնոստիկ գործոնների դերի հստակեցումը:

Печень наиболее характерная локализация для метастазов колоректального рака (КРР), четвертого по частоте онкологического заболевания [3,30,35]. Они встречаются у 50-60% больных и часто как рецидив КРР после его резекции [33,49,51]. При стадировании опухолевого процесса печеночные метастазы выявляются только у 25% больных, тогда как к моменту лечения имеются у 60%. Поэтому течение болезни и прогноз при КРР скорее диктуют печеночные метастазы, чем первичная опухоль [3,19,53]. В последние годы, в связи с улучшением ранней диагностики патологии, расширением объемов удаляемых тканей и широким применением химиотерапии отмечается некоторое снижение их частоты [35,37].

Treatment of liver metastases from colorectal cancer (review of literature)

M.A. Sahakyan

In this article modern treatment strategies for the management of liver metastases from colorectal cancer are discussed. By the moment of detecting colorectal cancer approximately 50-60% of patients have liver metastases resulting in a poor outcomes prognosis. Hepatic resection often combined with different methods of chemotherapy is widely used now for treatment of liver metastases from colorectal cancer. However, the results are not satisfying, with high percent of recurrences. It is important to specify the indications for hepatic resection and the role of prognostic factors for further treatment of liver metastases from colorectal cancer.

Длительное время печеночные метастазы КРР, кроме редких случаев изолированных и хирургически полностью удаленных узлов, считались неизлечимыми, так как неудовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты ограничивали их применение в онкологической клинике. Однако в сообщениях последних лет отмечается определенный положительный сдвиг в хирургическом лечении данной проблемы. При этом имеет место значительный разброс в показателях послеоперационных осложнений (от 6.8 до 35%) с повышением их уровня у возрастных больных. Они часто связаны с интраоперационной кровопотерей и почти у трети больных (27.6%) их коррекция требует значительной трансфузии крови [42,43]. В то же время показатели

летальных исходов снизились, составив 0-3,6% [11,33]. Этот прогресс многие связывают с ранним выявлением метастазов, как следствие интенсивного прослеживания больных после хирургии КРР, и повышением их резектабельности [12,15].

Показатель радикальных гепатэктомий в последние годы с 10-20% достиг 75-85%, в связи с чем 5-летняя выживаемость увеличилась с 21-30 до 50% [8,18,38, 42,54]. Хотя уровень рецидивов при этом остается высоким, составляя до 65% в течение первых 5 лет [35]. Однако в ряде работ не подтверждается положительное влияние повышения резектабельности метастазов печени на 5- и 10-летнюю выживаемость больных, которая остается на уровне 30 и 18% соответственно [4,14,25].

Увеличение частоты гепатэктомий стало возможным также, вследствие пересмотра критериев оценки резектабельности печеночных метастазов КРР. Если раньше они проводились только при отсутствии других отдаленных метастазов КРР [30,55], то сейчас это не является обязательным условием. Имеются сообщения об удовлетворительной выживаемости больных после резекции синхронных печеночных и внепеченочных метастазов. Отмечается улучшение выживаемости при удалении ограниченных перитонеальных карциноматозов. В свою очередь, внепеченочная первичная или специфичная для печени рецидивирующая болезнь также не считаются абсолютными противопоказаниями к хирургии печеночных метастазов. Этот прорыв авторы связывают с использованием ряда технических инноваций, разработкой методик эмболизации портальной вены и поэтапной резекции печени [6,23,51].

Многие вопросы хирургии метастазов печени при КРР в литературе активно дискутируются. Так, неоднозначно отношение к диссекциям печеночных, чревных и/или парааортальных лимфатических узлов. Сторонники подчеркивают ее важность для выявления больных с высоким риском рецидивирования процесса [18,29,34]. Противники считают не-

оправданными рутинные лимфаденэктомии при куративных гепатэктомиях (R0), рекомендуя проверить их у относительно молодых больных с пораженными узлами, если получен ответ на неоадьювантную химиотерапию [22,31,44]. Хотя по данным Adam R et al (2008) такая тактика даже при значительном ответе на химиотерапию не улучшает результаты лечения, если поражены чревные и/или парааортальные лимфатические узлы.

Ряд специалистов куративную гепатэктомию считают основным методом лечения печеночных метастазов КРР, тогда как системной химиотерапии придают лишь ограниченное значение [4,9]. Однако, во многих источниках указывается, что агрессивный мультидисциплинарный подход к этой проблеме у трети больных приводит к удовлетворительным результатам, в виде излечения или длительной ремиссии. В настоящее время при лечении запущенного КРР с синхронными печеночными метастазами более эффективным считается комбинирование хирургии с неоадьювантной химиотерапией, вместо традиционной одномоментной резекции толстой кишки и печени [10,36,41].

Для корректного сочетания химиотерапии и хирургии предлагается использовать понятие **показатель клинического риска** (ПКР), основанного на оценке первичной опухоли, регионарных лимфоузлов, продолжительности безрецидивного периода, количества метастазов в печени, уровня предоперационного канцер-эмбрионального антигена (КЭА) и размера наибольших метастазов. При ПКР без негативных показателей или наличии одного (0-1) рекомендуется резекция печени; при ПКР 2-3 – резекция дополняется химиотерапией и при ПКР 4-5 – резекция целесообразна только при наличии ответа метастазов на химиотерапию [21].

Неоадьювантная химиотерапия считается эффективным методом лечения больных метастазами КРР в печень. Она повышает резектабельность и снижает частоту рецидивов, без увеличения риска осложнений или

летальных исходов. Показатели положительных ответов могут составить до 50%, позволяя проводить гепатэктомии у 10-15% больных с первоначально нерезектабельным процессом [7,14,50]. У более молодых больных удовлетворительные результаты отмечаются чаще, тогда как у пожилых, число которых среди больных быстро растет, исходы менее благоприятные [5,46]. Химиотерапия используется также после операции (адьювантная), однако для профилактики рецидивов болезни она считается менее эффективной [49].

На практике применяются также различные методы региональной терапии: чрезпеченочная артериальная инфузионная химиотерапия; изолированная печеночная перфузия; радиочастотная абляция; интерстициальная лазерная термотерапия и печеночная криохирургия. Они чаще используются у больных не пригодных для куративной гепатэктомии. Отношение к их возможностям в литературе неоднозначное. В частности, большинство авторов методики региональной химиотерапии печени считают реально эффективными, из-за возможности достижения высокой концентрации химиопрепаратов в области поражения, при минимальном их влиянии на организм в целом [27,37,49]. Методики хотя и снижают размеры печеночных метастазов, однако не улучшают прогноза у больных [2,56]. Поэтому для достижения благоприятных и устойчивых результатов лечения необходимо их комбинирование с хирургией и системной химиотерапией [24,28,40,55].

В целом, прогноз у больных КРР с метастазами в печень неблагоприятный, поэтому активно ведется поиск факторов, определяющих течение заболевания. Независимыми прогностическими факторами считаются количество метастазов в печени (>3), вовлеченность в процесс лимфоузлов, дифференцировка первичной опухоли, наличие внепеченочного поражения, диаметр опухоли ($>$ или $=5$ см), уровень КЭА (>60 нг/мл) и состояние краев резекции. Больные с неблагоприятными послеоперационными прогностическими кри-

териями имеют ожидаемую среднюю выживаемость 0,7 лет и 5-летнюю выживаемость до 2% [47]. В другом исследовании подчеркивается значение длительности безрецидивного периода (<12 месяцев), уровня дооперационного КЭА ($>$ или $=10$ нг/мл), количества метастазов в печени (четыре или более) [48]. При отсутствии негативных факторов 5-летняя выживаемость у больных составляет 75.0%, при одном она снижается до 53.6%, при двух – до 23.0% и при трех – до 0%, как и у больных с некурабельным процессом. Более того, ни один больной с 3 и более негативными факторами не переживает двухгодичный срок [21,32]. Прогностическое значение придается также ПКТ, и если при отсутствии негативных факторов или при одном 5-летняя выживаемость составляет 72.7%, то при 2-3 – 21% и при 4-5 – 4,6%. В ряде работ определенное значение придается нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению, его высокий уровень повышает риск развития рецидивов и уровень летальных исходов после гепатэктомии. В свою очередь, послеоперационный сепсис – независимый прогностический фактор общей и безрецидивной выживаемости больных [11,16].

Для профилактики рецидивов после куративных резекций подчеркивается важность обеспечения достаточно широкого хирургического края и его размер менее 5 мм связывают с высоким риском и ухудшением выживаемости [12,13,20,43]. Значительно снижают выживаемость также метастазы в региональные лимфоузлы печени. Если при их отсутствии после радикальных гепатэктомий 3- и 5-летняя выживаемость составляет 56 и 43% соответственно, то при вовлечении узлов в процесс они снижаются до 27 и 5% соответственно [26,29]. Хотя, по мнению Oussoultzoglou E et al. (2009), обширные лимфаденэктомии могут нивелировать значение метастатического поражения узлов общей печеночной артерии и чревного ствола на выживаемость больных.

Прогностическое значение ряда других факторов также остается спорной темой в литературе. В частности, неоднозначно отношение к влиянию на прогноз степени поражения печени. По некоторым данным, у больных с местно-распространенным первичным процессом и с 3 и более метастатическими узлами в печени независимо от метода лечения выживаемость низкая [52]. Gao JD et al. (2005) прогностическую ценность местного распространения первичной опухоли и количество метастазов в печени считают сомнительным и подчеркивают значение длительности безрецидивного периода и размеров узлов в печени (> 5 см и $<$ или $= 5$ см). В свою очередь Namady ZZ et al. (2006) не поддерживают идею дифференцированного подхода к методам лечения в зависимости от размеров метастатических узлов. Оспаривается также прогностическая ценность КЭА, как предиктора рецидивов и маркера, определяющего необходимость применения адъювантной химиотерапии [15,39,45].

Проведенный обзор по проблеме лечения метастазов КРР в печени показывает возможность хирургического лечения этого контингента больных, с удовлетворительными результатами выживаемости. Однако многие вопросы хирургической тактики и комбинированного лечения остаются недостаточно изученными. Неоднозначно отношение к прогностическому значению ряда факторов. Наконец, остается нерешенной проблема предотвращения рецидивов после резекции печени.

Литература

- Adam R., de Haas R.J., Wicherts D.A., Aloia T.A., Delvart V., Azoulay D., Bismuth H., Castaing D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol.*, 2008 Aug 1;26(22):3672-80.
- Bartlett D.L., Libutti S.K., Figg W.D., Fraker D.L., Alexander H.R. Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Surgery*, 2001 Feb;129(2):176-87.
- Berg D.T., Lilienfeld C. Therapeutic options for treating advanced colorectal cancer. *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2000 Sep-Oct;4(5):209-16.
- Bismuth H., Adam R., Vibert E. Chemotherapy of liver metastasis from colorectal cancer. *Bull Acad. Natl. Med.*, 2007 Nov;191(8):1647-60; discussion 1660.
- Bruce C., Kuhne C.H., Audisio R.A. Treatment of advanced colorectal cancer in the elderly. *Eur J Surg. Oncol.*, 2007 Dec;33 Suppl 2:S84-7.
- Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W., Dematteo R., Fong Y., Gonen M., Blumgart L., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009 Aug;16(8):2138-46.
- Chun Y.S., Laurent A., Maru D., Vauthey J.N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.*, 2009 Mar;10(3):278-86.
- Cromheecke M., de Jong K.P., Hoekstra H.J. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1999 Oct;25(5):451-63.
- Eyol E., Boleij A., Taylor R.R., Lewis A.L., Berger M.R. Chemoembolisation of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. *Clin. Exp. Metastasis*, 2008;25(3):273-82.
- Fahy B.N., Jarnagin W.R. Evolving techniques in the treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, microwave coagulation, hepatic arterial chemotherapy, indications and contraindications for resection, role of transplantation, and timing of chemotherapy. *Surg. Clin. North. Am.*, 2006 Aug;86(4):1005-22.
- Farid S.G., Aldouri A., Morris-Stiff G., Khan A.Z., Toogood G.J., Lodge J.P., Prasad K.R. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann. Surg.* 2010 Jan;251(1):91-100.
- Fiorentini G., Poddie D.B., Cantore M., Giovanis P., Guadagni S., De Giorgi U., Cariello A., Dazzi C., Turci D. Locoregional therapy for liver metastases from colorectal cancer: the possibilities of intraarterial chemotherapy, and

- new hepatic-directed modalities. *Hepato-gastroenterology*. 2001 Mar-Apr;48(38):305-12.
13. Fuks D., Cook M.C., Brühant O., Henegar A., Dumont F., Chatelain D., Yzet T., Mulieri G., Joly J.P., Nguyen-Khac E., Dupas J.L., Mauvais F., Verhaeghe P., Regimbeau J.M. Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: factors associated with the failure of curative schedule. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2008 Apr;32(4):390-400.
 14. Fusai G., Davidson B.R. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig. Surg*. 2003;20(6):481-96.
 15. Gao J.D., Shao Y.F., Wang X., Zhong Y.X., Chen Z.C. Surgical treatment for liver metastasis of colorectal cancer: a report of 59 cases. *Ai. Zheng.*, 2005 Jun;24(6):704-6.
 16. Halazun K.J., Aldoori A., Malik H.Z., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2008 Jan;34(1):55-60.
 17. Hamady Z.Z., Malik H.Z., Finch R., Adair R., Al-Mukhtar A., Prasad K.R., Toogood G.J., Lodge J.P. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1493-9.
 18. Hartmann J.T., Kanz L. Therapy for advanced colorectal carcinoma-new developments and standards. *Praxis (Bern 1994)*. 2005 Dec 7;94(49):1949-55.
 19. Hidalgo O.F., Gil A.C., Campbell W., Hidalgo V., Santos M., Henriquez I., Martín S., Sureda M., Antyñ L.M. Intra-arterial chemotherapy, using the hepatic artery, in metastases of colorectal carcinoma. *Rev. Med. Univ. Navarra.*, 1987 Jul-Sep;31(3):169-76.
 20. Iizasa T., Suzuki M., Yoshida S., Motohashi S., Yasufuku K., Iyoda A., Shibuya K., Hiroshima K., Nakatani Y., Fujisawa T. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac. Surg.*, 2006 Jul;82(1):254-60.
 21. Ivanecz A., Potrc S., Horvat M., Jagric T., Gadzijev E. The validity of clinical risk score for patients undergoing liver resection for colorectal metastases. *Hepatogastroenterology*, 2009 Sep-Oct;56(94-95):1452-8.
 22. Iwasaki A., Shirakusa T., Yamashita Y., Noritomi T., Maekawa T., Hamada T. Characteristic differences between patients who have undergone surgical treatment for lung metastasis or hepatic metastasis from colorectal cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Dec;53(6):358-64.
 23. Izzo F., Piccirillo M., Palaia R., Albino V., Di Giacomo R., Mastro A.A. Management of colorectal liver metastases in patients with peritoneal carcinomatosis. *J. Surg. Oncol*. 2009 Sep 15;100(4):345-7.
 24. Joosten J., Ruers T. Local radiofrequency ablation techniques for liver metastases of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 May;62(2):153-63.
 25. Khatri V.P., Chee K.G., Petrelli N.J. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*. 2007 Jul;16(1):71-83.
 26. Korita P.V., Wakai T., Shirai Y., Sakata J., Takizawa K., Cruz P.V., Ajioka Y., Hatakeyama K. Intrahepatic lymphatic invasion independently predicts poor survival and recurrences after hepatectomy in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3472-80.
 27. Kumada T., Sone Y., Toyoda H., Kiriya S., Tanikawa M., Hisanaga Y., Kuzuya T., Nonogaki K., Shimizu J., Yamauti T., Kawase N. Hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004 May;31(5):700-5.
 28. Lau TN, Lo RH, Tan BS. Colorectal hepatic metastases: Role of radiofrequency ablation. *Ann Acad Med Singapore*. 2003 Mar;32(2):212-8.
 29. Laurent C., Sa Cunha A., Rullier E., Smith D., Rullier A., Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J. Am. Coll. Surg*. 2004 Jun;198(6):884-91.
 30. Levitan N., Hughes K.S. Management of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Nov;4(11):77-84; discussion 84, 89, 92.
 31. Lise M., Mocellin S., Pilati P., Nitti D. Colorectal liver metastasis: towards the integration of conventional and molecularly targeted

- therapeutic approaches. *Front Biosci.* 2005 Sep 1;10:3042-57.
32. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg.* 2004 Nov;139(11):1168-72.
33. Martinez C.J., Jarufe C.N., Gonzales D.R., Alvarez Z.M. Current therapeutic options for liver metastasis. *Rev Med Chil.* 2008 Mar;136(3): 376-84.
34. Mayer-Kuckuk P., Banerjee D., Kemeny N., Fong Y., Bertino J.R. Molecular therapies for colorectal cancer metastatic to the liver. Program of Molecular Pharmacology and Therapeutics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, 10021, USA. *Mol Ther.* 2002 May;5(5 Pt 1):492-500.
35. Mayo S.C., Pawlik T.M. Current management of colorectal hepatic metastasis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Apr;3(2):131-44.
36. Mentha G., Majno P., Terraz S., Rubbia-Brandt L., Gervaz P., Andres A., Allal A.S., Morel P., Roth AD. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33 Suppl 2:S76-83.
37. Meyers M.O., Sasson A.R., Sigurdson E.R. Locoregional strategies for colorectal hepatic metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2003 May; 3(1):34-44.
38. Meyza J. Metastasis of large intestinal cancer to the liver. Current suggested management. *Nowotwory.* 1990 Jan-Mar;40(1):21-6.
39. Miller G., Biernacki P., Kemeny N.E., Gonen M., Downey R., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Fong Y., Blumgart L.H., DeMatteo R.P. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2007 Aug; 205(2):231-8.
40. Muralidharan V., Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 2001 Jan; 76(1):73-81.
41. Nesbitt C., Glendinning R.J., Byrne C., Poston G.J. Factors that influence treatment strategies in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33 Suppl 2:S88-94.
42. Norero E., Jarufe N., Butte J.M., Norero B., Duarte I., Torres J., Pinedo G., Lypez F., Guerra J.F., Ibanez L., Zyciga A., Guzman S., Martinez J. Outcome of surgical treatment of liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Med Chil.* 2009 Apr;137(4):487-96.
43. Nuzzo G., Giuliani F., Ardito F., Vellone M., Giovannini I., Federico B., Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008 Mar;143(3):384-93.
44. Oussoultzoglou E., Romain B., Panaro F., Rosso E., Pessaux P., Bachellier P., Jaeck D. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg.* 2009 Jun;249(6):879-86.
45. Oussoultzoglou E., Rosso E., Fuchshuber P., Stefanescu V., Diop B., Giraudo G., Pessaux P., Bachellier P., Jaeck D. Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases: a prospective study. *Arch Surg.* 2008 Dec;143(12):1150-8; discussion 1158-9.
46. Parks R., Gonen M., Kemeny N., Jarnagin W., D'Angelica M., DeMatteo R., Garden O.J., Blumgart L.H., Fong Y. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):753-61; discussion 761-3.
47. Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K., O'Rourke T., John T.G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):125-35.
48. Sasaki A., Iwashita Y., Shibata K., Matsumoto T., Ohta M., Kitano S. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2005 Mar; 9(3):374-80.
49. Schlag P.M., Benhidjeb T., Stroszczyński C. Resection and local therapy for liver metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002 Apr; 16(2):299-317.
50. Scoggins C.R., Campbell M.L., Landry C.S., Slomiany B.A., Woodall C.E., McMasters K.M.,

- Martin R.C. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jan;16(1):35-41.
51. Sharma S., Camci C., Jabbour N. Management of hepatic metastasis from colorectal cancers: an update. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008; 15(6):570-80.
 52. Vahrmeijer A.L., van Dierendonck J.H., van de Velde C.J. Treatment of colorectal cancer metastases confined to the liver. *Eur J. Cancer.* 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1238-42.
 53. Wallace S., Carrasco C.H., Charnsangavej C., Richli W.R., Wright K., Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1990 Jun-Jul;13(3):153-60.
 54. Wicherts D.A., de Haas R.J., Borel Rinkes IH, Voest EE, van Hillegersberg R. Better treatment for patients with colorectal liver metastases. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006 Feb 18;150(7):345-51.
 55. Yoon S.S., Tanabe K.K. Multidisciplinary management of metastatic colorectal cancer. *Surg Oncol.* 1998 Nov-Dec;7(3-4):197-207.
 56. Zeh H.J. 3rd, Brown C.K., Holtzman M.P., Egorin M.J., Holleran J.L., Potter D.M., Bartlett D.L. A phase I study of hyperthermic isolated hepatic perfusion with oxaliplatin in the treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb; 16(2):385-94.