

УДК 616.36 – 089.166
DOI: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

Прогнозирование результатов комбинированного лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака

С.В. Козлов¹, О.И. Каганов¹, А.А. Морятков¹, А.М. Козлов², А.П. Борисов¹

Аннотация

Цель — оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с синхронными множественными метастазами колоректального рака в печень на основании прогноза результатов лечения.

Материал и методы. В группу исследования вошли 78 больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 год проводилось комплексное лечение: циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли в сочетании с радиочастотной абляцией метастазов в печень, с последующей химиотерапией.

Результаты. Для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблюдения после циторедуктивной операции с РЧА синхронных множественных метастазов КРР в печень был проведен анализ, по результатам которого была разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа дооперационного расчета риска прогрессии заболевания.

Заключение. Индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), мутационный статус гена KRAS, значения РЭА являются значимыми факторами прогноза прогрессии заболевания, которые позволяют оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с диагнозом КРР IV стадии с синхронными метастазами в печень.

Ключевые слова: радиочастотная термоабляция; колоректальный рак; билобарные метастазы в печень; прогноз прогрессии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Козлов С.В., Каганов О.И., Морятков А.А., Козлов А.М., Борисов А.П. Прогнозирование результатов комбинированного лечения пациентов с синхронными метастазами колоректального рака. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(3):60-64.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Козлов С.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии.

Каганов О.И. — д.м.н., профессор кафедры онкологии.

ORCID: 0000-0002-4569-1031 Scopus Author ID: 57196466538

Морятков А.А. — к.м.н., доцент кафедры онкологии.

Козлов А.М. — к.м.н., врач онколог онкологического отделения (абдоминальное).

Борисов А.П. — к.м.н., доцент кафедры онкологии.

Автор для переписки

Козлов Алексей Михайлович

Адрес: ул. Красноармейская, 19 – 59,

г. Самара, Россия, 443010.

E-mail: amihalu4@gmail.com

Tel.: + 7 (903) 302 11 10.

КРР – колоректальный рак; РЧА – радиочастотная абляция;

ОМ – онкомаркер; ИМПП – индекс метастатического поражения печени;

ИОУЗИ – интраоперационное ультразвуковое исследование.

Рукопись получена: 01.09.2019

Рецензия получена: 20.09.2019

Решение о публикации принято: 22.09.2019

Prognosis of the combination therapy results in patients with synchronous metastases of colorectal cancer

Sergey V. Kozlov¹, Oleg I. Kaganov¹, Aleksandr A. Moryatov¹, Aleksey M. Kozlov², Aleksandr P. Borisov¹

Abstract

Objectives — to optimize the indications for radiofrequency thermal ablation in patients with synchronous multiple metastases of colorectal cancer to the liver on the basis of prognostic treatment results.

Material and methods. The study group included 78 patients with colorectal cancer with synchronous multiple bilobar liver metastases, who have underwent combined treatment in the period of 2007–2015, such as cytoreductive surgery removing the primary intestinal tumor in combination with RFA of metastases in the liver, followed by chemotherapy.

Results. A computer program for preoperative risk assessment of disease progression was developed and introduced in clinical practice. It is based on the results of the analysis of the factors, predicting the risk of relapse during the first year after cytoreductive surgery with RFA of synchronous multiple CRC liver metastases.

Conclusion. The index of metastatic liver damage (the product of the sum of the diameters of metastatic liver lesions by their number), the mutational status of the KRAS gene, CEA values are significant factors in predicting the progression of the disease, which can optimize indications for radiofrequency thermal ablation in the treatment of patients with stage IV CRC with synchronous metastases to the liver.

Keywords: radiofrequency thermoablation, colorectal cancer, bilobar liver metastases; progression forecast.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Kozlov SV, Kaganov OI, Moryatov AA, Kozlov AM, Borisov AP. **Prognosis of the combination therapy results in patients with synchronous metastases of colorectal cancer.** *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(3):60-64.
doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-3-60-64

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Clinical Oncology Dispensary (Samara, Russia)

Information about authors

Sergey V. Kozlov — PhD, Professor, Head of the Department of oncology.

Oleg I. Kaganov — PhD, Professor, Department of oncology.

ORCID: 0000-0002-4569-1031 Scopus Author ID: 57196466538

Aleksandr A. Moryatov — PhD, Associate Professor, Department of oncology.

Aleksey M. Kozlov — PhD, physician, Department of abdominal oncology.

Aleksandr P. Borisov — PhD, Associate Professor of Department of oncology.

Corresponding Author

Alexey M. Kozlov

Address: 19 – 59 Krasnoarmejskaja st., Samara, Russia, 443010.

E-mail: amihalu4@gmail.com

Phone: + 7 (903) 302 11 10.

Received: 01.09.2019

Revision Received: 20.09.2019

Accepted: 22.09.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний РФ [1]. В мире ежегодно регистрируется более миллиона новых случаев заболевания колоректальным раком [2]. При этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеют тенденцию к росту. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодный прирост заболеваемости достигает 3% [3].

Синхронные метастазы в печень определяются у 15–27% пациентов с впервые диагностированным КРР [4]. У большинства из них уже имеются множественные билобарные метастазы в печень, которые являются главной причиной смерти в этой группе [5, 6].

В конце прошлого века хирургические вмешательства у больных с первичным диссеминированным КРР выполнялись лишь по жизненным показаниям и носили симптоматический характер [7, 8].

Выбор объема операции на печени на сегодняшний день у больных с синхронными множественными билобарными метастазами КРР в печень является наиболее сложным. Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных колоректальным раком 2018 года, при первично резектабельных метастазах показано их хирургическое удаление, причем предпочтение отдается одномоментным операциям, в том числе и расширенным операциям на печени, комбинации резекции печени с малоинвазивными методами деструкции [9]. При первично нерезектабельных метастазах в печень либо при бессимптомных опухолях толстой кишки возможно применение химиотерапии первым этапом лечения.

Проведение циторедуктивной операции без воздействия на метастазы в печень с последующей химиотерапией позволяет достичь показателей лишь трехлетней общей выживаемости 11%. В свою очередь проведение расширенных операций на печени позволяет добиться 5-летней выживаемости, равной 35%, но при этом процент осложнений может достигать 45%. Это увеличивает сроки до начала химиотерапии, что отрицательно сказывается на показателях выживаемости.

В связи с этим в практике активно используются малоинвазивные методы локального воздействия на метастазы в печень, позволяющие уменьшить риск оперативного лечения [2].

Применение термоабляции при циторедуктивных операциях у больных с IV стадией КРР с метастазами в печень описал Terpe J. в 1997 году [9]. Однако до настоящего времени обсуждается вопрос о месте метода в лечении больных КРР с множественными билобарными метастазами в печень [10].

В связи с этим актуальной задачей в онкологии является прогноз результатов лечения пациентов с диссеминированным КРР, который должен основываться не только на распространенности опухолевого процесса, но и на его биологической активности.

■ ЦЕЛЬ

Оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с синхронными

множественными метастазами колоректального рака в печень на основании прогноза результатов лечения.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ лечения 78 больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 год проводилось комплексное лечение: циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли в сочетании с радиочастотной абляцией (РЧА) метастазов в печень, с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX.

На дооперационном этапе у пациентов проводилось исследование онкомаркеров (ОМ) крови для диспансерного наблюдения. В сыворотке крови определяли концентрацию РЭА, СА19-9, СА 242.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялось УЗИ брюшной полости, печени, а для уточнения объема метастатического поражения печени выполнялась КТ брюшной полости с контрастным усилением. Метастазы у всех пациентов, вошедших в исследование, располагались в печени билобарно. Число метастатических очагов у каждого пациента колебалось от 4 до 7, средний показатель составил $5,15 \pm 1,09$. Размеры метастатических очагов в печени распределились от 1 до 4 см, преобладали метастатические образования размером до 3 см — 97,5%.

Для определения объема поражения печени необходимо учитывать число и размеры метастазов. Обычно используют критерии RECIST. К недостаткам данного способа при оценке объема поражения печени можно отнести то, что последний не дает четкого представления о численном поражении печени, а число метастатических образований является важным прогностическим фактором.

В связи с этим нами был предложен способ оценки объема метастатического поражения печени за счет учета размера и количества метастазов в печени в комплексе (патент на изобретение №2641973). Индекс метастатического поражения печени (ИМПП) рассчитывается как произведение суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество, что позволяет более точно оценить объем поражения печени.

После обследования пациенты поступали в стационар для оперативного лечения. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, мультидисциплинарным консилиумом было рекомендовано уменьшение объема операции.

Операция проводилась под комбинированным наркозом. Выполнялась срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, в ходе которой определялась возможность удаления опухоли толстой кишки. Выполнялось интраоперационное УЗИ (ИОУЗИ) печени для визуализации метастатических очагов, уточнения их числа, размеров и локализации. Первым этапом проводилась радиочастотная термоабляция всех метастазов КРР в печень при помощи аппарата Cool-tip. Продолжительность воздействия на метастатический очаг составляла 12 минут в автоматическом режиме в соответствии с техническими требованиями к устройству.



Рисунок 1. Проведение РЧА метастаза в печень.
Figure 1. RFA of liver metastasis.

При удалении электрода из метастатического очага проводилась абляция пункционного канала в режиме ручного управления (**рисунок 1**).

Удаление опухоли толстой или прямой кишки с соблюдением онкологических принципов, удалением регионарного лимфоколлектора выполнялось следующим этапом оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде проводилось морфологическое исследование удаленного препарата. Было установлено, что первичная опухоль у большинства больных (92,3%) имела глубокую инвазию в стенку кишки или соседние органы (Т3-4), за исключением 6 (7,7%) пациентов, у которых первичная опухоль прорастала до мышечной оболочки (Т2). При исследовании регионарных лимфатических узлов в 78,2% отмечалось их метастатическое поражение N1-N2. У 41% пациентов при морфологическом исследовании была выявлена аденокарцинома G2. Высоко- и низкодифференцированная аденокарцинома выявлена у 26 (33,4%) и 20 (25,6%) пациентов соответственно.

Выполнялся анализ мутационного статуса гена KRAS в опухолевой ткани. У 50 пациентов (64,1%) были выявлены мутации в гене KRAS. Исследование мутаций проводилось для определения возможности назначения таргетной химиотерапии пациентам.

Мониторинг пациентов в динамике включал в себя инструментальные методы исследования толстой кишки, рентгенографию легких, КТ и УЗИ брюшной

полости, определение уровня онкомаркеров в крови. Обследование проводилось через 1 месяц после операции и далее каждые три месяца в течение первого года, затем каждые полгода на протяжении 5 лет, согласно стандартным срокам обследования онкологических больных в процессе лечения.

Показатели выживаемости в группах анализировались с применением метода Каплана – Майера, проводилось графическое построение кривых, статистическая значимость различий кривых оценивалась с помощью логрангового критерия. Качество предложенной математической модели прогнозирования оценивалось в соответствии с принципами доказательной медицины, проводился расчет ее чувствительности, специфичности и общей точности результата. Порог отсечения в значениях логит-регрессии определялся после построения ROC-кривой, точкой отсечения бралось значение с показателями максимальной чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки отдаленных результатов лечения проводилось исследование общей и безрецидивной выживаемости. Показатели безрецидивной выживаемости в группе составили: однолетняя – 57,1%, двухлетняя – 37,6%, трехлетняя – 22,7%. Рецидивы в области РЧА были выявлены у 9 пациентов – 11,5% (**рисунок 2**).

Следует отметить, что появление новых метастазов часто захватывало одновременно несколько локализаций. Возникновение прогрессии заболевания потребовало коррекции в схеме лечения: была назначена химиотерапия второй линии, выполнена химиоэмболизация печени 33 пациентам. Достигнутая стабилизация метастатического процесса на фоне проводимого лечения позволила провести повторные РЧА метастазов в печень у 18 больных.

В группе исследования были достигнуты следующие показатели общей выживаемости: однолетняя – 93,3%, двухлетняя – 67,1%, трехлетняя – 35,3%, четырехлетняя – 8,6%, пятилетняя общая выживаемость достигла 4,3% (**рисунок 3**).

Для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблю-

дения после циторедуктивной операции с РЧА синхронных множественных метастазов КРР в печень, был проведен многофакторный анализ с применением логистической регрессии для построения математической модели.

Продолжительность жизни пациентов, у которых рецидив развился в первый год после

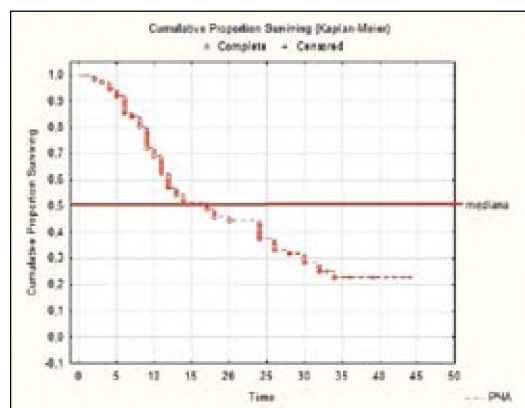


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость (Каплан – Майер) в группе исследования.
Figure 2. Relapse-free survival (Kaplan – Meier curve) in study group.

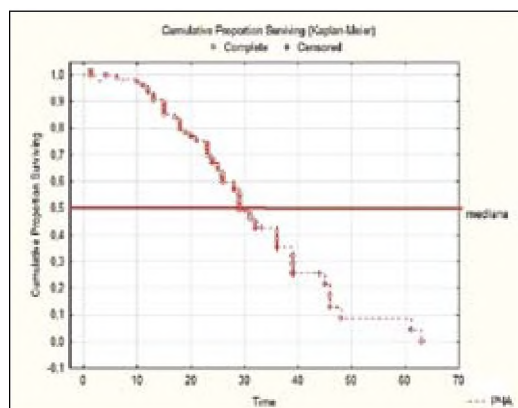


Рисунок 3. Общая выживаемость (Каплан – Майер) в группе исследования.
Figure 3. Overall survival (Kaplan – Meier curve) in study group.

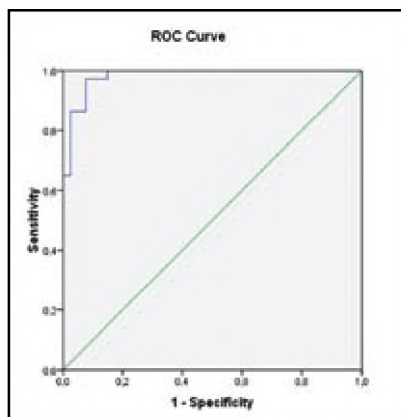


Рисунок 4. ROC-кривая с контрольной прямой $y=x$.

Figure 4. ROC-curve with control straight line $y=x$.

комбинированного лечения, не превысила двух лет. Такие показатели общей выживаемости (двухлетняя общая выживаемость 20%), по данным литературы, соответствуют пациентам с неполной циторедукцией R2 [5]. Поэтому именно первые 12 месяцев безрецидивного периода после операции являются прогностически наиболее важным сроком, определяющим результат комбинированного лечения. Исходя из этого, для определения факторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидивов на первом году наблюдения, нами был проведен многофакторный анализ.

Изначально в модель в качестве предикторов были включены 10 предикторов: пол, возраст, уровень опухолевой инвазии T (2, 3, 4), наличие регионарных метастазов N (0, 1, 2), ИМПП, дифференцировка опухоли (G1, G2, G3), значение CA-242, РЭА, CA19-9 до операции, мутационный статус гена KRAS.

Математическое выражение зависимости вероятности развития рецидива или прогрессии от вышеуказанных факторов представлено формулой: $P = 1 / (1 + 2,71 - Z)$, где $Z = 0,032 \cdot X_1 + 4,67 \cdot X_2 + 0,175 \cdot X_3 - 15,74$, где X_1 – РЭА; X_2 – мутационный статус гена KRAS; X_3 – ИМПП. На предложенную математическую модель прогнозирования получено авторское свидетельство (патент на изобретение №2638788).

Учитывая результаты статистического анализа, наибольшее влияние на развитие метастазов на первом году после выполнения РЧА играет ИМПП до операции, возрастание этого показателя на единицу увеличивает на 19,1% вероятность рецидива. На втором месте – уровень РЭА, увеличение его на единицу приводит к повышению риска на 3,3%, на третьем месте – мутационный статус гена KRAS.

На основании вышеуказанной модели было проведено сравнение результатов у больных исследуемой группы, полученных при выполнении КТ брюшной полости с целью выявления прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты), и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была создана таблица предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели, в которую вошли значения Р для 78 больных. Затем рассчитывались значения чувствительности (se) и

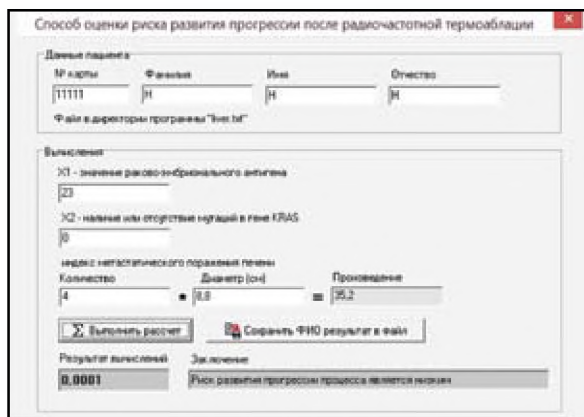


Рисунок 5. Внешний вид программы расчета риска прогрессии заболевания.

Figure 5. Layout of the program for risk assessment of the disease progression.

специфичности (sp) для каждого предсказанного значения (Р), которое программой принималось за порог отсека. По данным расчетов точка отсека 0,37 соответствовала максимальной чувствительности (97,3%) и специфичности (92,5%) модели. Для окончательного определения качества математической модели была построена ROC-кривая (по оси ординат откладываются значения Se, а по

оси абсцисс значение = $100\% - Sp$) (рисунок 4). Площадь под кривой составляет $0,982 \pm 0,011$, что соответствует отличному качеству модели.

После проведенного многофакторного анализа и построения модели была разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа «Программа дооперационного расчета риска прогрессии заболевания у больных колоректальным раком IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень» (рисунок 5), получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016660663.

Используя программу, можно рассчитать риск развития прогрессии заболевания в первый год после выполнения циторедуктивной операции с РЧА метастазов в печень у больных КРР IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень. Программа определяет степень риска прогрессии в зависимости от введенных данных.

Тактика лечения должна определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-колопроктолога, гепатохирурга, анестезиолога, лучевого терапевта и химиотерапевта на основании результатов обследования. Оценивается не только распространенность заболевания, но и соматическое состояние пациента. Рекомендуется оценка риска развития прогрессии с использованием «Программы дооперационного расчета риска прогрессии заболевания у больных колоректальным раком IV стадии с синхронными множественными метастазами в печень».

При высоком риске прогрессии (по заключению компьютерной программы) проведение РЧА во время операции не показано. В послеоперационном периоде проводятся химиотерапия или химиоэмболизация, задачами которых являются максимально длительный контроль заболевания либо перевод условно нерезектабельных метастазов в резектабельные с последующей операцией на печени, согласно Практическим рекомендациям RUSSCO (2018).

Пациентам с низким риском прогрессии заболевания в первый год рекомендована циторедуктивная операция по удалению первичной опухоли с одновременной РЧА всех метастатических образований в печени. После выполнения циторедуктивного хирургического

лечения показано проведение химиотерапии с последующим мониторингом.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В мире ежегодно регистрируется около миллиона новых случаев заболевания КРР, при этом заболеваемость и смертность от этой патологии имеют тенденцию к увеличению [1, 7]. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, синхронные метастазы в печень определяются у 15–27% пациентов с впервые диагностированным КРР [2]. В Самарской области за 2018 год КРР заболели 1551 человек, у 356 из них (23%) была диагностирована IV стадия в момент постановки диагноза. Число пациентов с первично резектабельными билобарными метастазами в печень не превышает 15%. Частота послеоперационных осложнений при циторедуктивных операциях, сопровождающихся резекцией печени, колеблется от 30% до 45%, летальность достигает 6% [3]. Послеоперационные осложнения увеличивают срок до начала химиотерапии, что оказывает негативное влияние как на безрецидивную, так и на общую выживаемость. В свою очередь удаление первичной опухоли без воздействия на метастазы в печень позволяет достигнуть лишь двухлетней общей выживаемости 20% [6].

В нашем исследовании у пациентов была достигнута трехлетняя безрецидивная выживаемость 22% и пятилетняя общая выживаемость 4%, что соответствует литературным данным [3]. Многие исходные факторы влияют на продолжительность безрецидивной и общей выживаемости. Имеется около 10 прогностических систем для скрининга и оптимизации отбора пациентов для циторедуктивного лечения, включающие такие факторы, как количество метастазов, размер очагов, повышенный уровень РЭА, возраст старше 60 лет.

В 2008 году учеными Великобритании из г. Бейзингсток на основе анализа 929 больных, оперированных в

одном центре, была предложена прогностическая модель, в которой использованы 7 независимых факторов: число метастатических очагов более трех; поражение лимфатических узлов; степень дифференцировки; внепеченочное поражение; размер очага более 5 см; СЭА > 60 нг/мл; положительная линия резекции. Согласно этой шкале, пациенты с худшим прогнозом имеют 5-летнюю выживаемость – 2%, при наиболее благоприятных факторах – 64%.

Однако полный спектр онкомаркеров, биологический потенциал опухоли и наличие генных мутаций не оцениваются. Для создания новых прогностических моделей для более точного планирования дальнейшего лечения требуется изучение дополнительных клинико-патологических факторов, включая генетические мутации.

Поэтому в нашем исследовании помимо показателей распространенности опухолевого поражения, таких как уровень опухолевой инвазии Т (2, 3, 4), регионарные метастазы N (0, 1, 2), ИМПП, дифференцировка опухоли (высоко-, умеренно-, низкодифференцированные опухоли), совместно оценивались наличие генетических мутаций (гена KRAS) и биологический потенциал опухоли – значения СА-242, РЭА и СА19-9.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), мутационный статус гена KRAS, значения РЭА являются значимыми факторами прогноза прогрессии заболевания. Они позволяют оптимизировать показания к радиочастотной термоабляции в лечении больных с диагнозом КРР IV стадии с синхронными метастазами в печень. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Oncology issues*. 2018;5:578–591. (In Russ.) [Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. *Вопросы онкологии*. 2018;5:578–591].
2. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YuS, D'Angelica M, et al. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):119–130. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x
3. Skipenko OG, Petrenko KN, Bagmet NN, et al. Radiofrequency ablation in the combined treatment of metastatic colorectal liver cancer. *Surgery. Magazine them. N.I. Pirogov*. 2016;12:4–18. (In Russ.) [Скипенко О.Г., Петренко К.Н., Багмет Н.Н. и др. Радиочастотная абляция в комбинированном лечении метастатического колоректального рака печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(12):4–18]. doi: 10.17116/hirurgia.2016124-18
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E35986. doi:10.1002/ijc.29210
5. Yang DJ, Luo KL, Liu H, et al. Metaanalysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(2):2960–70. doi:10.18632/oncotarget.13813
6. Yamakado K, Inaba Y, Sato Y, et al. Radiofrequency ablation combined with hepatic arterial chemoembolization using degradable starch microsphere mixed with mitomycin C for the treatment of liver metastasis from colorectal cancer: a prospective multicenter study. *Cardiovasc interventi radiol*. 2017;40(4):560–567.
7. Sidorov DV, Lozhkin MV, Petrov LO, et al. Methods for assessing the functional status of the liver in the planning of anatomical resections for primary and metastatic tumors: current status of the problem, own experience and prospects. *Research and practice in medicine*. 2015;2(1):13–20. (In Russ.) [Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(1):13–20].
8. Sidorov DV, Bolotina LV, Lozhkin MV, et al. The first experience of a two-stage in situ split liver resection in a patient with bilobar metastases of colorectal cancer during perioperative chemotherapy. *Annals of surgical hepatology*. 2014;3:107–112. (In Russ.) [Сидоров Д.В., Болотина Л.В., Ложкин М.В. и др. Первый опыт двухэтапной резекции печени по типу "in situ split" у пациентки с билобарными метастазами колоректального рака на фоне периоперационной полихимиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2014;3:107–112].
9. Ananiev VS, Artamonova EV, Achkasov SI, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of patients with colon cancer. *Association of Oncologists of Russia*. М., 2014. (In Russ.) [Ананьев В.С., Артамонова Е.В., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки. *Ассоциация онкологов России*. М., 2014].
10. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2009;45(10):1748–1756. doi: 10.1016/j.ejca.2009.03.012