

УДК 611.343+611.35-006.6:614.2

МЕТАСТАЗЫ И РЕЦИДИВЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СТАТИСТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

© 2011 г. *О.И. Кит, В.Ф. Касаткин, А.Ю. Максимов, Д.А. Бадаляни*

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14-я линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru*

*Rostov Research Oncological Institute,
14 th Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru*

Были проанализированы данные о 94 больных, получавших лечение в период с 1998 по 2010 г. по поводу рецидивов и метастазов колоректального рака. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения лечения как больных, обратившихся первично по поводу колоректального рака, так больных с рецидивами и метастазами в условиях специализированных лечебных учреждений онкологического профиля.

Ключевые слова: рецидивы, метастазы, колоректальный рак.

After analyzing data of 94 patients, treated in a period of time between 1998 and 2010 with relapses and metastases of colorectal cancer. As a result, patients, who asked for help for the first time and patients with relapses and metastases of colorectal cancer should be treated in special oncological establishments.

Keywords: relapse, metastasis, colorectal cancer.

Главным методом лечения колоректального рака остаётся хирургический, эффективность которого может быть оценена количеством локорегионарных рецидивов. Частота рецидивов после радикальных операций, по данным разных авторов, имеет широкий диапазон – от 3 до 50 % и более [1–4]. Во многом возникновение рецидивов зависит от опыта и мастерства хирурга, а также от числа оперированных больных и лечебного профиля учреждения в целом. По данным исследования, проведённого в Германии [4], выяснилось, что частота рецидивов в 7 медицинских учреждениях колебалась от 10 до 37 %, а общая 5-летняя выживаемость – от 45 до 69 %, частота рецидивов у отдельных хирургов колебалась от 4 до 55 %, а общая 5-летняя выживаемость – от 36 до 79 %.

Частота метастазирования колоректального рака в регионарные лимфатические узлы колеблется от 30 до 61 % [5, 6].

Не менее чем в 20 % наблюдений выявляют инвазию раковых клеток в мелкие вены, частота которой зависит от гистологического строения опухоли. В этом плане наиболее неблагоприятны слизистая аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак, недифференцированный и неклассифицируемый рак. Они быстрее метастазируют и чаще распространяются не только на всю кишечную стенку, но и на окружающие ткани и органы при сравнительно небольшом повреждении слизистой оболочки кишки [5].

Отдаленные метастазы чаще всего определяют в печени, которая бывает поражена, по данным разных авторов, у 12–50 % больных колоректальным раком, что можно объяснить особенностями венозного оттока, поскольку верхняя и нижняя брыжеечные вены впадают в воротную вену [6–7].

Говоря об отдалённом метастазировании можно отметить, что от 20 до 50 % больных колоректальным раком при первичном обращении имеют метастазы в печень, а из числа больных, подвергшихся потенциально радикальному лечению и не имеющих впоследствии рецидивов, почти у половины выявляется метастатическое поражение печени [9].

До настоящего времени подавляющее большинство врачей общей лечебной сети и значительная часть онкологов относится к пациентам с вторичным опухолевым поражением печени как к incurable больным, проводят им симптоматическую терапию или назначают малоэффективные лекарственные препараты. Недостаточный объём клинико-лабораторных исследований в ходе диспансерного наблюдения часто приводит к позднему выявлению локорегионарных рецидивов.

С нашей точки зрения число рецидивов, время их выявления и отдалённые результаты хирургического лечения зависят не только от локализации, распространённости опухоли и её гистологической структуры, но и от профиля учреждения и качества подготовки хирургов.

Целью настоящего исследования является улучшение результатов лечения больных с метастазами и рецидивами колоректального рака в специализированных лечебных учреждениях онкологического профиля.

Задачами нашего исследования явились установление времени выявления рецидивов и метастазов, числа и характера повторных операций, числа и ха-

рактера осложнений после операций, выявленных в общей лечебной сети и специализированных хирургических стационарах онкологического профиля, установление закономерности между характером и тяжестью послеоперационных осложнений и местом оказания первичной хирургической помощи.

В торакоабдоминальном отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 1998 по 2009 г. находились на лечении более 3 277 больных, которым были выполнены операции различного объёма по поводу рака ободочной и прямой кишки, его рецидивов, метастазов и их осложнений. Проведена ретроспективная оценка историй болезни 94 пациентов, оперированных по поводу рецидивов и метастазов колоректального рака в данный период. Из них 57 больных оперировано на первом этапе лечения в лечебных учреждениях Ростовской области, Ставропольского и Краснодарского краев, республик Северного Кавказа. В основную группу вошли 37 больных, первично оперированных в РНИОИ, Ростовском областном онкологическом диспансере и онкологических диспансерах Ростовской области.

Операции с удалением рецидивов и метастазов в контрольной группе были выполнены 48 больным (84,21 %). Локорегионарные рецидивы выявлены в 40 случаях (70,17 %). В контрольную группу вошли 36 больных (63,15 %) с локорегионарными рецидивами. В 4 случаях (7,02 %) было выявлено сочетание локорегионарных рецидивов опухоли и отдалённых метастазов. Метастазы в печень были выявлены в 6 случаях (10,53 %), по брюшине – в 6 (10,53 %), в гепатодуоденальную связку – в 3 (5,26 %), метастазы Крукенберга – в 2 случаях (3,51 %). Чаще всего удавалось выполнить удаление рецидива в промежности (7 случаев, 12,29 %). Экстирпацию культи прямой кишки удалось выполнить в 6 случаях (10,54 %).

Эвисцирация органов малого таза с пластикой мочевого резервуара илеоцекальным сегментом кишки была выполнена в 1 случае (1,75 %), с формированием уретерокутанеостомы – в 3 случаях (5,27 %), с пластикой мочевого резервуара илеоцекальным сегментом кишки с атипичной резекцией печени – в 1 случае (1,75 %). Удаление рецидива в малом тазу с резекцией задней стенки влагалища – 2 случая (3,51 %), с резекцией мочевого пузыря, нефрадреналэктомией справа – в 1 (1,75 %). Резекция культи прямой кишки была выполнена в 2 случаях (3,51 %), мочевого пузыря – в 2 (3,51 %); гастрэктомия, корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, нефрэктомия слева, резекция тонкой кишки, резекция толстой кишки – в 1 (1,75 %); гемиколэктомия слева, передняя резекция прямой кишки, резекция тонкой кишки, НАМ с придатками – в 1 (1,75 %); резекция сигмовидной кишки, гемигепатэктомия – в 1 (1,75 %); гемиколэктомия слева – в 1 случае (1,75 %); резекция культи сигмовидной кишки – 1 (1,75 %), реконструкция колостомы – в 1 случае (1,75 %), удаление опухоли забрюшинного пространства, резекция мочеточника с тонкокишечной пластикой – в 1 случае (1,75 %). В 5 из вышеперечисленных случаев были выполнены одномоментные комбинированные операции, в ходе которых удалялись рецидивы и метастазы. По поводу локорегионарных рецидивов было выполнено 6 паллиативных

операций (10,54 %): энтеро-энтероанастомоз наложен в 2 случаях (3,51 %), трансверзостомия была выполнена в 2 (3,51 %), эпипицистостомия – в 1 (1,75 %), удаление опухоли забрюшинного пространства, резекция мочеточника с тонкокишечной пластикой – в 1 случае (1,75 %). В 3 случаях (5,26 %) ввиду невозможности оказания оперативного пособия объем операции ограничен диагностическим. Метастазы у больных контрольной группы после условно радикальных операций были выявлены в 17 случаях: в 3 случаях (5,26 %) выполнена чрескожная чреспечёночная холангиостомия, в 1 (1,75 %) – атипичная резекция печени, в 1 (1,75 %) – надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, в 1 (1,75 %) – удаление правых придатков матки, в 1 (1,75 %) – гастрознтероанастомоз, в 1 случае (1,75 %) – гемигепатэктомия справа. Диагностические операции были выполнены в 9 случаях (15,79 %).

Основную группу составили 37 пациентов, оперированные с 1998 по 2009 г., которым были выполнены операции различного объема по поводу колоректального рака.

Сроки возникновения рецидивов и метастазов у больных контрольной группы распределились следующим образом: после резекции сигмовидной кишки бессобытийный период составил в среднем $32,6 \pm 2,6$ мес., после обструктивной резекции медиана срока прогрессирования составила $35 \pm 3,1$ мес., после брюшно-промежностной экстирпации – $23,77 \pm 3,1$ мес., после передней резекции средний срок составил $26,75 \pm 4,2$ мес., в группе больных после обструктивной резекции прямой кишки этот показатель составил $14 \pm 1,2$ мес., а после гемиколэктомии справа средний бессобытийный период составил $46 \pm 4,3$ мес.

Всего с локорегионарными рецидивами в основной группе было прооперировано 18 больных (48,55 %). Обструктивная резекция левого фланга ободочной кишки – в 4 (10,81 %), удаление рецидива в промежности удалось выполнить в 2 случаях (5,41 %), экстирпация культи прямой кишки – в 2 (5,41 %), резекцию мочевого пузыря с резекцией большого сальника – в 1 случае (2,7 %). В 1 случае (2,7 %) потребовалось выполнение резекции культи прямой кишки с резекцией мочевого пузыря, мочеточника, тонкой кишки и реконструкцией толстого кишечника. Резекция илеотрансверзоанастомоза выполнена в 1 случае (2,7 %), резекция мочевого пузыря – 1 больному (2,7 %), паллиативные операции по поводу рецидивов рака – 5 больным (13,52 %): по 2 случая (5,41 %) наложения обходных энтеро-энтеро и илеотрансверзоанастомозов, в 1 случае (2,7 %) – чрескожная пункционная холангиостома.

Метастазы у больных контрольной группы после условно радикальных операций были выявлены в 20 случаях: в 5 случаях (13,54 %) выполнена атипичная резекция печени, в 2 (5,4 %) – чрескожная чреспечёночная холангиостомия, в 1 (2,7 %) – холангиостомия, в 1 (2,7 %) – удаление имплантационного метастаза передней брюшной стенки, в 1 (2,7 %) – надвлагалищная ампутация матки с придатками с резекцией передней брюшной стенки, в 1 случае (2,7 %) – гемигепатэктомия справа. Диагностические операции были выполнены в 8 случаях (21,64 %) при перитонеальной диссеминации.

У больных основной группы, оперированных первично в специализированных хирургических стационарах онкологического профиля, вследствие тщательного диспансерного наблюдения и раннего выявления рецидивов и метастазов чаще выполнялись операции, включающие полное удаление опухолевой ткани, а также оперативные вмешательства меньшего объема.

Осложнения основного заболевания развились в 4 случаях (10,81 %) и были представлены нагноением послеоперационной раны в 3 случаях (8,11 %), кровотечениями, сопровождавшимися развитием перитонита, – в 1 случае (2,7 %).

В контрольной группе больных послеоперационный период осложнился у 18 больных (31,57 %). В 1 случае (1,75 %) после резекции толстокишечного анастомоза по поводу рецидива рака толстой кишки возникла несостоятельность толстокишечного анастомоза, которой на первом этапе оперативного лечения после гемиколэктомии справа предшествовало нагноение операционной раны. В 4 случаях (7,02 %) послеоперационный период осложнился желудочно-кишечным кровотечением. Среди этих пациентов на первом этапе лечения у 2 больных (3,51 %) осложнений не было, у 1 больного (1,75 %) на первом этапе была несостоятельность толстокишечного анастомоза, у 1 (1,75 %) – желудочно-кишечное кровотечение. У 1 больного (1,75 %) при первичном оперативном пособии брюшноанальная резекция прямой кишки с низведением сигмовидной кишки осложнилась нагноением операционной раны, а после удаления рецидива опухоли в промежности развился абсцесс брюшной полости. В 8 случаях (14,04 %) повторные операции осложнились нагноением послеоперационной раны на первом этапе лечения у этих больных. В 3 случаях (5,26 %) нагнаивалась операционная рана, в 2 – (3,51 %) возникало желудочно-кишечное кровотечение, в 1 – (1,75 %) подкожная гематома с нагноением, в 1 случае (1,75 %) – поддиафрагмальный абсцесс.

Среди больных контрольной группы у 47,2 % (27 чел.) были осложнения на первом этапе хирургического лечения.

У 18 больных (31,57 %) были осложнения после операций по поводу рецидива рака. Было отмечено, что у 2/3 пациентов (у 12 (21,05 %) из 18 (31,57 %)) при первичном хирургическом пособии также были осложнения.

В основной группе больных послеоперационный период осложнился у 9 больных (24,31 %). В 1 случае (2,7 %) после резекции толстокишечного анастомоза по поводу рецидива рака толстой кишки у больного возникла несостоятельность толстокишечного анастомоза, которому на первом этапе оперативного лечения после гемиколэктомии справа предшествовало нагноение операционной раны. В 1 случае (2,7 %) послеоперационный период осложнился желудочно-кишечным кровотечением, на первом этапе лечения у больного осложнений не было. Операционная рана при повторной операции нагноилась у 4 больных (10,81 %), при первичном оперативном пособии у 1 больного послеоперационный период осложнился нагноением операционной раны, у 3 (5,26 %) на первом этапе лечения послеоперационный период протекал без осложнений.

В 1 случае (2,7 %) повторная операция осложнилась тромбоэмболией лёгочной артерии без осложнений на первом этапе оперативного лечения. В 1 случае (2,7 %) после удаления рецидива рака в малом тазу возник мезентериальный тромбоз при отсутствии осложнений после первичной операции в анамнезе. В 1 случае (2,7 %) послеоперационный период осложнился пневмонией после гемигепатэктомии справа по поводу метастаза рака, на 1-м этапе лечения после резекции сигмовидной кишки осложнений не было.

Анализируя течение послеоперационного периода у больных основной группы было отмечено, что только в 2 случаях (5,4 %) из 9 (24,31 %) при первичном хирургическом пособии также были осложнения.

У больных контрольной и основной групп преобладали хирургические осложнения.

Таким образом следует сделать вывод, что выполнение первичных операций вне специализированных онкологических лечебных учреждений при первичном обращении увеличивают риск развития послеоперационных осложнений при развитии рецидива.

Смертность в послеоперационном периоде у больных контрольной группы составила 10,53 % (6 случаев).

В основной группе больных смертность составила 7,1 % (3 случая).

Оценка выживаемости больных была проведена в течение 3 лет от второй операции.

За три года наблюдения в основной группе рецидивы и метастазы наблюдались у 11 пациентов основной группы (29,7 %) и у 38 больных группы сравнения (66,7 %). Соответствующий критерий Пирсона χ^2 имел значение 8,12 ($p < 0,001$), что было выше критического и указывало на статистически значимое различие между величинами встречаемости рецидивов и метастазов в двух изучаемых группах больных.

Основное различие между встречаемостью рецидивов и метастазов в основной группе и группе сравнения в динамике наблюдения сформировалось через 2 года после второй операции (27 и 42,1 % соответственно). Через 2,5 (27 и 50,9 %) и 3 года (29,7 и 66,7 %) это различие усиливалось.

Медиана появления рецидивов и метастазов в основной группе в 50 % случаев составила в основной группе 1167,9 дней, или 3,2 года, а в группе сравнения была сдвинута в коротко отставленный диапазон от 2-го этапа операции (805,9 дней, или 2,2 года). Время появления рецидивов или метастазов в 50 % наблюдений между нижним (25 %) и верхним (75 %) квартилем в основной группе приходилось на диапазон от 2,2 до 3,95 лет, а в группе сравнения – от 1,3 до 3 лет.

Таким образом, в группе сравнения рецидивы и метастазы по сравнению с основной группой встречались чаще и в более ранние сроки от второй операции, продолжительность безрецидивного периода короче.

Важнейшим показателем отдаленной эффективности методов лечения является общая (наблюдаемая) выживаемость, когда в определенные сроки наблюдения учитываются все летальные исходы как от основного, так и сопутствующих заболеваний, развившихся осложнений. Общее количество летальных исходов за 3-летний срок наблюдения составило 11 (29,7 %) в основной группе и 35 (61,4 %) в группе сравнения.

Кумулятивная доля выживших рассчитывается к началу соответствующего временного интервала. Поскольку вероятности выживания считаются независимыми на разных интервалах, эта доля равна произведению долей выживших объектов по всем предыдущим интервалам. Полученная доля как функция от времени называется также выживаемостью или функцией выживания (точнее, оценка функции выживания). Функция выживания является оценкой вероятности того, что объект «переживет» данный интервал. В основной группе начиная с 1 года наблюдения значения вероятности отличались друг от друга. Если в основной группе вероятность того, что пациенты переживут один год, была 0,96, то в группе сравнения эта вероятность имела значение 0,79. К 2 годам кумулятивные доли выживших имели близкие значения, соответственно, 0,61 и 0,57 в основной группе и группе сравнения. К 3 годам после второй операции это различие вновь стало существенным – 0,52 и 0,38 соответственно в основной группе и группе сравнения.

В основной группе медиана ожидаемого времени жизни с учетом общего количества летальных исходов составляла 1141,3 дней, или 3,1 года, а в группе сравнения – 831,6 дней, или 2,3 года. При этом величины нижнего квартиля в двух изучаемых группах имели сходство.

Показатель общей выживаемости не учитывает, что в отдаленные сроки пациенты могут умереть от причин, не связанных с онкологическим заболеванием. Кроме того, больные с рецидивами или метастазами продолжают лечение другими методами и переживают трехлетний срок наблюдения, что никак не свидетельствует об эффективности хирургического лечения. Более значимым показателем для сравнительной оценки отдаленных результатов между группами больных является скорректированная выживаемость, при расчете которой умершими больными считаются лишь те больные, у которых смерть наступила только от основного заболевания или от осложнения основного заболевания. При этом умерших от причин, не связанных с основным заболеванием, следует рассматривать как наблюдения с неопределенным вероятностным прогнозом и учитывать аналогично пропавшим или наблюдаемым, но еще не дожившим до окончания анализируемого интервала. Общее количество летальных исходов от основного заболевания за 3-летний срок наблюдения составило 8 (21,6 %) в основной группе и 31 (54,4 %) в группе сравнения.

Основное различие величин скорректированной выживаемости между двумя группами было сформировано в 2,5 (0,69 и 0,51 соответственно в основной группе и группе сравнения) и 3 года (0,61 и 0,41 в основной группе и группе сравнения).

В основной группе медиана ожидаемого времени жизни с учетом числа летальных исходов от основного заболевания была продолжительнее и составляла 1207,1 дней, или 3,3 года, а в группе сравнения – 1035,7 дней, или 2,8 года. Различие между показателями составило 16,5 %. При этом величина нижнего квартиля в основной группе была также смещена в более отставленный период после второй операции.

Показатель скорректированной выживаемости не учитывает вылеченных от рецидива, и следовательно,

не в полной мере подходит для сравнения «начальных» методов лечения рака. Кроме того, рецидив заболевания, приведший в дальнейшем к смерти, в ряде случаев регистрируется еще при жизни, что позволяет провести необходимые расчеты (сравнения) в более короткие сроки. Последнее обстоятельство учитывается при расчете безрецидивной выживаемости, когда больные, у которых выявлен рецидив заболевания и/или отдаленные метастазы, учитываются так же, как все умершие, – по времени диагностики рецидива заболевания.

Общее количество рецидивов и летальных исходов за 3-летний срок наблюдения составило 18 (48,65 %) в основной группе и 41 (71,9 %) в группе сравнения.

Безрецидивная выживаемость была выше в основной группе уже через 1 год после второй операции (0,89 и 0,76 для основной группы и группы сравнения). Через 1,5 и 2 года после хирургического лечения метастазов колоректального рака различие между группами пациентов несколько снизилось, но через 2,5 и 3 года вновь было выраженным. На основании проведенного Log rank test установлено, что данные безрецидивной выживаемости при сравнении основной группы и группы сравнения являются достоверными в 1 год ($\chi^2 = 9,2$, $p < 0,001$), 2,5 ($\chi^2 = 8,1$, $p < 0,001$) и 3 года ($\chi^2 = 11,4$, $p < 0,001$). При этом кумулятивная безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 0,401. Аналогичный показатель для группы сравнения составил 0,305.

Медиана безрецидивной выживаемости в основной группе (991,2 дней или 2,7 года) была продолжительнее, чем в группе сравнения (779,4 дней или 2,1 г.) на 27,2 %.

Наиболее точным показателем, отражающим по сути излечение от рака, является скорректированная безрецидивная выживаемость. При ее расчете больные, умершие от основного заболевания (собственно посмертный диагноз рецидива болезни), а также те больные, у которых еще при жизни был выявлен локорегиональный рецидив или отдаленные метастазы, учитываются как умершие – по времени диагностики рецидива и/или метастазов или смерти. Проведение сравнительного анализа по скорректированной безрецидивной выживаемости позволяет повысить объективность суждения о межгрупповых различиях.

Общее количество рецидивов и летальных исходов от основного заболевания за 3-летний срок наблюдения составило 16 (43,2 %) в основной группе и 40 (70,2 %) в группе сравнения.

Выраженное различие безрецидивной скорректированной выживаемости между основной группой и группой сравнения было сформировано в 1 год (0,89 против 0,77), 2 (0,64 против 0,54), 2,5 (0,59 против 0,46) и 3 года (0,46 против 0,31).

Медиана безрецидивной скорректированной выживаемости в основной группе (1104,2 дней, или 3,0 года) была продолжительнее, чем в группе сравнения (794,0 дня, или 2,2 года) на 39,1 %. Нижний и верхний квартиль у больных основной группы были смещены в более отставленные периоды после операции.

Итак, 2- и 3-летняя общая скорректированная общая выживаемость у больных основной группы, ле-

жившихся в специализированном онкологическом стационаре, была выше по сравнению с пациентами группы сравнения, наблюдавшихся в хирургических стационарах общего профиля. Сравнительный анализ безрецидивной и скорректированной безрецидивной выживаемости позволил выявить межгрупповое различие показателей, начиная с первого года наблюдения. Анализируемые величины выживаемости были выше в основной группе по сравнению с группой сравнения.

У пациентов обеих групп распространенность случаев рецидивов и/или летальных исходов была наибольшей и составила в основной группе 48,65 %, а в группе сравнения – 71,9. Наиболее выраженное различие между группами было сформировано относительно числа рецидивов и метастазов.

Безрецидивная выживаемость и безрецидивная скорректированная выживаемость более объективно отражали эффективность проведенного лечения в изучаемых группах. Через 1 год после второй операции более выраженное различие сформировалось для общей выживаемости, через 2 и 3 года – для скорректированной общей и скорректированной безрецидивной выживаемости.

Таким образом, оказание первичного хирургического пособия больным колоректальным раком в условиях хирургических отделений специализированных онкологических стационаров не только снижает частоту прогрессирования онкологического процесса, но и позволяет на ранних стадиях выявить рецидивирование и метастазирование за счёт регулярного диспансерного наблюдения, что улучшает прогноз течения заболевания у данной группы пациентов.

Литература

1. Фёдоров В.Д. Рак прямой кишки. М., 1987. С. 27–34.
2. An anatomic basis for total mesorectum excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer / K. Havenga [et al.] // Br. J. Surg. 1996. Vol. 83. P. 384–388.
3. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D.H. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence // Br. J. Surg. Oncol. 1999. Vol. 69. P. 613–616.
4. Hermanek P. Role of surgeon as a variable in treatment of rectal cancer // Dis. Colon Rect. 1999. Vol. 42, № 5. P. 559–562.
5. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer / I. Kanellos [et al.] // Dis. Colon. Rect. 2003. Vol. 46. P. 535–539.
6. Kortz W.J., Meyers W.C., Hamks J.B. Hepatic resection for metastatic cancers // Ann. Surg. 1984. Vol. 199. P. 182–186.
7. Рак ободочной и прямой кишки / ред. В.И. Кныш. М., 1997. 304 с.
8. Основные прогностические факторы при местнораспространённом раке прямой кишки / О.В. Котыров [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова И.И. 2008. Т. 167, № 3. С. 46–48.
9. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень // Анналы хир. гепатологии. 1999. Т. 4, № 2. С. 7–9.