

© Коллектив авторов, 2018
 УДК [616.345-006.6-033.2:611.36]:616-059
 DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-63-67

K. H. Link¹, N. A. Майстренко², Q. S. Tao³, M. Kornmann⁴, L. Staib⁵, Ch. Link¹,
 J.-T. Li⁶, S. Y. Peng⁶, Z. L. Ji³, M. Roitman¹, H. G. Beger⁴

ОБОСНОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

¹ Клиника Асклепия Паулины, г. Висбаден, Германия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Южный университет, г. Нанкин, Китай

⁴ Ульмский университет, г. Ульм, Германия

⁵ Городская клиника, г. Эсслинген, Германия

⁶ Университет Фландрю, Китай

Представлены результаты многолетних клинических, молекулярно-биологических и лабораторных исследований, посвященных комбинированному полиэтапному лечению больных раком толстой кишки с метастазами в печень. Изучена цитотоксичность различных химиопрепаратов на колоректальную карциному в линиях клеток HT 29 и NMG 64/84 с помощью анализа колониеобразующей опухоли человека (HTCA). Выполнены исследования *in vitro* на взвеси опухолевых клеток из удаленных метастазов печени с целью определения наиболее эффективных химиопрепаратов для интраартериальной печеночной инфузии (HAI). Индивидуальный выбор схемы системной химиотерапии зависит от активности тимидилатсинтетазы (TS) в опухолевой ткани. Многолетний собственный клинический опыт и анализ мировой литературы позволяют утверждать, что этапная резекция печени (STR) в сочетании с регионарной (HAI) и системной химиотерапией является методом выбора в лечении больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени. По сравнению с другими методиками лечения (ALPPS и TSH), STR имеет наименьшие негативные последствия и выгодна с опухолево-биологической точки зрения.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, регионарная и системная полихимиотерапия, резекция печени, индивидуализация лечения

K. H. Link¹, N. A. Maistrenko², Q. S. Tao³, M. Kornmann⁴, L. Staib⁵, Ch. Link¹, J.-T. Li⁶, S. Y. Peng⁶, Z. L. Ji³,
 M. Roitman¹, H. G. Beger⁴

Substantiation of principles of combined stage treatment of patients with colon cancer with unresectable liver metastases

¹ Asklepios Paulinen Clinic, Wiesbaden, Germany; ² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg; ³ Southeast University, Nanjing, China; ⁴ Ulm University, Ulm, Germany; ⁵ City Hospital, Esslingen, Germany; ⁶ Fiangzhou University, China;

The article presents the results of long-term clinical, molecular-biological and laboratory studies on combined poly-stage treatment of patients with colon cancer with liver metastases. The cytotoxicity of various chemotherapeutic agents for colorectal carcinoma in the lines of HT 29 and NMG 64/84 cells was studied by analysis of human colony-forming tumor (HTCA). *In vitro* studies on the suspension of tumor cells from remote liver metastases were carried out to determine the most effective chemotherapeutic agents for intra-arterial hepatic infusion (HAI). Individual choice of the scheme of systemic chemotherapy depends on the level of thymidylate synthetase (TS) in the tumor tissue. Long-term own clinical experience and analysis of world literature allow authors to state that stage resection of the liver (STR) in combination with regional (HAI) and systemic chemotherapy is the method of choice in the treatment of patients with colorectal cancer with unresectable liver metastases. In comparison with other treatment methods (ALPPS and TSH), STR has the least negative consequences and is beneficial from the tumor-biological point of view.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, regional and systemic polychemotherapy, liver resection, individualization of treatment

Введение. Лечение колоректального рака (CRC) за последние 25 лет достигло большого прогресса в различных дисциплинах. Значительный вклад в этот успех внесла «Исследовательская группа онкологов по изучению гастроинтестинальных опухолей» (FOGT) (г. Ульм, Германия). При метастазировании CRC в печень (CRLM) ученые этой группы начали клинические исследования в конце прошлого века, когда резекция печени еще считалась дискутабельной, а медиана выжи-

ваемости больных с нерезектабельными CRLM при стандартной схеме системной химиотерапии (СТ) с использованием 5-фторурацила (5-FU) и фолиевой кислоты (FA) находилась между 12-м и 15-м месяцами. В данной работе представлены долгосрочные разработки, перспективные для мульти-модального лечения пациентов преимущественно с нерезектабельными CRLM. В качестве регионарной химиотерапии выполняли интраартериальную (*a. hepatica propria*) печеночную инфузию (HAI).

Материал и методы. Экспериментальная фаза исследований заключалась в изучении степени цитотоксичности химиопрепаратов в зависимости от их концентрации (С) и времени экспозиции (Т) на колоректальную карциному в линии клеток HT 29 (американская коллекция типовых культур) и NMG 64/84 (установленных в собственной лаборатории из опухоли толстой кишки мыши) с помощью анализа колониеобразующей опухоли человека (НТСА). Тестовая концентрация препаратов колебалась от 0,02 до 1000 мкг/мл, а время экспозиции составляло 10–1440 мин при воздействии препарата на взвесь отмытых клеток при 37 °С. После воздействия препараты вымывали, а клетки (обработанные и контрольные необработанные) высевали в двойной слой мягкого агара. В процентном соотношении было рассчитано уменьшение числа колониеобразующих единиц (CFE) среди обработанных клеток по сравнению с контрольными, а также были построены кривые расчета воздействия препаратов в зависимости от их концентрации и времени экспозиции. Подробное описание этих исследований опубликовано в нескольких источниках [1–3].

На следующем этапе проводили исследования *in vitro* на взвеси опухолевых клеток удаленного метастаза печени с целью определения наиболее эффективных химиопрепаратов для НAI при CRLM. Были протестированы Цисплатин (CDDP), Доксорубин (ADM), Эпидоксорубин (EPI), 5-фторурацил (5-FU), Мелфалан (LPAM), Митомин С (MMC) и Митоксантрон (NOV). Проведено тестирование до 44 биопсий на каждую концентрацию препаратов, и показатели отклика рассчитывали в процентах. 50 % ингибированных CFE после однократного воздействия препарата *in vitro* считали адекватным ответом на действие химиопрепарата. Оптимальным было признано сочетание Митомин С с 5-FU, фолиевой кислотой (FA) и Митоксантрона (MFFM). Также проводили молекулярно-биологические исследования с тимидилатсинтезой (TS) и проспективное рандомизированное исследование с целью выяснить, влияет ли TS на действие химиопрепаратов при системном лечении больных с нерезектабельными метастазами в печень [4].

Клинический материал работы составили результаты обследования и лечения 371 больного колоректальным раком с метастазами в печень.

На основании результатов лабораторных исследований регионарная химиотерапия (НАI) в клинических испытаниях проводилась по схеме MFFM: Митомин С вводили в концентрации 1 мкг/мл в течение 30 мин, 5-фторурацил (10 мкг/мл) с фолиевой кислотой – в течение 120 мин и Митоксантрон в стандартной дозе вводили в течение 60 мин. Лечение по методике НАI назначали пациентам с прогрессированием заболевания в течение 6 циклов. Отклик на терапию оценивали по принятым ранее критериям ВОЗ: полный ответ (CR) – редукция метастазов печени; частичный ответ (PR) – уменьшение наибольшего диаметра метастазов на 50 %, отсутствие изменений (NC); прогрессирование заболевания (PD) – увеличение диаметра метастазов более чем на 25 % [5]. При отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству на печени операции подвергались пациенты, у которых при компьютерной томографии (КТ) было установлено уменьшение размеров CRLM после лечения по методике НАI, согласно протоколам [6, 7].

Индивидуализация системной химиотерапии у больных CRC с метастазами в печень основывалась на молекулярно-биологическом определении экспрессии тимидилатсинтезы (TS). Результаты этих исследований группы FOGT 5 были доложены на конференции [8]. Активность тимидилатсинтезы в удаленной опухолевой ткани определяли методом количественной полимеразной цепной реакции

(ПЦР). Пациенты были разделены на две группы: с низким уровнем TS (<4) и высоким уровнем TS (>4). Больные обеих групп затем были рандомизированы для лечения по схемам 5-FU+FA+Иринотекан (FOLFIRI) или 5-FU+FA. Пациенты, получавшие 5-FU+FA, в будущем лечились по схеме FOLFIRI второй линией химиотерапии.

Результаты. Используя оптимизированную и индивидуализированную регионарную химиотерапию в виде химиоперфузии печени, нам удалось значительно улучшить показатели терапевтического отклика и существенно увеличить длительность выживания пациентов. Все это дает возможность выполнять резекции печени в изначально нерезектабельных ситуациях, а также увеличивает временные рамки и создает более благоприятные условия для успешного выполнения этапной резекции печени в сочетании с методикой НАI.

В результате экспериментов *in vitro* было установлено, что по своей активности исследуемые химиопрепараты распределяются следующим образом: ADM>MMC>LPAM>CDDP>NOV. Поскольку ADM и LPAM оказались слишком токсичными для печени при выполнении НАI, в комбинацию выбора были включены химиопрепараты MMC, 5-FU+FA и Митоксантрон (схема MFFM) для регионарной химиотерапии. Отклик на (CR+PR) составил 54 % (против 45 % в нашем предыдущем протоколе НАI по схеме 5-FU+FA), а медиана времени выживания (средняя выживаемость) оказалась 25,7 месяца (против 20 месяцев при схеме 5-FU+FA). Когда протоколы проведения НАI были индивидуализированы путем применения наиболее активных препаратов, определенных в НТСА и в зависимости от активности ТС, у чувствительных пациентов показатель отклика составил 77 %, а средняя выживаемость достигла 32 месяцев против 9 % и 17 месяцев соответственно у нечувствительных пациентов.

С помощью методики НАI и индивидуального подбора схемы химиотерапии доказана возможность значительной редукции CRLM, в результате чего удалось прооперировать 14–15 % из пациентов с первоначально нерезектабельными опухолями и удалить метастазы колоректального рака в печени. Медианное время выживания этих пациентов составило 39 месяцев. Почти у 20 % больных появилась возможность вторичной резекции печени. Как сообщалось в наших публикациях 1999–2001 гг., первая «этапная резекция» (STR) печени у пациентов с множественными метастазами была выполнена в 1993 г.

Обсуждение. В ходе исследований группы ученых FOGT 5 у 91 из 119 пациентов, отобранных и прошедших лечение по протоколу АТР, была взята биопсия из CRLM. У остальных 28 больных биоптаты брали из метастазов в другие органы. Были определены и сопоставлены число пациентов в процентах с положительным клиническим ответом и длительность выживания больных. 77 пациентов оказались в группе с низкой активностью TS,

и 42 – в группе с высокой активностью TS. В первой группе с низким показателем TS ответные реакции на 5-FU+FA (CR+PR=33,3 %) и FOLFIRI (44,7 %) статистически не различались ($p=0,214$), в то время как в группе больных с высокой активностью TS ответ на лечение по схеме 5-FU+FA (21,7 %), как и ожидалось, уступал результатам химиотерапии по схеме FOLFIRI (47,4 %), однако статистически это различие имело недостаточную степень значимости ($p=0,077$) [8].

Таким образом, в результате исследований было установлено, что у больных с низкой активностью TS схема химиотерапии FOLFIRI имеет тот же эффект, что и схема 5-FU+FA. Можно утверждать, что у пациентов пожилого и старческого возраста с низкой активностью TS схема 5-FU+FA должна использоваться в качестве первой линии системной химиотерапии.

Индивидуальный выбор варианта регионарной и системной химиотерапии основан на результатах наших исследований с использованием методики HTCA и молекулярно-биологического анализа активности TS в опухолевой ткани. Дальнейшие успехи в этом направлении могут быть достигнуты благодаря проспективным клиническим исследованиям с определением мутаций KRAS/BRAF, перспективная значимость которых представляется вполне определенной. Наши первые публикации, посвященные этапным резекциям печени (STR) в сочетании с индивидуальным выбором методики HAI, явились приоритетными и вместе с тем подверглись жесткой критике, хотя сами результаты исследований не вызывали сомнений у оппонентов. В течение многих последующих лет взгляды и мнения по данной проблеме существенно изменились. «Снижение стадии заболевания» (уменьшение распространенности опухолевого процесса) в результате комбинированной полихимиотерапии, «этапная резекция печени» с удалением метастазов и «индивидуализация лечения», как химиотерапевтического, так и хирургического, в настоящее время являются междисциплинарными онкологическими стандартами в лечении больных колоректальным раком с изначально нерезектабельными метастазами в печень.

Другими группами хирургов «этапная резекция печени» (STR) была модифицирована в «двухэтапную резекцию печени» с эмболизацией или лигированием воротной вены (TSH), а также был предложен «метод одновременного разделения паренхимы печени с перевязкой правой ветви воротной вены при этапной гемигепатэктомии» (ALPPS). По нашему мнению, методики оперативного лечения TSH или ALPPS не могут быть рекомендованы в качестве операций выбора вследствие высокой частоты летальных исходов и инвалидизации больных после этих вмешательств. Мы считаем, что методика STR имеет минимальные негативные

последствия и выгодна с опухолево-биологической точки зрения.

Тем не менее хирургические методики TSH и ALPPS в настоящее время применяются в случаях изначально нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень [9–18]. Первый этап двухэтапной резекции печени (TSH) заключается в резекции метастазов из «будущей остаточной части печени» (FRL) и перевязке воротной вены (PVL) или эмболизации воротной вены (PVE) в той части печени, которая поражена метастазами в большей степени и будет резецирована на втором этапе вмешательства через 2–3 месяца после регенерации FRL. Методика ALPPS предусматривает сначала удаление небольших резектабельных метастазов в той доле печени, которая будет оставлена для регенерации, и при этом осуществляют перевязку той ветви воротной вены, которая относится к другой доле печени, наиболее пораженной метастазами, в том числе и нерезектабельными. Вместе с тем производят разделение паренхимы печени по линии согласно планируемому объему вмешательства на втором этапе (гемигепатэктомия или резекция доли печени). Второй этап оперативного лечения выполняется через 2 недели, после чего FRL регенерирует и постепенно гипертрофируется.

Большинство больных, лечившихся по методике ALPPS (61,9 %) или TSH (66,4 %), получали предоперационную химиотерапию. У пациентов, подвергшихся ALPPS, полная резекция оказалась возможной примерно в 90 % случаев, в то время как при TSH второй этап резекции печени не мог быть выполнен у 25–43 % больных [16, 19, 20]. После TSH выживаемость больных 3 года и более наблюдается, как максимум, в 20 % случаев и только среди пациентов, перенесших оба этапа резекции печени [12, 13, 15, 18], в то время как после ALPPS долгосрочная выживаемость встречается пока очень редко [15, 19]. Медиана выживаемости после завершённой (двухэтапной) TSH достигает 29,3 месяца, а после ALPPS составляет 24,7 месяца [21]. Установлено, что медиана выживаемости зависит в значительной степени от проведения адъювантной химиотерапии. Так, после завершённой TSH и послеоперационной СТ средняя выживаемость больных составила 36 месяцев, а в случаях отказа от системной химиотерапии этот показатель не превышал 13 месяцев. Большинство пациентов (69 %) получили химиотерапию после второго этапа TSH.

При сравнении результатов TSH и ALPPS по частоте осложнений и летальности оказалось, что частота осложнений (RR 1,57) и летальность (HR 1,84) были выше после ALPPS [19]. В скандинавских рандомизированных исследованиях сравнивали пострезекционные осложнения при ALPPS (A) и TSH (B) (Clavien – Dindo>IIIА): А – 43 %, В – 43 % – и послеоперационную 90-дневную летальность: А – 9,1 %, В – 10,7 %. Показатели полностью

сопоставимы, однако ценность тотальной резекции при ALPPS (RR 92 %) была значительно выше, чем при TSH (57 %) [20]. Современная системная химиотерапия имеет очень важное значение. Она не только улучшает отдаленные результаты методики ALPPS и повышает некоторые ее преимущества, но и сама по себе, проводимая в паллиативных ситуациях, дает значительный лечебный эффект. Так, в недавнем исследовании сравнили выживаемость больных, перенесших ALPPS с успешным удалением метастазов в печени, и сроки жизни пациентов с оставленными изолированными нерезектабельными метастазами, получавших адекватную системную химиотерапию. Неожиданно были получены схожие медианы выживаемости в двух группах наблюдений: 24,0 и 17,6 месяца с паллиативной системной химиотерапией ($p=0,088$) [18].

Таким образом, показания к применению методики ALPPS и TSH должны быть строгими и четко обоснованными вследствие высокой частоты осложнений, невозможности во многих случаях выполнить второй этап резекции при TSH, а также весьма высокой летальности [16–19, 21]. Кроме того, показания к выполнению ALPPS или TSH должны быть строго ограничены для больных с нерезектабельными метастазами в печени и пациентов с повышенным операционно-анестезиологическим риском. Методики TSH и ALPPS в настоящее время еще не являются стандартами в хирургической онкологии и нуждаются в совершенствовании [16, 18].

В результате наших многолетних исследований было доказано, что с помощью культуры опухолевых клеток и молекулярной биологии можно определить индивидуальную чувствительность опухоли к химиопрепаратам и выбрать оптимальную схему для проведения методики HAI. Самым важным для нас результатом явилась возможность уменьшения размеров опухоли с последующим удалением изначально нерезектабельных метастазов в печени. Тем самым была достигнута самая главная задача – значительное увеличение продолжительности жизни пациентов с почти не излечимым онкологическим заболеванием.

С самого начала наших исследований мы надеялись на успешные результаты, искренне верили в них и поэтому решились в 1993 г. на лечение молодой пациентки, у которой был диагностирован рак толстой кишки с метастазами в обе доли печени. В специализированном онкологическом и гепатологическом центре Германии больной было полностью отказано в операции. На первом этапе лечения мы выполнили правостороннюю гемиколэктомию и удалили правую долю печени, в которой было большинство метастазов. Затем определили индивидуальную чувствительность опухоли к химиопрепаратам с помощью методики HTCA с опухолевыми клетками из удаленных

метастазов. После выбора оптимальной схемы регионарной химиотерапии проводили лечение по методике HAI с целью редукции метастазов в левой доле печени. После нескольких циклов индивидуализированного химиотерапевтического лечения оставшиеся метастазы в левой доле печени были удалены через несколько месяцев после первой операции. Эта этапная резекция (STR), выполненная в 1993 г., была удостоена премии как первая успешная операция в такой клинической ситуации [23]. После окончания лечения пациентка прожила 7 лет и успела воспитать детей. С тех пор данное наблюдение является одним из стимулов к продолжению наших исследований.

Выводы. 1. Регионарная химиотерапия по методике HAI (интраартериальная печеночная инфузия) обеспечивает эффективную циторедукцию метастазов колоректального рака в печени.

2. Индивидуальный выбор схемы регионарной и системной полихимиотерапии определяется результатами исследований с использованием методики HTCA и молекулярно-биологического анализа активности (TS) в опухолевой ткани. Активность TS (низкая или высокая) является высокоинформативным критерием выбора схемы системной химиотерапии (5-FU+FA или FOLFIRI).

3. Этапную резекцию печени (STR) в сочетании с регионарной и системной химиотерапией следует считать методом выбора в лечении больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени. По сравнению с другими методиками лечения (ALPPS и TSH) STR имеет наименьшие негативные последствия и выгодна с опухолево-биологической точки зрения.

4. Показания к методикам ALPPS и TSH должны быть строгими и четко обоснованными вследствие высокой частоты осложнений, невозможности во многих случаях выполнить второй этап резекции печени при TSH, а также весьма высокой летальности. Кроме того, показания должны быть строго ограничены для больных с нерезектабельными метастазами в печени и пациентов с повышенным операционно-анестезиологическим риском.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Link K. H., Aigner K. R., Kuehn W. et al. Prospective 'correlative chemosensitivity testing in high-dose intraarterial chemotherapy for liver metastases // *Cancer research*. 1986. Vol. 46, № 9. P. 4837–4840.
2. Link K. H., Aigner K. R., Peschau K. et al. Concentration and time dependence of the toxicity of fluorinated pyrimidines to HT 29 colorectal carcinoma cells // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1988. Vol. 22, № 1. P. 58–62.
3. Link K. H., Leder G., Pillasch J. et al. In vitro concentration response studies and in vitro phase II tests as the experimental basis for regional chemotherapeutic protocols // *Seminars in surgical oncology*. 1998. Vol. 14, № 3. P. 189–201.

4. Link K. H., Kornmann M., Leder G. H. et al. Regional chemotherapy directed by individual chemosensitivity testing in vitro : a prospective decision-aiding trial // *Clinical cancer research : an official J. the Am. Association for Cancer Research*. 1996. Vol. 2, № 9. P. 1469–1474.
5. Link K. H., Sunelaitis E., Kornmann M. et al. Regional chemotherapy of nonresectable colorectal liver metastases with mitoxantrone, 5-fluorouracil, folinic acid, and mitomycin C may prolong survival // *Cancer*. 2001. Vol. 92, № 11. P. 2746–2753.
6. Link K. H., Safi F., Ullrich J. et al. Die intraarterielle Chemotherapie mit 5-FU und Folininsäure im Therapiekonzept bei nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen // *Tumor Diagnostik und Therapie*. 1993. Vol. 14. P. 224–231.
7. Link K. H., Pillasch J., Formentini A. et al. Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases // *Eur. J. surgical oncology*. 1999. Vol. 25, № 4. P. 381–388.
8. Kornmann M., Hebart H., Danenberg K. et al. Response prediction in metastasised colorectal cancer using intratumoural thymidylate synthase : results of a randomised multicentre trial // *Eur. J. cancer*. 2012. Vol. 48, № 10. P. 1443–1451.
9. Майстренко Н. А., Хватов А. А., Сазонов А. А. Циторедуктивные операции при диссеминированных формах колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. 2016. Т. 175, № 2. С. 30–35. [Maistrenko N. A., Khvatov A. A., Sazonov A. A. Citoreduktivny'e operatsii pri disseminirovannykh formah kolorektalnogo raka u bolnykh pozhllogo i starcheskogo vozrasta // *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova*. 2016. № 2. P. 30–35].
10. Скипенко О. Г., Чардаров Н. К., Багмет Н. Н. и др. ALPPS – новая возможность двухэтапного хирургического лечения больных с метастазами рака толстой кишки // *Хирургия*. 2014. № 9. С. 23–29. [Skipenko O. G., Chardarov N. K., Bagmet N. N. et al. ALPPS – novaya vozmozhnost' dvuhetapnogo khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s metastazami raka tolstoj kishki // *Khirurgiya*. 2014. № 9. P. 23–29].
11. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Two-Stage Hepatectomy : A Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors // *Ann. of surgery*. 2000. Vol. 232, № 6. P. 777–785.
12. Adam R., Imai K., Castro Benitez C. et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases // *The British J. surgery*. 2016. Vol. 103, № 11. P. 1521–1529.
13. Brouquet A., Abdalla E. K., Kopetz S. et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases : response-based selection and complete resection define outcome // *J. Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29, № 8. P. 1083–1090.
14. Oldhafer K. J., Stavrou G. A., van Gulik T. M. ALPPS-where do we stand, where do we go? : eight recommendations from the first international expert meeting // *Ann. surgery*. 2016. Vol. 263, № 5. P. 839–841.
15. Olthof P. B., Huiskens J., Wicherts D. A. et al. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases : a case-matched comparison with palliative systemic therapy // *Surgery*. 2017. Vol. 161, № 4. P. 909–919.
16. Schadde E., Ardiles V., Robles-Campos R. et al. Early survival and safety of ALPPS : first report of the International ALPPS Registry // *Ann. surgery*. 2014. Vol. 260, № 5. P. 829–836.
17. Schnitzbauer A. A., Lang S. A., Goessmann H. et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings // *Ann. surgery*. 2012. Vol. 255, № 3. P. 405–414.
18. Yang C., Rahbari N. N., Mees S. T. et al. Staged resection of bilobar colorectal liver metastases : surgical strategies // *Langenbeck's archives of surgery*. 2015. Bd. 400, № 6. P. 633–640.
19. Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Kostakis I. D. et al. Operative results and oncologic outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH) in patients with unresectable colorectal liver metastases : a systematic review and meta-analysis // *World J. Surg*. 2018. Vol. 42, № 3. P. 806–815.
20. Sandstrom P., Rosok B. L., Sparrelid E. et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis : results from a scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO Trial) // *Ann. surgery*. 2017. Vol. 265, № 3. P. 429–431.
21. Kambakamba P., Linecker M., Alvarez F. A. et al. Short chemotherapy-free interval improves oncological outcome in patients undergoing two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. surgical oncology*. 2016. Vol. 23, № 12. P. 3915–3923.
22. Ratti F., Schadde E., Masetti M. et al. Strategies to increase the resectability of patients with colorectal liver metastases : a multi-center case-match analysis of ALPPS and conventional two-stage hepatectomy // *Ann. of surgical oncology*. 2015. Vol. 22, № 6. P. 1933–1942.
23. Split-Time resection of 'unresectable' colorectal liver metastases supported by chemosensitivity directed hepatic artery infusion / F. Gansauge, K. H. Link, M. Buchler, H. G. Beger // *International Conference on Regional Cancer Treatment*. Wiesbaden, 1993.

Поступила в редакцию 16.05.2018 г.

Сведения об авторах:

Prof. Dr. h.c. *Link Karl-Heinrich* (e-mail: k-h.link@asklepios.com), Senior Medical Advisor and Representative APK/ASK; Chief Medical Officer Broermann Research GmbH; Ehem. Direktor des Chirurgischen Zentrums APK; Ehem. Chefarzt der Abteilung Chir.I (Allgemein- und Viszeralchirurgie) APK; *Майстренко Николай Анатольевич* (e-mail: nik.m.47@mail.ru), д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии им. С. П. Фёдорова ВМедА им. С. М. Кирова; *Kornmann Marko*, M. D., Assistant Professor of Surgery; Vice Chair; Department of General und Visceral Surgery; Professor *PENG Shu You* (e-mail: zrwkpsy@163.com), Professor of Surgery, Department of Surgery, Second Affiliated Hospital; *Jiang Tao Li* (e-mail: zjulijiangtao@163.com), Professor of Surgery, Department of Surgery; Second Affiliated Hospital; Richard Strauss-Str.4, D 65193 Wiesbaden, Germany; University of Ulm, Albert-Einstein-Allee 2389081 Ulm, Germany; Zhejiang University School of Medicine; Hangzhou, China 310009; ВМедА им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.