

Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция вторичных опухолей печени

О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик, Т. И. Свиридова, Д. С. Бруслик

Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова, г. Москва

Цель исследования: изучить возможности неинвазивной локальной деструкции вторичных опухолевых очагов печени с помощью высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (High Intensive Focused Ultrasound, HIFU) и выработать оптимальные параметры для достижения локального эффекта.

Материалы и методы. Изучены результаты применения HIFU-абляции у 94 пациентов для лечения метастатического поражения печени в период с 2009 по 2013 г.г. HIFU-абляции были подвергнуты 208 опухолевых очагов. Число вторичных опухолей печени, подвергшихся воздействию HIFU-абляции у одного пациента, варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0, среднее 2,57). Средний максимальный размер опухоли составил 39 ± 24 мм (5–110 мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем $1,52 \pm 0,68$).

Результаты. Оптимальными для выполнения HIFU-абляции являлись вторичные образования диаметром от 1 до 5 см, оптимальное время — 360 ± 12 мин. Установлены оптимальные технические параметры HIFU-абляции с учетом конкретных размеров опухоли. Впервые описана интраоперационная ультразвуковая семиотика изменений в опухолевом очаге, определены факторы, затрудняющие выполнение HIFU-абляции, и разработаны способы их устранения.

Заключение. HIFU-абляция показана при локальной деструкции вторичных опухолевых очагов печени вне зависимости от их морфологической структуры в случае невозможности хирургического лечения или в качестве этапа комбинированного лечения.

Ключевые слова: ультразвуковая абляция, HIFU, вторичные опухоли печени, метастазы, локальная деструкция.

Non-Invasive High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Secondary Liver Tumors

O. E. Karpov, P. S. Vetshev, S. V. Bruslik, T. I. Sviridova, D. S. Bruslik

N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Печень является наиболее частой «мишенью» для гематогенного распространения различных злокачественных опухолей, занимая второе место после лимфатических узлов. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от локализации первичной опухоли, обнаруживают метастазы в печени [8]. Только у 5–20% больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени удается выполнить радикальное оперативное вмешательство [4, 9, 12, 23, 27]. Метастазы колоректального рака в печень занимают основную позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 21]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн новых случаев заболевания колоректального рака [6, 24]. При этом первичную опухоль толстой кишки в 20–50% диагностируют уже при наличии метастазов в печени.

Основные методы лечения опухолевого поражения печени объединяют в три группы: хирургическое, системная химиотерапия и минимально инвазивные методы локальной деструкции, применяемые отдельно и в различных комбинациях. Ведущим методом радикального лечения метаста-

тического рака печени, позволяющим добиться длительной выживаемости, по мнению ведущих специалистов, остается резекция органа [2, 3, 12, 22]. Важно также отметить, что 30–55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазов в печени [18].

Большое значение придается применению комбинированного способа, т. е. хирургического вмешательства, лекарственного воздействия (химиотерапии) в сочетании с методами локальной деструкции опухолевой ткани [2, 12, 13, 15, 17, 25].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных опухолей печени, сохраняется неуклонный рост частоты этого заболевания и низкий уровень выживаемости у больных с III–IV стадией, что обуславливает высокую социальную значимость данной проблемы [6, 20]. Поэтому весьма актуальным остается поиск новых методов локального воздействия на опухолевые образования печени.

В сложившихся условиях трудно переоценить значение методов локальной деструкции (абляции), позволяющих

Бруслик Дмитрий Сергеевич — врач-рентгенолог отделения ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: drbruslik@mail.ru

Бруслик Сергей Владимирович — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: drbruslik@mail.ru

Ветшев Петр Сергеевич — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель генерального директора ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: drsviridova@mail.ru

Карпов Олег Эдуардович — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсами экономики и истории медицины Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Свиридова Татьяна Ивановна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

добиться некроза опухоли, не прибегая к резекции печени. Наряду с традиционными методами лечения, включающими оперативное вмешательство, лучевую и химиотерапию, в последнее время все чаще применяют минимально инвазивные методики (суперселективную внутриартериальную химиоэмболизацию артерий, питающих опухоль, крио-, лазерную и радиочастотную абляцию) [5, 9, 11, 19]. В последние годы разработана неинвазивная технология, основанная на применении высокоинтенсивного фокусированного ультразвука — HIFU-абляция (англ. High Intensive Focused Ultrasound) для дистанционного локального направленного разрушения опухолей [7, 10, 14, 16, 26].

Несмотря на накопленный опыт HIFU-абляции в лечении опухолей печени, поджелудочной железы, молочных желез, забрюшинной клетчатки и др., многие вопросы остаются ещё открытыми. Требуется дальнейшее изучение метода с целью уточнения показаний и противопоказаний к применению технологии HIFU. Остаются недостаточно решенными вопросы технических и временных параметров воздействия на образования печени, а также способа оценки полноты коагуляции опухоли во время операции. Необходим расчет объема перипухолевого включения здоровых тканей в зависимости от исходного размера опухоли и дальнейший поиск корреляции между данными инструментальных методов исследований и морфологическими изменениями, происходящими в опухолевых очагах в разные периоды времени после абляции. Вместе с тем требуется дальнейшее проведение комплексных сравнительных исследований, которые позволят оценить эффективность технологии в лечении пациентов с опухолевым поражением печени, а также определить место HIFU-абляции в алгоритме лечения этой тяжелой категории пациентов.

Цель исследования: изучить возможности неинвазивной локальной деструкции вторичных опухолевых очагов печени с помощью высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU-абляции) и выработать оптимальные параметры для достижения локального эффекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова. Изучены непосредственные результаты применения HIFU-абляции для лечения метастатического поражения печени у 94 пациентов в период с 2009 по 2013 г.г. В исследование вошло 58 женщин (61,7%) и 36 мужчин (38,3%). Средний возраст пациента составил 61 ± 9 лет.

По локализации первичной опухоли преобладали пациенты с колоректальным раком (ободочная кишка — 45,7% и прямая кишка — 22,3%), реже наблюдались пациенты с раком желудка (8,5%), молочной железы (8,5%), яичника (3,2%) и поджелудочной железы (2,1%), в единичных случаях отмечались опухоли других локализаций. По характеристикам метастатического процесса преобладали больные с синхронными метастазами (63,8%).

Наиболее часто HIFU-абляции выполняли пациентам с III (21,3%) и IV (70,2%) стадиями онкологического процесса и пациентам с мультифокальным билобарным поражением печени. Самой частой гистологической формой вторичной опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки (90,3%) с превалированием умеренно дифференцированных форм (49,5%). На 9,7% случаев приходятся другие гистологические формы новообразования.

Всего HIFU-абляции были подвергнуты 208 опухолевых очагов. Число вторичных опухолей печени, подвергшихся

воздействию у одного пациента, варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0, среднее 2,57). Средний максимальный размер опухоли составил 39 ± 24 мм (5–110 мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем 1,52 ± 0,68) (табл.1).

Для проведения HIFU-абляции у пациентов с метастатическим поражением печени использовали систему экстракорпорального лечения JC Focused Ultrasound Therapeutic System компании Chongqing (HIFU) Technology Company (рис.1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения и подробного описания динамики ультразвуковых признаков в опухолевых очагах в ходе операции все вторичные образования были разделены на три вида по основному ультразвуковому признаку — экзогенности (гипоэхогенные — 63%, гиперэхогенные — 28%, изоэхогенные — 9%). В результате исследования впервые установлено, что в зависимости от экзогенности метастатических очагов печени они претерпевают различные изменения ультразвуковой картины в процессе локальной деструкции.

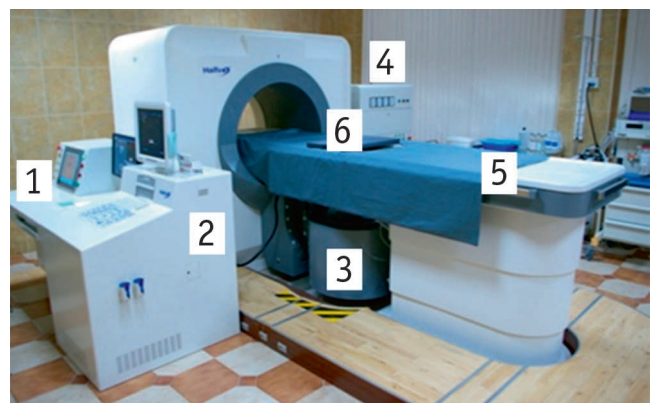
В зависимости от размеров очагов все метастазы были разделены на три группы: первая — опухоли диаметром от

Таблица 1

Характеристика метастазов, подвергшихся ультразвуковой абляции

Характеристики	Параметры
Метастазы:	
Общее число	208
Среднее на пациента ± SD	2,57 ± 1,82
Мин. — макс.	1–8
Размер очагов (мм):	
Среднее на пациента ± SD	39 ± 24
Мин. — макс.	5–110
Общее число этапов HIFU	143
Среднее на пациента ± SD	1,52 ± 0,68
Мин. — макс.	1–4

Рис. 1. Общий вид системы экстракорпорального лечения HIFU (1 — центральная панель управления, 2 — ультразвуковой сканер, 3 — кинематическая система, 4 — высокочастотный генератор, 5 — процедурный стол, 6 — лечебно-диагностический блок). Фото авторов





1 до 3 см (включительно), вторая — от 3 до 5 см (включительно), третья — более 5 см (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного анализа впервые установлено, что оптимальными для выполнения локальной HIFU-абляции являлись вторичные образования диаметром от 1 до 5 см, что подтверждалось разработанными техническими параметрами, их сопоставлением с интраоперационными изменениями ультразвуковых признаков процесса деструкции и проведением сравнительного анализа этих параметров в группах в зависимости от размера опухоли.

Также установлено, что одним из основных факторов, влияющим на качество интраоперационного ультразвукового контроля и динамику интраоперационных биохимических показателей, определяющих послеоперационное состояние пациентов, является общее время операции. В ходе изучения интраоперационной динамики биохимических показателей (рис. 2), было установлено, что оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления выраженных изменений биохимических показателей, составляет 360 ± 12 мин.

За этот период времени возможно выполнить HIFU-абляцию опухолевой ткани средним объемом 120 ± 3 см³, что позволяет при необходимости определить число необходимых этапов операции при множественном поражении печени, а также последовательность деструкции.

Установлено, что факторы, затрудняющие выполнение HIFU-абляции, могут быть разделены на четыре основные группы:

1. Зависящие от локализации вторичных опухолей (71% наблюдений) — подкапсульные (прилежащие к петле кишки, ребру), поддиафрагмальные, паравезикальные метастазы.
2. Обусловленные термическим воздействием ультразвуковых волн (84% наблюдений) — отек подкожной клетчатки, утолщение капсулы печени, перифокальный отек паренхимы с подкапсульным скоплением жидкости.
3. Связанные с исходной экоструктурой опухоли (9% наблюдений).
4. Обусловленные развитием осложнений основного заболевания (6,4% наблюдений) — желчная гипертензия, механическая желтуха, холангит.

Для устранения факторов, препятствующих выполнению HIFU-абляции, и улучшения интраоперационной ультразвуковой картины при гипо- и изоэхогенных метастазах был разработан и внедрен комплекс мероприятий, позволяющий повысить эффективность абляции опухолей при наличии

затрудняющих факторов и снизить риск вероятных осложнений:

- при поддиафрагмальном расположении опухоли — наложение искусственного гидроторакса;
- при подкапсульном расположении и прилегании к желчному пузырю — отступ от капсулы и желчного пузыря не менее 1 см;
- использование латексного шарика для отведения полового органа;
- введение коротких периодов охлаждения при выраженной подкожно-жировой клетчатке и ее интраоперационном отеке;
- для улучшения ультразвуковых признаков и дальнейшего интраоперационного контроля при изоэхогенных метастазах — предварительная маркировка их спиртом;
- для снижения желчной гипертензии и устранения механической желтухи — предварительное проведение минимально инвазивных декомпрессионных вмешательств.

С целью повышения эффективности HIFU-абляции и активизации хода процесса деструкции опухолевой ткани проведено сопоставление результатов УЗИ, КТ с контрасти-

Рис. 2. График изменений биохимических показателей крови во время операции HIFU-абляции.

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

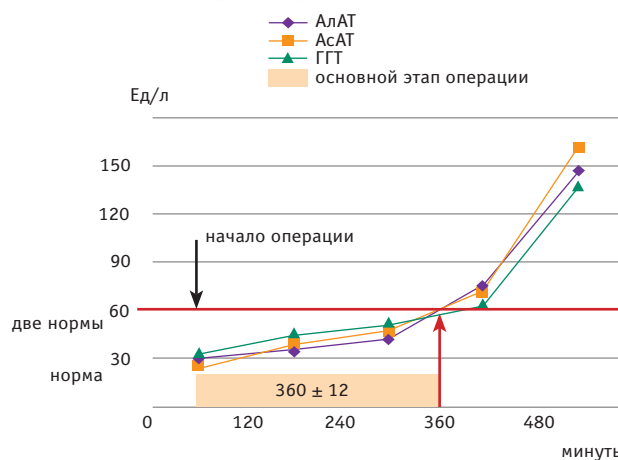


Таблица 2

Технические параметры выполнения HIFU-абляции в зависимости от размеров метастатического очага ($M \pm \delta$)

Параметры операции	Размеры метастазов		
	от 1 до 3 см (включительно) 1 группа	от 3 до 5 см (включительно) 2 группа	более 5 см 3 группа
Число срезов	4 ± 2	8 ± 2	10 ± 8
Общее время операции (мин) *	324 ± 108	360 ± 138	444 ± 174
Общее время инсонации (с) **	1809 ± 360	3132 ± 510	5084 ± 865
Общее количество энергии (кДж)	535 ± 90	955 ± 70	1627 ± 84
Акустическая мощность (Вт)	296 ± 66	305 ± 47	320 ± 45

Примечание. * — различия между первой и третьей группой статистически значимы: $p_{1-3} = 0,009$.

** — различия между группами статистически значимы: $p_{1-2} = 0,001$, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$.

рованием и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под ультразвуковой навигацией. Наиболее информативными в раннем послеоперационном периоде являются КТ с контрастированием, которая позволяет выявить отсутствие накопления контрастного вещества в зоне деструкции, и ТАБ под контролем ультразвука.

Для определения изменений, происходящих в различных участках зоны деструкции после HIFU-абляции, была предложена схема выполнения биопсии и забора материала из 4 зон (центральной, периферической, паранодулярной и на границе паранодулярной зоны и неизменной печени) (рис. 3).

Изменение схемы биопсии и полученные данные послужили основанием для пересмотра плана графического построения операции. Причиной появления в периферических отделах зоны деструкции участков опухоли, не вовлеченных в термическое воздействие, было связано с каплевидной формой распространения энергии в точке фокусировки, что отмечается при «клинейном» типе графического построения плана операции этих участков (рис. 4А). Для решения этой проблемы нам потребовалось изменить тип графического построения плана операции с «линейного» на «шахматный», при котором происходит частичное перекрытие вышерасположенного ряда точек инсонаций и вся опухоль подвергается деструкции (рис. 4Б).

Результаты ТАБ в раннем послеоперационном периоде и нередкое выявление активных опухолевых клеток на расстоянии 0,5–1 см от видимых границ очага, позволили предложить способ расчета оптимальной зоны деструкции, позволяющий определить величину захвата перинодуляр-

ной ткани в зоне деструкции в зависимости от диаметра опухоли:

$$D = d + 0,5d$$

Где: D — общий диаметр необходимой зоны деструкции, d — наибольший диаметр опухоли.

При этом величина захвата перинодулярной ткани от опухоли по одному краю (L) составляет:

$$L = \frac{D - d}{2}$$

Схема расчета зоны деструкции представлена на рисунке 5.

У 3 пациентов, которым ранее была проведена HIFU-абляция, были изучены макропрепараты опухоли при выполнении лапаротомии по иным показаниям, и были подтверждены изменения в очаге деструкции (рис. 6). Во всех наблюдениях макро- и микроскопически подтверждена полная деструкция вторичных опухолей печени.

Общие реакции организма на операцию HIFU-абляции проявлялись развитием болевого синдрома разной степени выраженности, как правило, субфебрильной температурой (72% наблюдений), а также кратковременным переходящим повышением цитолитических ферментов (39% наблюдений). Каких-либо лечебных манипуляций в связи с этими изменениями не потребовалось.

Вместе с тем отмечены местные реакции в виде отека подкожно-жировой клетчатки (87% наблюдений) в зоне фокуса

Рис. 3. Схема выполнения биопсии из центральной, периферической и перинодулярной зон очага деструкции.
Примечание. П — печень; М — метастаз; стрелки — траектории проведения иглы; крестик — зона биопсии

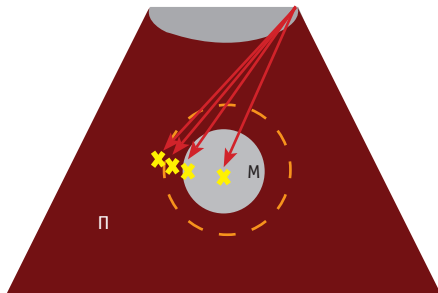


Рис. 4. Схема графического построения плана операции ультразвуковой абляции.
Примечание. А — «линейный» тип графического построения плана операции; Б — «шахматный» тип графического построения плана операции. П — печень, БП — брюшная полость, М — метастаз, Л — линза, х — участки опухоли, не вовлеченные в деструкцию

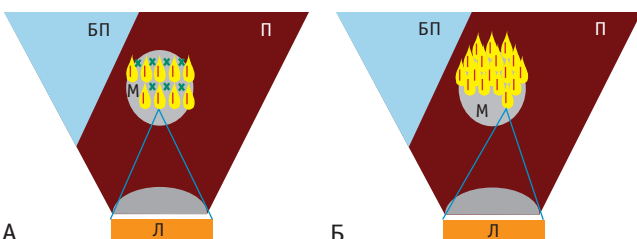


Рис. 5. Схема расчета зоны деструкции.
Примечание. D — общий диаметр необходимой зоны деструкции; d — наибольший диаметр опухоли; L — искомая величина захвата перинодулярной ткани, П — печень, БП — брюшная полость, Л — линза

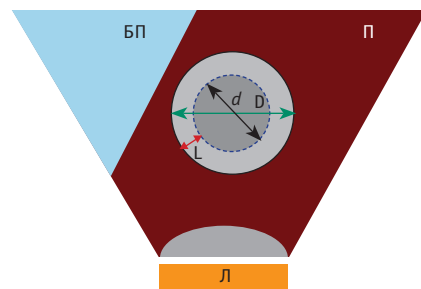
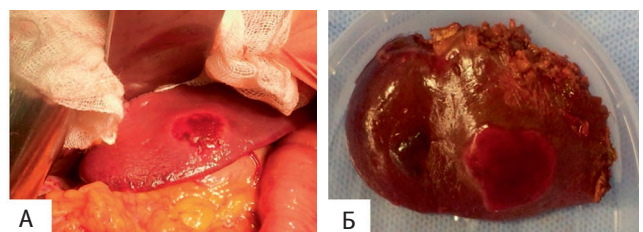


Рис. 6. Печень с очагами деструкции вследствие HIFU-абляции. Фото авторов.
Примечание. А — интраоперационный вид при лапаротомии: печень с очагом деструкции; Б — макропрепарат резецированной доли печени с опухолью, подвергшейся деструкции.



различной степени выраженности, ожог кожи 1–2 ст. (13% наблюдений), жидкостные скопления в над- и подпеченочном пространстве (8,5% наблюдений) и парестезии (68% наблюдений). В целом они были слабо выражены, и, как правило, проходили самостоятельно в течение ближайших суток. Летальных исходов отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России проведено комплексное исследование инновационной технологии — неинвазивной дистанцион-

ной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU). Исследование показало эффективность и безопасность этого метода при локальной деструкции вторичных опухолей печени независимо от их морфологической структуры. Операция HIFU-абляции легко переносится пациентами, не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Применение HIFU-абляции показано в случае невозможности хирургического лечения или в качестве этапа комбинированного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В. А., Ефанов М. Г., Паклина О. В., Филатов В. В. и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака // *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т. 15. № 3. С. 48–57.
2. Гальперин Э. И., Игнатюк В. Г. Методика резекции печени «ad tassat» при её злокачественном поражении // *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т. 15. № 2. С. 18–23.
3. Гранов А. М., Таразов П. Г. Новые технологии интервенционной радиологии в лечении злокачественных опухолей печени (лекция) // *Georgian J. Radiol.* 2013. № 4. С. 98–101.
4. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2009. № 3. С. 11–13.
5. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г. // *Вестник ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2011. Т. 22. № 3. Прил. 1. –172 с.
6. Карпов О. Э., Ветшев П. С., Животов В. А., Бруслик С. В. Ультразвуковая абляция опухолей — состояние и перспективы // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2008. Т. 3. № 2. С. 77–82.
7. Комов Д. В., Роцин Е. М., Гуртовая И. Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. М.: Триада-Х, 2002. 160 с.
8. Котельников А. Г., Мамонтов К. Г., Пономаренко А. А., Игитов В. И. и др. Резекция печени с предоперационной регионарной химио- и биотерапией по поводу метастазов колоректального рака в печени // *Материалы XII Российского онкологического конгресса*. М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2008. С. 188.
9. Назаренко Г. И., Чен В. Ш., Хитрова А. Н. Ультразвуковая абляция (HIFU) — высокотехнологичная органосохраняющая альтернатива хирургического лечения опухолей. М.: МЦ Банка России, 2008. 86 с.
10. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005. 312 с.
11. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Котельников А. Г., Поляков А. Н. и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении // *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т. 15. № 2. С. 9–17.
12. Резолюция XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ от 14–16 сентября 2011г, г. Москва // *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. Т. 16. № 4. С. 122–125.
13. Свиридова Т. И., Бруслик С. В., Ветшев П. С. Дистанционная локальная деструкция опухолей печени // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2013. Т.8. № 4. С.112–118.
14. Свиридова Т. И., Бруслик С. В., Ветшев П. С. Неинвазивная ультразвуковая абляция опухолей печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. Т. 19. № 1. С. 110–119.
15. Свиридова Т. И. Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) вторичных опухолей печени // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М., 2014.
16. Скипенко О. Г., Полищук Л. О., Баджанян А. Л., Секачева М. И. и др. Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы данных LiverMetSurvey // *Анналы хирургической гепатологии*. 2102. № 3. С. 17–26.
17. Федоров В. Д., Вишневский В. А., Назаренко Н. А. Первичные и вторичные опухоли печени // *Клиническая хирургия. Национальное руководство*. Том 2 / Под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 540–572.
18. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2009г (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России», 2010. 260 с.
19. Шевченко Ю. Л., Карпов О. Э., Ветшев П. С., Бруслик С. В. и др. Возможности HIFU-технологии в лечении пациентов с опухолями в многопрофильном стационаре // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2009. Т. 4. № 2. С. 3–8.
20. Abdalla E. K., Vauthey J. N., Ellis L. M., Ellis V. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 239. N 6. P. 818–825.
21. Brachet D., Lermite E., Rouquette A., Lorimier G. et al. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution // *Dis. Colon. Rectum*. 2009. Vol. 52. N 3. P. 475–483.
22. De Jong M. C. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases: an international multiinstitutional analysis of 1669 patients // *Ann. Surg.* 2009. Vol. 250. N 3. P. 440–448.
23. Gleisner A. L., Choti M. A., Assumpcao L., Nathan H. et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation // *Arch. Surg.* 2008. Vol. 143. N 12. P. 1204–1212.
24. Kennedy J. E., Ter Haar G. R., Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? // *Brit. J. Radiol.* 2003. Vol. 76. Issue 909. P. 590–599.
25. Kianmanesh R., Farges O., Abdalla E. K. et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases // *J. Am. Coll. Surg.* 2003. Vol. 197. N 1. P. 164–170.
26. Lawes D., Taylor I. Chemotherapy for colorectal cancer — an overview of current managements for surgeons // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 31. N 9. P. 932–941.
27. Li C. X., Xu G. L., Jiang Z. Y., Li J. J. et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10. N 15. P. 2201–2204. **D**