

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-29-38

Цитирование: Москаленко А. Н., Лядов В. К., Сагайдак И. В., Черных М. В., Брицкая Н. Н. Варианты локального лечения олигометастатического поражения печени при колоректальном раке: обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2021; 11 (4) : 29–38

ВАРИАНТЫ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. Н. Москаленко¹, В. К. Лядов^{1,2,3}, И. В. Сагайдак^{2, 4}, М. В. Черных^{4,5}, Н. Н. Брицкая¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Новокузнецк, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Метастазирование в печень является наиболее частым вариантом прогрессирования рака толстой кишки. Наивысшие показатели выживаемости отмечаются у пациентов, которые успешно переносят хирургическое удаление метастазов и системную противоопухолевую терапию. Выделение олигометастатической болезни как отдельного феномена позволило дифференцировать в группе больных диссеминированным раком пациентов, у которых применение локальных методов воздействия на метастазы наиболее оправдано. В современном арсенале клинического онколога имеется несколько инструментов локального деструктивного воздействия на метастатические очаги в печень: резекция, стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная или микроволновая абляция, необратимая электропорация, криодеструкция. Целью нашего обзора является сравнительная оценка эффективности вышеперечисленных методик, их преимуществ и недостатков.

Ключевые слова: олигометастазы, резекция печени, колоректальный рак, стереотаксическая лучевая терапия

Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки занимает одну из лидирующих позиций: в 2018 году заболело более 1 млн 100 тысяч человек, было отмечено более 550 тысяч летальных исходов [1]. В России рак толстой кишки занимает 3 место в структуре заболеваемости при среднегодовом темпе прироста около 1,5% [2].

Синхронные отдаленные метастазы выявляются приблизительно у каждого четвертого пациента, метакронное вторичное поражение отмечается, как минимум, у половины пациентов, оперированных по поводу местно-распространенного рака. Более чем у половины пациентов вторичные очаги локализуются в печени, реже наблюдаются поражение легких и карциноматоз брюшины [3,4]. Комбинированное лечение — радикальная резекция печени в сочетании с системной противоопухолевой терапией — позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) более чем у 40% пациентов [5].

Учитывая выраженные различия в характере течения метастатического процесса и прогнозе при широко

диссеминированном процессе и единичных («олиго-») метастазах, в последние годы активно изучаются возможности индивидуализированного подхода к определению тактики лечения у пациентов с метастазами рака толстой кишки в печень. Термин «олигометастазы» был введен в научный оборот американскими онкологами Hellman и Weichselbaum в 1995 г. [6]. Авторы предположили, что наличие олигометастатического поражения не только является этапом развернутого во времени диссеминированного опухолевого процесса, но и отражает, по крайней мере, у некоторых пациентов, ограниченный потенциал опухоли к метастазированию.

Развитие данной концепции затруднялось чрезвычайной разнородностью группы пациентов с олигометастатической болезнью, что до последнего времени не позволяло обобщать и систематизировать накапливаемый в мире опыт [7]. В 2020 г. эта проблема была в значительной мере решена благодаря появлению унифицированной классификации олигометастазов Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [8].

В рамках данной классификации выделяют три основных группы пациентов: первичное появление олигометастазов («de novo»), синхронных или метакронных, повторное появление у пациента олигометастатического поражения после успешного локального лечения, наконец, индуцированное терапией диссеминированного процесса олигометастатическое поражение. С количественной точки зрения олигометастатическое поражение обычно определяется как наличие ограниченного количества (от 1 до 5) определяемых клинически метастатических очагов в 1 или нескольких органах [9–11].

Клиническое значение феномена олигометастазирования заключается в том, что локальное воздействие на единичные опухолевые очаги (в сочетании с системным лечением) потенциально способно обеспечить не только значительное увеличение сроков безрецидивной и общей выживаемости, но и полное излечение у некоторых пациентов. Развитие этой концепции привело к появлению в последние годы наряду с традиционным хирургическим лечением различных вариантов локального воздействия на олигометастазы. Анализ их эффективности у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и является предметом проведенного нами обзора литературы.

Хирургическое лечение

Целью лечения пациентов с резектабельными метастазами колоректального рака в печень должно быть достижение максимального показателя ОВ. В настоящее время считается, что оптимальной схемой лечения для таких больных является сочетание хирургического лечения: резекций печени различного объема — и системной лекарственной терапии [12,13].

До недавнего времени большинство исследователей не выделяли группу олигометастазов при анализе результатов хирургического лечения. Однако некоторое суждение о различиях в биологии опухолевого процесса при диссеминированном и олигометастатическом течении позволяют составить проведенные в 2006–2009 гг. анализы результатов лечения солитарных метастазов рака толстой кишки. Так, Aloia и соавт. из онкологического центра MD Anderson проанализировали результаты 150 резекций печени по поводу солитарного метастаза и продемонстрировали 5-летнюю ОВ 71% [14]. Результаты лечения у 30 пациентов, перенесших радиочастотную абляцию (РЧА), были существенно хуже: частота локального рецидива 37% против 5% и ОВ — всего 27%. Схожие результаты были продемонстрированы в исследованиях Ниг и соавт. [15], Lee и соавт. [16].

Учитывая значительное развитие лекарственной терапии метастатического рака толстой кишки в последние годы, нам представляется корректным сравнение результатов этих исследований с проведенными в тот же период исследованиями результатов хирургии в широкой когорте пациентов с множественными резектабельными метастазами. Например, Figueras и соавт. [17] в 2007 г. изучили исходы

хирургического лечения 501 пациента, включая 259 больных с множественными либо билобарными метастазами и 73 пациента с внепеченочными очагами. Были выявлены статистически значимые различия в 5-летней выживаемости между больными с единичными и множественными метастазами (45 против 34%, соответственно), при этом наличие 4 и более очагов в печени служило независимым предиктором более низкой выживаемости. Результаты крупного исследования Rees и соавт. [18], включавшего 929 пациентов с преимущественно множественным метастатическим поражением, еще более наглядны: 5-летняя опухоль-специфическая выживаемость составила лишь 36%, то есть практически в 2 раза ниже, чем в приведенном выше исследовании Aloia и соавт. у пациентов с солитарными метастазами.

Также в контексте лечения олигометастатического заболевания нам представляется важным осветить результаты лечения больных с внепеченочным поражением и повторным возникновением метастазов в печени. Несмотря на то, что наличие внепеченочного поражения всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, при возможности полного удаления всех опухолевых очагов достижима отдаленная выживаемость. Так, Pulitano и соавт. проанализировали результаты лечения 171 пациента из международной базы данных, которым было выполнено удаление очагов в печени и метастазов (преимущественно солитарных — 67%) других локализаций, и показали 5-летнюю ОВ 26% [19]. Близкие результаты продемонстрировали Sawada и соавт.: при анализе результатов лечения 251 пациента с внепеченочным поражением (преимущественно олигометастатическим) показатель 5-летней ОВ составил 32% [20].

Возможность проведения повторных вмешательств на печени также активно изучается, чаще в отношении пациентов с повторным возникновением олигометастазов. Несмотря на то, что показатели ОВ и безрецидивной выживаемости снижаются после каждого последующего вмешательства на печени, онкологическая обоснованность таких операций считается твердо установленной при условии достаточного объема остаточной паренхимы печени. Например, Nomayounfar и соавт. [21] изучили результаты лечения 104 пациентов, у которых развилось олигопрогрессирование после ранее выполненной резекции печени. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости достиг 38% после успешного удаления рецидивных олигометастазов.

Важным вопросом печеночной хирургии является обеспечение отрицательного края резекции. Так, в мета-анализе Liu W. и соавт, включавшем 18 ретроспективных исследований, было показано, что показатель 5-летней ОВ ниже у пациентов, перенесших R1-резекцию [22]. Напротив, de Haas и соавт. утверждают, что ожидаемая резекция R1 не должна быть противопоказанием для резекционной хирургии печени ввиду наличия эффективной химиотерапии. В исследовании, сравнивающем результаты 202 резекций R1 и 234 резекций R0, 5-летняя ОВ не различалась между группами после наблюдения в течение 40 месяцев (R0 61% против R1 57%,

$P = 0,27$). При этом вполне закономерно частота внутривнутрипеченочных рецидивов была выше в группе R1 (28%), чем в группе R0 (17%, $P = 0,004$) [23].

По данным различных авторов, частота R1-резекций может составлять от 10% до 30% и даже более у пациентов с двусторонним или изначально нерезектабельным процессом, что отражает растущую агрессивность хирургической у больных с метастатическим колоректальным раком [24]. Viganò и соавт. продемонстрировали, что при наличии положительного края резекции вдоль крупного сосуда частота рецидивирования и ОВ были аналогичны таковым при R0-резекции, однако R1-статус по паренхиматозному краю резекции связан с худшим прогнозом [25]. В то же время, в 2021 г. Andreou A и соавт. проанализировали результаты лечения 345 больных, перенесших резекцию печени по поводу колоректального рака с частотой R118% ($n=63$) и локального рецидивирования 45% ($n=154$) и сделали вывод об отсутствии зависимости частоты развития локальных рецидивов в печени от статуса R0/R1 и связи локальных рецидивов по краю резекции с худшей ОВ по сравнению с развитием новых метастазов [26].

Таким образом, резекционные вмешательства на печени являются важнейшим компонентом комбинированной терапии при метастазах рака толстой кишки. К сожалению, у большого числа пациентов хирургическое лечение не может быть выполнено в силу сопутствующей патологии, старческого возраста, малого объема остаточной печеночной паренхимы, неудобной, с хирургической точки зрения, локализации метастазов в печени или отказа пациента от хирургического лечения. В подобных ситуациях в качестве альтернативы резекционной хирургии и составной части комбинированного терапевтического подхода предлагаются такие методы локального воздействия, как стереотаксическая лучевая терапия, радиочастотная термоабляция, микроволновая термоабляция, необратимая электропорация.

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия, первоначально разработанная для нейроонкологии, нашла свое применение в качестве абляционной методики при олигоме-

тастатическом поражении различных органов и тканей, в частности, печени. В 2019 г. Palma и соавт. [27] представили результаты рандомизированного контролируемого исследования II фазы, включавшего 99 больных с олигометастатическим поражением (1–5 метастазов), в т. ч. 18 пациентов с метастазами колоректального рака. Добавление лучевой терапии (суммарная очаговая доза (СОД) от 8 Гр в 1 фракцию до 30 Гр в 10 фракций) к стандартной паллиативной лекарственной терапии позволило добиться увеличения 5-летней ОВ без учета первичной локализации рака с 18% до 42%, что является важным доводом в пользу необходимости применения методов локального контроля у пациентов с олигометастатическим процессом.

Несмотря на то, что возможности лучевой терапии опухолей печени изучаются много лет, лишь недавно были достигнуты клинически значимые результаты. Печень является слабо радиорезистентным органом, что требует использовать при ее облучении только высокопрецизионные методики, включая наиболее современный метод лучевого воздействия на опухоли печени — гипофракционированную стереотаксическую лучевую терапию (SBRT) [28,29].

К преимуществам метода относятся возможность его применения у соматически ослабленных больных, больных с циррозом печени, проведение терапии недоступных хирургической резекции очагов в глубине печени, очагов, расположенных у крупных кровеносных сосудов. SBRT возможно применять и в отношении экстрагепатических проявлений заболевания с аналогичным эффектом [30]. Как и другие локальные абляционные методики, SBRT проводится больным с контролируемыми внепеченочными очагами и требует тщательного планирования с проведением КТ-разметки и определения объема печеночной паренхимы, не подверженного облучению, во избежание специфического осложнения лучевой терапии — радиационно индуцированного повреждения печени (RILD, Radiation Induced Liver Disease). Методика носит неинвазивный характер, не сопровождается болевыми ощущениями и не требует анестезии, легко переносится [31–32].

Результаты наиболее крупных исследований представлены в табл. 1. Большинство опубликованных исследований включало больных с 1–5 метастазами размерами до 6 см. Стандартными приемами, позволяющими обес-

Таблица 1. Характеристика исследований SBRT

№	Авторы, год публикации	n	Доза, Гр, число фракций	Число очагов	Размер очагов, см	1-годовая ОВ (%)	1-годовой локальный контроль (%)	Токсичность
1	Mendez Romero 2006 [30]	25	25–60 Гр в 1–6 фр.	1–5	1–6,7	94%	95%	Нет
2	van der Pool 2010 [31]	20	37,5–45 Гр в 3 фр.	1–3	0,7–6,2	100	100%	10%
3	Scorsetti 2015 [32]	42	75 Гр в 3 фр.	1–4	1,1–5,4	н/д	95%	Нет
4	Ahmed 2016 [33]	22	45 Гр в 3 фр.	н/д	0,6–6,7	100%	79%	Нет
5	Doi 2017 [34]	24	56,0 Гр в 8 фр.	1–4	1–5	81,3%	67,2%	Нет
6	Joo 2017 [35]	70	45–60 Гр в 3 фр.	1–3	<3	96%	93%	Нет
7	Vernaleone 2019 [36]	38	37,5 Гр в 3 фр.	1–3	1–6	67,3%	60,4%,	Нет

печень максимальную прецизионность и безопасность методики, являются имплантация золотых меток в область опухоли, применение абдоминальной компрессии для снижения подвижности печени при дыхании, синхронизация с дыханием [33–36]. В подавляющем большинстве опубликованных работ лучевые повреждения 3 степени по шкале RTOG/EORTC встречаются с частотой 0–2% случаев, что делает SBRT потенциально наиболее безопасным из локальных методов воздействия на метастатические очаги в печени.

Чаще всего курс терапии проводится в 3–5 фракций с разовой очаговой дозой 10–25 Гр на фракцию до СОД 50–75 Гр, что позволяет обеспечить высокие (до 95%) показатели годового локального контроля. Развитие технологий позволяет исследователям добиваться увеличения разовой очаговой дозы и сокращения числа фракций. Так, Жоо и соавт. в 2017 г. представили результаты лечения 70 больных с олигометастатическим поражением печени при раке толстой кишки. Сравнительный анализ показал уровень двухгодичного локального контроля для групп с СОД ≤ 80 Гр, 100–112 Гр и ≥ 132 Гр 52%, 83% и 89%, соответственно [35].

В России лидирующие позиции в области применения SBRT в лечении метастазов рака толстой кишки занимает коллектив НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, специалисты которого в 2016 г. представили результаты лечения 66 больных с олигометастатическим поражением печени, включая 24 пациента с колоректальным раком [37]. Облучение проводилось за три фракции в течение 5–8 дней с разовой очаговой дозой 10, 12, 15 или 20 Гр. Медиана наблюдения составила 14,5 мес. Показатель годового однолетнего контроля составил 90,5%. Лучевые повреждения III степени были зафиксированы в 2 (3%) наблюдениях, II степени — у 7 пациентов (11%). Большой интерес представляет предложенная проф. Сагайдаком и соавт. [38] концепция «ключевого» метастатического узла — интрапаренхиматозно расположенного метастаза, ограничивающего возможность выполнения радикальной резекции печени. Использование SBRT в дополнение к хирургической санации остальной паренхимы печени представляется интересным вариантом комбинированной терапии, расширяющим границы резектабельности при метастатическом колоректальном раке.

Термоабляционные методики

Технологии локальной абляции включают криоабляцию, радиочастотную абляцию (РЧА), микроволновую абляцию (МВА) и необратимую электропорацию (НЭП).

Абляционные методики в целом уступают по эффективности хирургической резекции ввиду сложности контроля полноценности абляции и соблюдения достаточного отступа от края опухоли даже при единичных и солитарных метастазах. Так, Нао и соавт. в 2020 г. представили результаты мета-анализа 10 исследований, включающих

1037 пациентов с солитарными метастазами рака толстой кишки в печень: показатели ОВ через 1-, 3- и 5 лет после резекции были статистически значимо выше, чем при использовании абляции, хотя и отмечалось более высокое число осложнений в группе резекции [39].

Термоабляционные методики могут быть использованы у больных, не подпадающих под критерии резектабельности, а также рецидивных опухолях и дефиците остатка печени. Meijerink и соавт. [40] в 2018 г. провели систематический обзор и мета-анализ данных 48 сравнительных исследований у пациентов с различным числом метастазов. Вновь было показано преимущество резекции печени по выживаемости, однако у отобранной категории больных с небольшими метастатическими очагами в печени при достижении А0 статуса показатели выживаемости могли быть сопоставимы с результатами хирургии. В связи с этим в настоящее время проводится рандомизированное исследование COLLISION, которое должно включить 618 больных с олигометастатическим поражением печени колоректальной природы и размером очагов не более 3 см. Задача исследования — оценить эффективность резекции печени и РЧА при малом размере метастатических очагов [41].

Если говорить о сравнении различных вариантов абляции, то, в частности, Shady и соавт. проводили сравнение РЧА и МВА у 110 пациентов. Одногодичный локальный контроль составил 69% (РЧА) против 75% (МВА). Результаты в отношении локальной выживаемости без прогрессирования не отличались при отступе от края метастаза более 10 мм, а показатели контроля периваскулярно расположенных очагов были несколько выше при использовании МВА [42]. Вероятно, это обусловлено достижением более высоких температур внутри очага и более быстрого нагревания при использовании МВА.

Результаты некоторых наиболее крупных исследований результатов РЧА/МВА [43–46], а также начальные результаты применения НЭП [47–49] представлены в табл. 2. Учитывая развитие стереотаксической лучевой терапии, представляет интерес сравнение ее результатов с термоабляционными методиками. Проведенный Lee и соавт. в 2019 г. систематический анализ 11 исследований по сравнению результатов РЧА/МВА и SBRT продемонстрировал статистически значимое преимущество лучевой терапии по показателям локального контроля и числа осложнений [50]. Однако небольшое число исследований и пациентов требует проведения дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

Необратимая электропорация очаговых образований печени относительно недавно вошла в арсенал онкологов. В отличие от описанных выше методик, НЭП требует общей анестезии и нервно-мышечной блокады и имеет специфические осложнения, такие как аритмия и артериальная гипертензия, в особенности при воздействии на очаги, расположенные близко к диафрагме. По данным Canon и соавт. [42], при размерах опухоли менее 3 см эффективность НЭП не зависит от гистологического строения и позво-

Таблица 2. Характеристика исследований термоабляционных методик

№	Автор, год	Число пациентов	Метод	Число очагов	Размер очагов, см	ЛК, %	ВБП, мес	ОВ, мес	Осложнения, %
1	Siperstein 2007 [43]	234	РЧА	2,8 (1-12)	3,9 (1,1–10,2)	н/д	6	24	н/д
2	Kennedy 2013 [44]	130	РЧА	2 (1-10)	2,9 (1-8)	90,8	17,4	40,4	1,5%
3	Leung 2015 [45]	140	МВА	2 (1-11)	1 (0,2-6)	82,4	н/д	57	8%
4	Shady 2016 [46]	162	РЧА	1–3	1,8 (1–5,5)	67	26	36	16%
5	Cannon 2012 [47]	20	НЭП	1–4	2,7 (1,2-11)	58,8	н/д	н/д	10
6	Hosein 2014 [48]	29	НЭП	1–5	2,7 (1,2-7)	82	н/д	н/д	7
7	Niessen 2016 [49]	34	НЭП	1–5	2,4 (0,2–7,1)	74,8	н/д	н/д	27,5

ЛК — локальный контроль, ВБП — выживаемость без прогрессирования

ляет достичь локального одногодичного контроля 98%. Однако с увеличением размеров опухоли риск проведения неполноценной абляции значительно увеличивается. Применение методики для воздействия на более крупные очаги требует репозиции электродов, что создает повышенный риск развития осложнений [48,49]. Потенциальным преимуществом методики является то, что ее эффективность не зависит от расположения опухоли у крупных сосудов.

Также достаточно давно изучаются возможности криоабляции в лечении опухолей печени. В частности, проспективное рандомизированное многоцентровое исследование Wang и соавт. 2015 г. продемонстрировало сопоставимую эффективность криоабляции и РЧА у 180 пациентов с гепатоцеллюлярным раком [51]. В отношении эффективности криоабляции у больных метастатическим колоректальным раком проводились обсервационные исследования. Littrup и соавт. [52] в 2016 г. сообщили о серии из 212 больных, из которых 77 имели олигометастазы рака толстой кишки. При среднем диаметре метастатического очага 2,8 см одногодичный локальный контроль оказался равным 88%. Общее число осложнений составило 5,8%, однако была отмечена летальность — 1,2%. Большая часть осложнений и летальности развились на фоне таких специфических для криодействия явлений, как тромбоцитопения и криошок. Glazer и соавт. [53] в ретроспективной серии, включавшей 61 пациента метастатическим колоректальным раком, показали одногодичный локальный контроль 75,4% и частоту осложнений 10,6%.

Преимуществами криоабляции являются обезболивающий эффект холода, который снижает потребность в анальгетиках, независимость от электрического тока, возможность применения нескольких независимых зондов. Недостатками метода являются относительно высокая стоимость и возможность развития тяжелых осложнений при большом объеме замороженной ткани.

При сравнении результатов локальных абляционных методик можно обратиться к данным мета-анализа 2020 г. Di Martino и соавт., в котором на основании анализа 20 работ с 6767 больными с резектабельными метастазами рака толстой кишки были продемонстрированы показатели 5-летней ОВ 43% для РЧА, 55% для МВА и 20% для криоабляции [54].

Трансартериальная химио- и радиоэмболизация

Комбинированный метод трансартериального селективного введения противоопухолевых лекарственных средств и таргетной эмболической окклюзии известен как трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и широко используется для лечения гипervasкулярных злокачественных опухолей печени. Метод ТАХЭ, при котором микросферы нагружаются иринотеканом (DEBIRI), используется некоторыми исследователями при лечении множественных нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень [55].

Систематический обзор 2013 г. обобщил результаты 6 исследований, включавших 235 пациентов с нерезектабельными метастазами после химиотерапии без использования таргетных препаратов, что не позволяет провести адекватное сравнение ТАХЭ с результатами современной системной терапии [56]. В проведенных рандомизированных исследованиях было отмечено, что добавление химиоэмболизации к стандартной схеме химиотерапии способно увеличить частоту объективных ответов на терапию, однако эти результаты пока не позволяют включить данную методику в число рекомендованных к применению у пациентов с единичными и резектабельными метастазами рака толстой кишки в печень [57–59].

Радиоэмболизация с использованием микросфер с радиоактивным изотопом иттрия-90 (⁹⁰Y) позволяет воздействовать на множественные метастазы в печени путем β-излучения. На данный момент, область применения данной методики — множественное метастатическое поражение печени у больных, исчерпавших возможности лекарственного лечения [60], что выводит анализ результатов ее использования за рамки нашего обзора.

Заключение

Метастазы в печень выявляют у каждого четвертого пациента с впервые выявленным раком толстой кишки и у половины пациентов, оперированных по поводу местно-распространенных опухолей кишечника. Выделение олигометастатической болезни как отдельного феномена

позволило дифференцировать в группе больных диссеминированным раком тех пациентов, у которых применение локальных методов контроля в сочетании с системным лечением может увеличить показатели выживаемости. Методом выбора на сегодняшний день является сочетание хирургического лечения и лекарственной терапии. Однако в целом ряде клинических ситуаций требуется применение менее агрессивных методов локального воздействия на опухоль вместо резекции печени или в дополнение к ней. Среди многочисленных изучаемых

методик наиболее привлекательным вариантом нам представляется использование стереотаксической лучевой терапии как наименее инвазивного и травматичного метода. При этом в настоящее время отсутствует твердая доказательная база, позволяющая однозначно рекомендовать использование того или иного метода локального контроля у пациентов с олигометастазами рака толстой кишки в печень и невозможностью хирургической резекции. Для решения этого вопроса требуются дальнейшие контролируемые исследования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей Н. Москаленко, врач-онколог, заведующий операционным блоком, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Владимир К. Лядов, д. м. н., заведующий отделением онкологии № 4, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедры онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал РМАНПО, Москва, Россия, e-mail: vlyadov@gmail.com

Игорь В. Сагайдак, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lgor_sagaidak@mail.ru

Марина В. Черных, к. м. н., заместитель директора по лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной радиологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Наталья Н. Брицкая, к. м. н., врач-онколог, ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, e-mail: britska_surg@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-4-29-38

For citation: Moskalenko A. N., Lyadov V. K., Sagaydak I. V., Chernykh M. V., Britskaya N. N. Local treatment options for colorectal cancer patients with liver oligometastases: a literature review. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (4) : 29–38 (In Russ.)

LOCAL TREATMENT OPTIONS FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER OLIGOMETASTASES: A LITERATURE REVIEW

A. N. Moskalenko¹, V. K. Lyadov^{1,2,3}, I. V. Sagaydak^{2,4}, M. V. Chernykh^{4,5}, N. N. Britskaya¹

¹ Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Physicians' Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

⁴ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

⁵ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Abstract: Liver metastases is the most common type of colorectal cancer progression. Patients who have undergone surgical resection of liver metastases and received systemic antineoplastic therapy demonstrate the highest survival rates. Recognizing the oligometastatic disease as an individual entity has allowed identification of patients with advanced cancer who may benefit the most from the use of local treatment options. There are several methods of local treatment that can be

currently used for the treatment of liver metastases: surgical resection, stereotactic radiation therapy, radiofrequency or microwave ablation, irreversible electroporation, and cryodestruction. The aim of our review is to provide a comparative assessment of the effectiveness, advantages and disadvantages of these techniques.

Key words: oligometastases, liver resection, colorectal cancer, stereotactic radiation therapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Alexey N. Moskalenko, Oncologist, Head of Surgery Unit, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: mansurgkokod@gmail.com

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, Head of Oncology Department No. 4, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Associate Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Physicians» Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: vlyadov@gmail.com

Igor V. Sagaydak, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Research Associate, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: Igor_sagaidak@mail.ru

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Deputy Director for Medicine, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Radiation Therapy and Plastic Surgery, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Natalia N. Britskaya, MD, PhD, Oncologist, Municipal Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia, e-mail: britska_surg@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram et al. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018.
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8.
3. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006 Sep;42 (14):2212-21. doi: 10.1016/j. ejca. 2006.04.012. Epub 2006 Aug 10. PMID: 16904315.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* 2012; 17:1225-1239.
5. Adam R, De Gramont A, Figueras J et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41:729-741.
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 8–10.
7. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6 (11):8491-8524. doi:10.18632/oncotarget. 3455.
8. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma AB., Collette L., Dekker A., deSouza NM, Dingemans AMC et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020 Jan;21 (1):e18-e28. doi: 10.1016/S1470-2045 (19) 30718-1.
9. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15:346e55.
10. Yoo GS, Yu JI, Park W, Huh SJ, Choi DH. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat Oncol J* 2015;33:301e9.
11. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, Gonzalez Vidal V, Garcia Gomez R, Albert Antequera M. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol (London, England)* 2014;9:258.

12. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, Caraglia M, Di Maio M, Flotta D, Tassone P, Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012 Jun;27 (6):1849-56. doi: 10.3892/or.2012.1740. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22446591.
13. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Dec;20 (13):4312-21. doi: 10.1245/s10434-013-3162-8. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23897009.
14. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006 May;141 (5):460-6; discussion 466-7. doi: 10.1001/archsurg.141.5.460. PMID: 16702517.
15. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, Cho CH, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2009 Jun;197 (6):728-36. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013. Epub 2008 Sep 11. PMID: 18789428.
16. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep;42 (8):945-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318064e752. PMID: 18438208.
17. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum.* 2007;50 (4):478-88.
18. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008;247 (1):125-35.
19. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011 May;18 (5):1380-8. doi: 10.1245/s10434-010-1459-4. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21136180.
20. Sawada Y., Sahara K., Endo I., Sakamoto K., Honda G., Beppu T., Kotake K et al. Long-term outcome of liver resection for colorectal metastases in the presence of extrahepatic disease: A multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27 (11):810-818. doi: 10.1002/jhbp.810.
21. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Lorf T, Niessner M et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Jul;28 (7):1009-17. doi: 10.1007/s00384-013-1648-2. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23371333; PMCID: PMC3712136.
22. Liu W, Sun Y, Zhang L, Xing BC. Negative surgical margin improved long-term survival of colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Oct;30 (10):1365-73. doi: 10.1007/s00384-015-2323-6. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26198997.
23. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008 Oct;248 (4):626-37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1. PMID: 18936576.
24. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, DeMatteo RP, Kingham TP, Kemeny N, Blumgart LH, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg.* 2015 Sep;262 (3):476-85; discussion 483-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000001427. PMID: 26258316; PMCID: PMC4533113.
25. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, Del Fabbro D, Torzilli G. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr;23 (4):1352-60. doi: 10.1245/s10434-015-5009-y. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26714946.
26. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, Fehrenbach U, Lachenmayer A, Banz V, Schöning W, Candinas D, Pratschke J, Beldi G. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery.* 2021 May;169 (5):1061-1068. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.024. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33386128.]
27. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38 (25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.
28. Sawrie SM, Fiveash JB, Caudell JJ. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases and primary hepatocellular carcinoma: normal tissue tolerances and toxicity. *Cancer Control.* 2010 Apr;17 (2):111-9. doi: 10.1177/107327481001700206. PMID: 20404794.

29. Kennedy AS. Radiation oncology approaches in liver malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; e150-5. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e150. PMID: 24857096.
30. Méndez Romero A, de Man RA. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: From technological evolution to improved patient care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30 (4):603-16. doi: 10.1016/j.bpg.2016.06.003. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27644908.
31. van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 97 [3], 377-382. 2010.
32. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141 (3):543-53. doi: 10.1007/s00432-014-1833-x. PMID: 25245052.
33. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, Berglund AE, Welsh EA, Yue B et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95 (5):1399-1404. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.050. PMID: 27319288; PMCID: PMC7771381.
34. Doi H, Uemoto K, Suzuki O, Yamada K, Masai N, Tatsumi D, et al. Effect of primary tumor location and tumor size on the response to radiotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017 Jul;14 (1):453-460. doi: 10.3892/ol.2017.6167. Epub 2017 May 12. PMID: 28693191; PMCID: PMC5494798.
35. Joo JH, Park JH, Kim JC, Yu CS, Lim SB, Park IJ, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 15;99 (4):876-883. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.030. Epub 2017 Jul 31. PMID: 29063852.
36. Vernaleone M, Bonomo P, Di Cataldo V, Saieva C, Masi L, Desideri I et al. Robotic stereotactic radiotherapy for liver oligometastases from colorectal cancer: a single-center experience. *Radiol Med*. 2019 Sep;124 (9):870-876. doi: 10.1007/s11547-019-01042-8. Epub 2019 May 18. PMID: 31104277.
37. Эффективность стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическим поражением печени / С. И. Ткачев, Ю. И. Патютко, С. В. Медведев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21. – № 1. – С. 38-43.
38. Введение термина «ключевой узел» в области комбинированного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени / И. В. Сагайдак, А. В. Назаренко, С. И. Ткачев [и др.] // *Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года / ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. – Санкт-Петербург: АНМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 92.*
39. Hao W., Binbin J., Wei Y., Kun Y. Can Radiofrequency Ablation Replace Liver Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis? A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 2020 Nov 17;10:561669. doi: 10.3389/fonc.2020.561669.
40. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, Heymans J et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41 (8):1189-1204. doi: 10.1007/s00270-018-1959-3. PMID: 29666906; PMCID: PMC6021475.
41. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH et al. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial *BMC Cancer* 2018 Aug 15;18 (1):821. doi: 10.1186/s12885-018-4716-8.
42. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Feb;29 (2):268-275. e1. doi: 10.1016/j.jvir.2017.08.021. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29203394; PMCID: PMC5803367.
43. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*. 2007 Oct;246 (4):559-65; discussion 565-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318155a7b6. PMID: 17893492.
44. Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol*. 2013 Mar;107 (4):324-8. doi: 10.1002/jso.23268. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22996143.]
45. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg*. 2015 Jan;102 (1):85-91. doi: 10.1002/bjs.9649. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25296639; PMCID: PMC4593505.

46. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes--A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*. 2016 Feb;278 (2):601-11. doi: 10.1148/radiol.2015142489. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26267832; PMCID: PMC4734163.
47. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RC 2nd. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol*. 2013 Apr;107 (5):544-9. doi: 10.1002/jso.23280. Epub 2012 Oct 22. PMID: 23090720.
48. Hosein PJ, Echenique A, Loaiza-Bonilla A, Froud T, Barbery K, Rocha Lima CM, Yrizarry JM, Narayanan G. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of colorectal cancer liver metastases with a proposal for a new response evaluation system. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25 (8):1233-1239. e2. doi: 10.1016/j.jvir.2014.04.007.
49. Niessen C, Beyer LP, Pregler B, Dollinger M, Trabold B, Schlitt HJ, J et al. Percutaneous Ablation of Hepatic Tumors Using Irreversible Electroporation: A Prospective Safety and Midterm Efficacy Study in 34 Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27 (4):480-6. doi: 10.1016/j.jvir.2015.12.025.
50. Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. *Radiother Oncol*. 2020 Apr;145:63-70. doi: 10.1016/j.radonc.2019.12.004.
51. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61 (5):1579-90. doi: 10.1002/hep.27548. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25284802.]
52. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U. S. series. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Apr;41 (4):767-80. doi: 10.1007/s00261-016-0687-x.
53. Glazer DI, Tatli S, Shyn PB, Vangel MG, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209 (6):1381-1389. doi:10.2214/AJR.16.17582
54. Di Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzmán I, Martín-Pérez E, Montalti R, Troisi RI. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2020 May;46 (5):772-781. doi: 10.1016/j.ejso.2019.12.003. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31862133.
55. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res*. 2006 Sep-Oct;26 (5B): 3793-5. PMID: 17094403.
56. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Aug;24 (8):1209-17. doi: 10.1016/j.jvir.2013.05.055. PMID: 23885916
57. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012 Apr;32 (4):1387-95. Erratum in: *Anticancer Res*. 2013 Nov;33 (11):5211. PMID: 22493375.
58. Martin RC 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, Kelly LR, Garcia-Monaco RD, Sharma VR, Crocenzi TS, Strasberg SM. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015 Oct 15;121 (20):3649-58. doi: 10.1002/cncr.29534. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26149602.
59. Akinwande O, Dendy M, Ludwig JM, Kim HS. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Surg Oncol*. 2017 Sep;26 (3):268-275. doi: 10.1016/j.suronc.2017.05.003. Epub 2017 May 22. PMID: 28807246.
60. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, Peeters M, Findlay M, Weaver A, Mills J, Wilson C, Adams R, Francis A, Moschandreas J, Virdee PS, Dutton P, Love S, GebSKI V, Gray A; FOXFIRE trial investigators; SIFLOX trial investigators; FOXFIRE-Global trial investigators, van Hazel G, Sharma RA. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18 (9):1159-1171. doi: 10.1016/S1470-2045 (17) 30457-6. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781171; PMCID: PMC5593813.