

УДК 616.36002-19.2

## Гепатотоксичность химиотерапии колоректального рака: современное состояние проблемы

Л.О. Полищук<sup>1</sup>, Л.Д. Козмин<sup>1</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>2</sup>, Е.С. Доровской<sup>1</sup>, О.Г. Скипенко<sup>1</sup><sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН,<sup>2</sup>Московская областная онкологическая больница № 62)

### Hepatotoxic chemotherapy of colorectal cancer: state-of-the-art

L.O. Polishchuk, L.D. Kozmin, D.L. Stroyakovsky, Ye.S. Dorovskoy, O.G. Skipenko

**Цель обзора.** Проанализировать современное состояние проблемы хирургического лечения больных после неoadъювантной химиотерапии.

**Основные положения.** Печень – первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. В настоящее время большинством онкологов принят тезис, что единственным лечением, определяющим высокие цифры выживаемости, является хирургическое. В последнее десятилетие все большее число больных оперируется после длительной химиотерапии. Учитывая системное воздействие цитостатиков, их выраженный иммуносупрессивный и гепатотоксичный характер, можно было ожидать резкого ухудшения показателя послеоперационной заболеваемости и летальности. Однако данные большинства исследований опровергают это предположение. Более того, изменения паренхимы печени и, как следствие, течение периоперационного периода может зависеть от состава и режима химиотерапии.

**Заключение.** Знание спектра гепатотоксичности цитостатиков вместе с пониманием процессов, ответственных за функциональную и регенераторную способность печени, позволит выбрать оптимальную тактику комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака.

**Ключевые слова:** метастазы колоректального рака печени, химиотерапия, гепатологическая токсичность, синусоидальная дилатация, стеатоз, жировая дистрофия, послеоперационные осложнения.

**The aim of review.** To analyze state-of-the-art of surgical treatment of patients after neoadjuvant chemotherapy.

**Original positions.** Liver is the first organ on a way of hematogenous spread of tumor. Now the majority of oncologists accepted the point, that only treatment, that provide high survival rate, is surgical. In the last decade increasing numbers of patients are operated after a long-term chemotherapy. Taking into account systemic action of cytotoxic drugs, their severe immune-suppressive and hepatotoxic features, it was possible to expect dramatic deterioration of postoperative morbidity and mortality figures. However data of the majority of studies deny this assumption. Moreover, changes of hepatic parenchyma and as the consequence, course of perioperational period can depend on composition and mode of chemotherapy.

**Conclusion.** The knowledge of spectrum of hepatotoxic of cytotoxic drugs with comprehension of the processes, that determine functional and regenerative capacity of the liver, allows to choose optimal approach of the combined treatment of patients with colorectal cancer metastases.

**Key words:** liver metastases of colorectal cancer, chemotherapy, hepatological toxicity, sinusoidal dilatation, steatosis, fatty dystrophy, postoperative complications.

На протяжении многих лет колоректальный рак остается одной из серьезных проблем в онкологии, занимая ведущие позиции по показателям заболеваемости. Согласно данным *Всемирной организации здравоохранения* (ВОЗ), в 2007 г. количество заболевших во всем мире составило 945 000, а смертность увеличилась до 492 000 больных в год. В России злокачественные опухоли толстой и прямой кишки в структуре общей онкологической заболеваемости продолжают у мужчин удерживать третье место после рака легких и желудка и у женщин второе место после рака молочной железы (по данным ВОЗ за 2002 г., [www.globocan.com](http://www.globocan.com)). Печень — первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. Как следствие, частота его поражения достигает 70%. Во время установления диагноза злокачественного заболевания толстой или прямой кишки синхронные метастазы в печени диагностируются у 15–25% больных и еще у 20–45% вторичные очаги выявляются в последующие годы [13, 34, 77].

### Оперативное лечение

В настоящее время большинством онкологов принят тезис, что единственным лечением, определяющим высокие цифры выживаемости, является хирургическое. В соответствии с принятыми критериями радикальная операция возможна только у 10–25% пациентов [59]. Основной причиной отказа от резекции является техническая невозможность удаления всех очагов с сохранением достаточного объема остающейся функционирующей паренхимы органа (не менее 25–30% от общего объема). При несоблюдении этого условия возрастает риск развития тяжелой послеоперационной печеночной недостаточности и летального исхода.

На сегодняшний день все более четкими становятся показания к применению методов локальной деструкции, в частности радиочастотной термоабляции (РЧА), в рамках комбинированного лечения метастазов колоректального рака, особенно при использовании двухэтапных хирургических подходов. РЧА позволяет выполнить резекции трех и более сегментов печени при билобарном поражении. Поскольку целью оперативного вмешательства является полное удаление всех вторичных очагов, с онкологической точки зрения этот метод по-прежнему нуждается в критической оценке [2]. Еще одна причина нерезектабельности — онкологическая (присутствие внепеченочных метастазов), но в последнее время появилось много публикаций, в которых это противопоказание становится не столь однозначным [27, 35].

Первую плановую анатомическую гемигепатэктомию по поводу метастазов рака ободочной кишки выполнил J.L. Lortat-Jacob в 1952 г. [44].

В последующие годы гемигепатэктомию прочно вошли с арсенал абдоминальных хирургов и на сегодняшний день стали «золотым стандартом» лечения метастазов колоректального рака с показателями 5-летней выживаемости 25–60% [15, 34, 51, 65, 70]. Выполнение операций в условиях специализированных клиник с участием опытных бригад хирургов и анестезиологов позволяет снизить летальность до 1% и ниже, а количество послеоперационных осложнений до 15–35% [42, 52, 67, 75].

В последнее десятилетие все большее число больных оперируется после длительного химиотерапевтического лечения. Учитывая системное воздействие цитостатиков, их выраженный иммуносупрессивный и гепатотоксичный характер, можно было ожидать резкого ухудшения показателя послеоперационной заболеваемости и летальности. Однако данные большинства исследований опровергают это предположение. Более того, изменения паренхимы печени и, как следствие, течение периоперационного периода может зависеть от состава и режима химиотерапии.

### Неoadъювантная химиотерапия

Во время установления диагноза метастатического колоректального рака печени более 80% больных уже имеют множественное билобарное поражение, расцениваемое хирургами как нерезектабельное. Современные схемы химиотерапии позволяют достичь 2% 5-летней выживаемости, но не дают шанс на полное выздоровление. В единичных работах можно встретить указание на полный морфологически подтвержденный некроз опухоли после лечения цитостатиками, который может достигать 8% после применения многокомпонентных схем [3, 5, 6].

Намного более интересной представляется проблема так называемых *условно* или *потенциально резектабельных* больных. Так называют ситуации, когда первичные локализация, количество или размеры метастазов не позволяют первым этапом выполнить радикальное хирургическое вмешательство. Но после проведенной химиотерапии и ожидаемого от нее уменьшения размеров метастазов можно рассматривать возможность резекции печени с полным удалением внутривнутрипеченочных очагов [53].

В последние годы стандартом химиотерапевтического лечения стали трех- и четырехкомпонентные схемы. Объективный противоопухолевый ответ (*Response Rate*, RR) при использовании *5-фторурацила* (5ФУ) в сочетании с *лейковорином* (ЛВ) — фолиевой кислотой в болюсном режиме или пролонгированными инфузиями не превышал 15–30% [29, 56]. Метод хрономодулированной высокодозной химиотерапии 5ФУ позволял достичь 50% RR, но был связан с

Таблица 1

Резекции печени  
после неоадьювантной химиотерапии

Авторы, год	Количество больных	Режим химиотерапии	RR, %	Резекции печени, %
Adam R. и соавт., 2001 [4]	872	Оксалиплатин + 5ФУЛВ хрономодулированный режим*	—	13,6
Kohne С.Н. и соавт., 2003 [39]	216	5ФУЛВ (режим АИО)	32	1
	214	Иринотекан + 5ФУЛВ (АИО)	54	3
Tournigand С. и соавт., 2004 [72]	109	FOLFIRI → FOLFOX	56	9
	111	FOLFOX → FOLFIRI	54	22
Giacchetti S. и соавт., 2004 [33]	282	FOLFOX2	45	12
	282	Оксалиплатин + 5ФУЛВ хрономодулированный режим	42	13
De Gramont A. и соавт., 2004 [23]	262	FOLFOX4	59	15
	264	FOLFOX7 vs. 5ФУЛВ	58	16
Quenet F. и соавт., 2004 [58]	25	FOLFIRINOX	72	56
Alberts S.R. и соавт., 2005 [7]	42	FOLFOX4	60	40
Abad A. и соавт., 2005 [1]	47	FOLFOXIRI	69	40
Peeters M. и соавт., 2005 [54]	42	FOLFIRI + цетуксимаб	45	21
Cervantes A. и соавт., 2005 [19]	43	FOLFOX4 + цетуксимаб	79	23
Kopetz S. и соавт., 2006 [41]	23	FOLFIRI + бевасизумаб	74	17
Folprecht G. и соавт., 2006 [31]	21	5ФУЛВ (АИО) + иринотекан + цетуксимаб	67	19

\*Преимущественный режим в смешанной химиотерапевтической группе. **FOLFOX4**: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFOX6**: оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFIRI**: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> д.1 + 5ФУЛВ (инфузионный режим). **FOLFOXIRI** или **FOLFIRINOX**: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> д.1 + FOLFOX.

высокой системной токсичностью и технической сложностью проведения [21]. Сочетание инфузионных режимов (5ФУЛВ) с иринотеканом или оксалиплатином позволило улучшить результаты лечения с приемлемыми показателями системной токсичности [24, 57, 66, 71]. Более того, 12–23% больных «перешли» в группу операбельных после того, как размеры очагов уменьшились, и радикальное хирургическое лечение стало возможным (табл. 1).

Добавление к стандартным схемам препаратов направленного действия (бевасизумаб, цетуксимаб) в среднем на 10% повысило RR, что еще на 4% увеличило число радикально оперированных больных [3] (см. табл. 1).

Некоторым особняком в цитостатическом лечении метастазов колоректального рака печени стоит **региональная химиотерапия**. Теоретическими предпосылками для ее внедрения послужили различия в кровоснабжении печени и опухоли. Гепатоциты на 75% кровоснабжаются из системы воротной вены, в то время как метастатические очаги, вырастая до 2–3 мм, получают 80–90% оксигенированной артериальной крови. В 1964 г. R.D. Sullivan провел первую внутривенную *интраартериальную химиотерапию* (ИАХ) у 9 больных с метастатическим колоректальным

раком. В последующие годы изменились не только техника установки катетера, но и препараты, которыми проводится инфузия. Безусловным лидером среди интраартериальных цитостатиков стал препарат группы 5ФУ — флуоридин (*5-fluoro-2'-deoxyuridine*, FUDR). Обладая высоким метаболизмом в печени (94–99% против 19–55% для 5ФУ), он позволил минимизировать системную токсичность [28]. К существенным недостаткам ИАХ можно отнести техническую сложность и повышенный риск осложнений после установки катетера и подкожного резервуара, а также анатомические противопоказания (варианты артериального кровоснабжения) [20, 62]. С онкологической точки зрения, метод улучшил локальный контроль над внутривенным прогрессированием заболевания, при этом RR в некоторых исследованиях достиг 42–62% (в сравнении с RR 5ФУ — 0–21%). Но количество внепеченочных рецидивов возросло в сравнении с группой системной химиотерапии, что негативно отразилось на общей выживаемости [20]. Кроме того, многие исследователи отметили высокий процент лекарственных гепатитов на фоне ИАХ и развитие более тяжелого состояния — склерозирующего холангита у 3–25% больных [62]. В связи с тем что гепатотоксичность региональной

химиотерапии влияла на тактику хирургического лечения, это послужило дополнительным толчком для расширения морфологических исследований, целью которых являлось изучение патологии печени после химиотерапии.

### Патология печени. Стеатоз и стеатогепатит

В норме гепатоциты не накапливают жирные кислоты. Появление триглицеридов в клеточной цитоплазме в виде капель получило название *стеатоза*. В общей популяции эти патологические процессы диагностируются в 10–20% наблюдений, если масса тела находится в пределах нормы. Ожирение резко повышает частоту жировой дистрофии печени: до 60–74% во второй и до 90% в третьей стадии болезни [12, 69]. Микровезикулярный стеатоз (множественные мелкие вкрапления, не смещающие ядро клетки) сопровождается такие заболевания, как острая жировая болезнь печени беременных и токсические реакции на прием вальпроевой кислоты (компонент противосудорожной терапии). Макровезикулярный стеатоз (единичные крупные жировые капли в цитоплазме гепатоцитов, смещающие ядро клетки к периферии) чаще регистрируется при болезнях печени у пациентов с ожирением или сахарным диабетом. Такое же поражение, но единичных клеток, разбросанных по всему органу, можно встретить у больных гепатитом С. Смешанный стеатоз с вовлечением практически каждого гепатоцита — неотъемлемая часть алкогольной болезни печени.

Накопление жира в цитоплазме клетки отмечается и при токсических воздействиях, включая химиотерапию. Невоспалительные изменения печеночной ткани получили название неалкогольной жировой болезни печени, а присутствие нейтрофилов и лимфоцитов вокруг увеличенных за счет жирового включения гепатоцитов и прогрессирующий синусоидальный фиброз стали более известны как неалкогольный *стеатогепатит* [16]. Этот диагноз все чаще привлекает внимание исследователей, так как его частота выше среди больных, получивших цитостатическое лечение. Именно для них был предложен термин CASH — стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией (*chemotherapy-associated steatohepatitis*) [32].

Теория патогенеза было предложено достаточно много, но большинство исследователей склонны придерживаться теории двух «ударов» (*two-«hit» theory*) [50]. Ее авторы С.Р. Day и О.Ф. James в качестве первого «удара» рассматривают накопление жира гепатоцитами. В дальнейшем запускается каскад реакций (вторые «удары»), которые приводят к стеатогепатиту с последующим прогрессирующим фиброзом и циррозом. При этом ключевую роль играют два процесса. Появление

внутриклеточных жирных кислот напрямую активирует микросомальные ферменты системы цитохрома Р-450 и увеличивает пероксисомальную β-оксидацию. В результате переокисления липидов и образования свободных радикалов истощается клеточный запас антиоксидантов, таких как глутатион, и снижается продукция митохондриального аденозинтрифосфата, играющего важную роль в энергетических процессах клетки. В итоге гепатоциты теряют способность нормально реагировать на гипоксию, и снижается общая регенераторная способность органа [61].

Гистологически стеатогепатит выглядит следующим образом. Вместе с баллоноподобной трансформацией вследствие вытеснения цитоплазмы жировой вакуолью разрушается и внутриклеточная цитоплазматическая сеть микрофиламентов. Полуразрушенные кератины соединяются в небольшие агрегаты, которые получили название тел Маллори [25]. Таким образом, стеатоз провоцирует нарушение внутриклеточной микрофиламентной структуры, что, в свою очередь, способно вызвать воспалительные изменения и связанные с ним апоптоз и некроз клеток печени. Гистопатологическое описание повреждений печени, ассоциированных с неалкогольным стеатогепатитом, впервые встречается в работах J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [46]. Функциональные тесты и радиологические находки дают возможность клиницисту заподозрить развитие стеатогепатита, но единственным методом для установления точного диагноза является гистологическое исследование. Первую классификацию жирового поражения печени, основанную на полуколичественном анализе, осуществили Е.М. Brunt и соавт. (позже модифицирована Обществом патологов Национального института здоровья) [17]. Последним вариантом был «счет Клайнера» — система оценок активности стеатогепатита, предложенная D.E. Kleiner и соавт. в 2005 г. на основании регрессионного анализа 14 различных факторов [38].

Следующей стадией научных исследований стало изучение зависимости проводимого лекарственного лечения и степени нарушения строения и функционального состояния гепатоцитов. Количество работ в этой области подтверждает актуальность указанной темы. J. Zeiss и соавт. продемонстрировали зональное накопление жира в печени после ИАХ колоректальных метастазов FUDR [79]. При этом максимальное накопление триглицеридов было в тех сегментах печени, которые получали максимальное количество химиопрепарата. Еще в одном исследовании проводилась биопсия печени после адьювантной химиотерапии 5ФУ и левамизолом, в результате которой у 40% пациентов был установлен стеатоз [49]. По данным компьютерной томографии жировой гепатоз у 47% пациентов после схем с 5ФУ и ЛВ

обнаружили P.D. Peppercorn и соавт. [55]. Но выявить корреляцию между функциональными печеночными тестами, дозировкой цитостатика и степенью гистологических изменений авторам не удалось.

### Синдром синусоидальной обструкции

Микровенозная окклюзия в печени, закончившаяся летальным исходом, была впервые описана F.C. Wilmont в 1920 г. [43]. Причиной послужило токсическое воздействие на печень пирролизидиновых алкалоидов, содержащихся в некоторых сортах растений (например, крестовнике). В течение последующих лет упоминание об этой форме патологии практически не встречается в литературе [48]. Вместе с освоением методики трансплантации стволовых клеток и лечения высокотоксичными лекарственными препаратами этот синдром стал наиболее актуальным. Стоит отметить, что микроциркуляторные нарушения в печени после химиотерапии и трансплантации стволовых клеток схожи гистологически, но по-разному проявляют себя в клинике. И в том, и в другом случае повреждения паренхимы приводят к обструкции мелких внутрипеченочных венул без признаков тромбоза или окклюзии вен более крупного калибра [9]. В клеточной трансплантологии частота подобного осложнения варьирует от 3% в педиатрии, где выполняется аллогенная трансплантация детям, страдающим талассемией, до 65% в центрах, где трансплантация стволовых клеток используется для лечения гематологических заболеваний [45]. Летальность при вено-окклюзионной болезни печени колеблется от 9% (легкая форма) до 98% (тяжелая форма) [47]. Гепатотоксичность в результате цитостатического лечения носит менее драматичный характер. Повидимому, с этим связано разделение двух по сути схожих диагнозов. Абсолютным большинством онкологов принят термин синусоидальной обструкции – в большей степени патоморфологический, чем клинический.

Хотя точная последовательность событий, приводящих к окклюзирующему синдрому, еще не установлена, первопричиной вероятнее всего является повреждение эндотелия венул и синусоидов [68]. В отличие от обычного тромбоза закрытие просвета мелких сосудов обусловлено появлением между эндотелием и подлежащим коллагеновым матриксом отечной соединительной ткани, суживающей просвет. На этой стадии возможно обратное развитие, которое сопровождается фиброзом интимы (концентрическим или сегментарным), полной облитерацией просвета и формированием новых эндотелиальных структур [18]. Если повреждающий внешний фактор не устранен, патологический процесс распространя-

ется на эндотелий синусоидов, особенно ацинарной зоны 3, с внутрипросветным накоплением клеточного детрита, захваченных из кровеносного русла эритроцитов и внеклеточного матрикса. Закрытие просвета множества мелких сосудов может привести к фатальному застою циркуляции [74].

Расширение просвета синусоидов при токсическом лекарственном воздействии является продолжением обструктивного синдрома. При атрофии гепатоцитов в ацинарной зоне 3 или повышении внутрипросветного давления эритроциты могут выходить в пространство Диссе и даже появляться между гепатоцитами.

К выраженной дилатации синусоидов может присоединиться пелиоз. Изначально этот термин использовался для характеристики макроскопических изменений, связанных с образованием в паренхиматозных органах кистозных полостей, заполненных кровью. Микроскопический пелиоз отличается формированием мелких кист без эндотелиальной выстилки (непостоянный критерий), сопровождающихся разрывами ретикулиновых волокон [76, 78]. Макроскопически это может выглядеть как неравномерное синеватое обесцвечивание паренхимы с зонами отечной ткани, что очень сильно напоминает внешний вид органа на ранних стадиях цирроза. A.J. Bilchik объединил эти изменения термином «голубая печень» (blue liver), который последнее время все чаще используется хирургами для описания внешнего вида органа [14].

### Влияние химиотерапии на послеоперационные осложнения

В трансплантологии существует негласное правило: увеличение в печени на 1% доли жировых включений (микро- или макровезикулярных) приводит к снижению на 1% функциональных резервов донорского органа [81]. Можно ли распространить этот же принцип на больных, у которых стеатоз явился результатом химиотерапевтического лечения, не известно до сих пор. В нескольких публикациях удалось установить связь между проведенным цитостатическим лечением, патологией печени и количеством хирургических осложнений (табл. 2). К сожалению, во всех этих публикациях исследовались различные режимы химиотерапии, что не позволяет сделать какие-либо определенные выводы о том, какие препараты и каким образом могли повлиять на послеоперационный период [10, 11, 40, 43]. Тем не менее, авторы пришли к заключению, что вызванный цитостатиками стеатоз (даже тяжелой степени) не является противопоказанием к резекции органа.

Интересен акцент, который авторы сделали на содержании химиотерапии. Именно комбинации

Таблица 2

Стеатоз и его влияние  
на послеоперационный период после неoadьювантной химиотерапии и резекции печени

Авторы, год	Количество пациентов	Тип стеатоза	Количество пациентов по группам	Осложнения, %	Летальность, %
Behrns К.Е. и соавт., 1998 [10]	135	Нет	72	4	3,0
		1 ст.	56	9	7,0
		2–3 ст.	7	14*	14,0
Belghiti J. и соавт., 2000 [11]	478	Нет	441	8	1,0
		Есть	37	22	0
Little S.A. и соавт., 2002 [43]	727	Нет	503	45	2,0
		Есть	224	37	4,9
Kooby D.A. и соавт., 2003 [40]	325	Нет	160	35	5,0
		1 ст.	223	48	5,0
		2–3 ст.	102	62	9,4

\*Печеночная недостаточность.

Таблица 3

Влияние химиотерапии на морфологию печени и послеоперационный период

Авторы, год	Химиотерапия	Количество больных	Морфологические изменения, %			Осложнения, %	P
			стеатоз	стеатогепатит	сосудистые нарушения		
Rubbia-Brandt L. и соавт., 2004 [63]	Нет	66	50,0	0	0	—	—
	Да	87	48,0	0	51,0*	—	—
Vauthey J.N. и соавт., 2006 [73]	Нет	158	8,9	4,4	1,9	18,3	NS
	5ФУ	248	16,6	4,8	0	27,0	
	5ФУ + Iri		10,6	20,2 <sup>†</sup>	4,3	18,0	
	5ФУ + Oxal		3,8	6,3	18,9 <sup>†</sup>	26,5	
	Другие		8,3	0	0	8,3	
Karoui M. и соавт., 2006 [36]	Нет	22	36,4	0	13,6	13,6	0,3
	Да <sup>§</sup>	45	42,2	0	48,9 <sup>†</sup>	37,8	
Aloia T. и соавт., 2006 [8]	Нет	17	12,0	0	18,0	12,0	NS
	5ФУ	23	26,0	0	48,0	48,0	
	5ФУ + Oxal	52	8,0	0	54,0 <sup>†</sup>	27,0	

<sup>†</sup>После химиотерапии с оксалиплатином — 79,0%, <sup>†</sup>Есть статистически значимые отличия, <sup>§</sup>Преобладала схема FOLFOX — 71,0%.

Iri — иринотекан. Oxal — оксалиплатин.

5ФУ с иринотеканом, по мнению исследователей, могли привести к жировой дистрофии у 15 из 34 больных. Канадские коллеги в ретроспективном анализе косвенно подтвердили полученный результат [64]. В основной группе из 53 пациентов 35 получили химиотерапию 5ФУ и еще 9 — в комбинации с иринотеканом. Стеатоз был диагностирован у 56,6% больных этой группы против 23,2% в контрольной ( $p=0,0045$ ), что, однако, не повлияло на послеоперационный период. Более

детальный ретроспективный анализ был проведен J.N. Vauthey и соавт. на основании гистологического исследования 406 препаратов, полученных после резекций печени (табл. 3) [73]. К особенностям работы можно отнести то, что стеатогепатит был выделен как самостоятельное патологическое состояние. Итогом стало выявление зависимости между химиопрепаратом и качественным изменением паренхимы печени. Стеатогепатит коррелировал с химиотерапией иринотеканом — 20,2%

против 4,4–6,3% в остальных группах ( $p=0,0001$ ) и был независимым фактором прогноза послеоперационной летальности.

J.N. Vauthey не был первым исследователем, который обратил внимание на воспалительные изменения ткани печени на фоне жировой дистрофии. F.G. Fernandez опубликовал свои данные годом ранее [30]. В анализ были включены 37 пациентов, 24 из которых оперированы после неoadъювантной химиотерапии. В результате цитотоксическое лечение и ожирение были независимыми факторами развития стеатогепатита. Несмотря на то, что в схемы лекарственного лечения 14 больных был включен иринотекан, отделить его самостоятельное воздействие на паренхиму печени в рамках своего исследования авторы не смогли. Две работы объединяет еще одно заключение — повышение риска печеночной недостаточности в послеоперационный период у пациентов со стеатогепатитом и, как следствие, увеличение показателей 90-дневной летальности (J.N. Vauthey: 15% против 2% в контрольной группе; F.G. Fernandez: 4% против 0%). Все эти данные говорят в пользу того, что воспалительные изменения печени на фоне проведенного лечения и предшествующего стеатоза могут существенно снижать регенераторные способности органа. Следовательно, объединение таких факторов, как химиотерапия иринотеканом, сахарный диабет или ожирение в анамнезе, требует крайне аккуратного планирования оперативных вмешательств, связанных со значительным уменьшением объемов функционирующей ткани [81].

Впервые синдром синусоидальной обструкции и дилатации как результат токсического воздействия химиопрепаратов на паренхиму печени был описан L. Rubbia-Brandt и соавт. — см. табл. 3 [63]. Авторы установили корреляцию между появлением микрососудистых нарушений и терапией препаратом платины. По мнению исследователей, оксалиплатин может приводить к патологической обструкции и расширению синусоидов у 79% больных в сравнении с 23% у тех, кто получал цитотоксическую терапию другими препаратами. При этом гистологические изменения не являлись дозозависимыми. Периоперационный период не исследовался, поэтому на основании проведенной работы нельзя сказать, какое действие оказывали патологические изменения паренхимы органа на показатели послеоперационных осложнений. J.N. Vauthey также обратил внимание на высокий процент сосудистых нарушений именно в группе с оксалиплатинсодержащими режимами: 18,9% против 0–4,3% в других группах ( $p=0,00001$ ) — см. табл. 3 [73]. Тем не менее, эти гистологические нарушения не отразились на цифрах летальности, количестве послеоперационных осложнений и объемах интраоперационной кровопотери.

Большая группа исследователей под руководством M. Karoui в том же году опубликовала свои данные [36]. В ретроспективный анализ вошли 67 больных, из которых 45 получили неoadъювантное лечение цитостатиками не более чем за 2 мес до резекции. При помощи многофакторного анализа авторы выделили три позиции, которые независимо друг от друга коррелировали с осложненным послеоперационным периодом: сочетанные оперативные вмешательства, периоперационные гемотрансфузии и неoadъювантная химиотерапия. Более того, количество послеоперационных осложнений зависело от продолжительности лечения цитостатиками. Сосудистые нарушения чаще сопровождали химиотерапию. Другие патологические состояния встречались в равной степени в обеих группах (см. табл. 3).

Для выявления спектра токсичности одного единственного препарата — оксалиплатина T. Aloia и соавт. проанализировали свой материал [8]. Все схемы химиотерапии в исследовании были хрономодулированными. Количество послеоперационных осложнений имело тенденцию к увеличению после проведенной химиотерапии (см. табл. 3). Выявлена еще одна закономерность. На продолжительность госпитализации оказывал влияние объем интраоперационной гемотрансфузии. При переливании более одной единицы крови (приблизительно 450 мл) длительность пребывания больного в стационаре увеличивалась с  $11,1 \pm 2,6$  до  $14,2 \pm 5,3$  сут ( $p=0,0001$ ), причем 5% пациентов нуждались в повторных хирургических вмешательствах и 5% умирали в течение 6 мес после резекции от тех или иных последствий оперативного лечения. Среди тех, кому кровь не переливалась или ограничивалась одной дозой, ни отсроченной летальности, ни релапаротомий отмечено не было. Гемотрансфузии чаще проводились в группе оксалиплатина — 68% против 27% (5ФУ + ЛВ) и 5% в контрольной группе ( $p=0,03$ ). Однако только один фактор независимо оказывал влияние на объем кровопотери — химиотерапия (безотносительно к ее содержанию и продолжительности).

Практически неисследованной областью в настоящее время является гепатотоксичность гуманизированных антител. На мышах была показана зависимость регенераторных способностей печени от ангиогенеза [26]. Экзогенные VEGF после частичной резекции печени увеличивали пролиферацию гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидов. Анти-VEGF терапия подавляла оба эти процесса, если начиналась в период от 0 до 96 ч после операции. Кроме того, подавление VEGF может отразиться на снижении способности клеток эндотелия к репарации и теоретически приводить к повреждению внутренней выстилки сосудов, увеличивая риск кровотечения и/или тромбоза.

М. D'Angelica и соавт. отметили увеличение объема гемотрансфузий в группе бевасизумаба (500 мл против 300 мл в контроле,  $p=0,04$ ), но на общее количество послеоперационных осложнений это не повлияло [22]. Тем не менее, было зафиксировано более частое нагноение послеоперационных ран после использования моноклонального антитела (18,7% против 6,2% в контроле,  $p=0,29$ ). Эти данные не подтвердились в работе D. Zorzi и соавт., в которой химиотерапия с бевасизумабом не оказывала влияния ни на регенерацию печени после эмболизации правой ветви воротной вены, ни на количество послеоперационных осложнений [80]. Более того, количество осложнений и летальность были выше при лечении без участия направленной терапии (оксалиплатинсодержащие режимы). В исследовании, проведенном ранее, было отмечено уменьшение тяжести и частоты синусоидальной дилатации в группе бевасизумаба [60]. Препарат частично нивелировал токсические эффекты оксалиплатина, т. е. выполнял защитную роль. Если вспомнить, что сосудистые аномалии подавляют регенерацию, присоединение бевасизумаба к соединениям платины должно обладать обратным действием (и это при том, что сам по себе препарат негативно действует на механизм клеточного восстановления). Тем интереснее исследование, которые сочетают бевасизумаб и иринотекан, обладающий другим спектром токсичности. Стоит сказать, что период ожидания между последним введением моноклонального антитела и резекцией печени (6–8 нед) установлен не на основе клинических наблюдений, а с учетом периода

полувыведения препарата, который составляет 21 сут. И большинство клиницистов полагают, что более раннее выполнение операции может иметь негативные последствия из-за подавленного ангиогенеза и скомпрометированных механизмов регенерации. Очевидно, что это утверждение требует дальнейших исследований.

Влияние цетуксимаба на риск послеоперационных осложнений отметили R. Adam и соавт. [3]. Изучив результаты 27 резекций печени после химиотерапии с участием анти-EGFR терапии, авторы диагностировали 52% осложнений (в 8% за счет печеночной недостаточности) и зарегистрировали 3,7% летальных исходов. Эти цифры выше, чем после проведения обычных режимов химиотерапии, но статистическую значимость можно будет определить только после организации соответствующего протокола исследования.

## Заключение

Влияние химиотерапевтического лечения, его структуры и продолжительности на количественные и качественные изменения паренхимы печени продолжает активно обсуждаться. При этом интерес к этой проблеме растет не только среди патоморфологов, но и среди хирургов. Связано это с тем, что знание спектра гепатотоксичности цитостатиков вместе с пониманием процессов, ответственных за функциональную и регенераторную способность печени, позволит выбирать оптимальную тактику комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака.

## Список литературы

1. *Abad A., Anton A., Massuti B.* et al. Resectability of liver metastases (LM) in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) after treatment with the combination of oxaliplatin (OXA), irinotecan (IRI) and 5-FU: Final results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (suppl. 16). – P. 275 [Abstract 3618].
2. *Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M.* et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 239. – P. 818–827.
3. *Adam R., Aloia T., Levi F.* et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 4593–4602.
4. *Adam R., Avisar E., Ariche A.* et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 8, N 4. – P. 347–353.
5. *Adam R., Delvaert V., Pascal G.* et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 644–657.
6. *Adam R., Wicherts D.A., de Haas R.J.* et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1635–1641.
7. *Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C.* et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 36. – P. 1–7.
8. *Aloia T., Sebah M., Plasse M.* et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4983–4990.
9. *Baron F., Deprez M., Beguin Y.* The veno-occlusive disease of the liver // *Haematologica.* – 1997. – Vol. 82. – P. 718–725.
10. *Behrns K.E., Tsiotos G.G., DeSouza N.F.* et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection // *J. Gastrointest. Surg.* – 1998. – Vol. 2. – P. 292–298.
11. *Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S.* et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191. – P. 38–46.
12. *Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F.* et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 112–117.
13. *Bengtsson G., Carlsson G., Hafstrom L., Jonsson P.E.* Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer // *Am. J. Surg.* – 1981. – Vol. 141. – P. 586–589.



14. *Bilchik A.J., Poston G., Curley S.A.* et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9073–9078.
15. *Bodingbauer M., Tamandl D., Schmid K.* et al. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94. – P. 1133–1138.
16. *Brunt E.M.* Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24. – P. 3–20.
17. *Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M.* et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 2467–2474.
18. *Burkhardt A., Kloppel G.* Unusual obliterative disease of the hepatic veins in an infant // *Virchows Arch.* – 1977. – Vol. 375. – P. 225–232.
19. *Cervantes A., Casado E., van Cutsem E.* et al. Cetuximab plus oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) for the epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC) in the first-line setting: a phase II study // *Eur. J. Cancer Suppl.* – 2005. – Vol. 3, N 2. – P. 181 [Abstract 642].
20. *Cohen A.D., Kemeny N.E.* An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer // *Oncologist.* – 2003. – Vol. 8. – P. 553–566.
21. *Cure H., Chevalier V., Adenis A.* et al. Phase II trial of chronomodulated infusion of high-dose fluorouracil and l-folinic acid in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 5. – P. 1175–1181.
22. *D Angelica M., Kornprat P., Gonen M.* et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 759–765.
23. *De Gramont A., Cervantes A., Andre T.* et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23. – [Abstract 3525].
24. *De Gramont A., Figer A., Seymour M.* et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2938–2947.
25. *Denk H., Stumtner C., Zatloukal K.* Mallory body revisited // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 689–702.
26. *Drixler T.A., Vogten M.J., Ritchie E.D.* et al. Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236. – P. 703–711.
27. *Elias D., Liberale G., Vernerey D.* et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect // *Ann. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 12, N 11. – P. 900–909.
28. *Ensminger W.D., Rosowsky A., Raso V.* A clinical pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2-deoxyuridine and 5-fluorouracil // *Cancer Res.* – 1978. – Vol. 38. – P. 3784–3792.
29. *Erlichman C., Fine S., Wong A.* et al. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 469–475.
30. *Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W.* et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on respectability of hepatic colorectal metastases // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – Vol. 200. – P. 845–853.
31. *Folprecht G., Lutz M.P., Schoffski P.* et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17, N 3. – P. 450–456.
32. *Fong Y., Bentrem D.J.* CASH (Chemotherapy-associated steatohepatitis) costs // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 8–9.
33. *Giacchetti S., Bjarnason G.A., Garufi C.* et al. First line infusion of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer: 4-day chronomodulated (FFL4-10) versus 2-day FOLFOX2. A multicenter randomized Phase III trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05963) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23. – [Abstract 3526].
34. *Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M.* et al. Long-term survival following resection of colorectal metastases // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 977–980.
35. *Jaeck D., Nakano H., Bachellier P.* et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9, N 5. – P. 430–438.
36. *Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M.* et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 1–7.
37. *Kemeny N., Fata F.* Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma // *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* – 1999. – Vol. 1. – P. 39–49.
38. *Kleiner D.E., Brunt E.M., van Natta M.* et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 1313–1321.
39. *Kohne C.H., van Cutsem E., Wils J.A.* et al. Irinotecan improves the activity of the AIO regimen in metastatic colorectal cancer: Results of EORTC GI Group study 40986 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 254.
40. *Kooby D.A., Fong Y., Suriawinata A.* et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection // *J. Gastrointest. Surg.* – 2003. – Vol. 7. – P. 1034–1044.
41. *Kopetz S., Abbruzzese J.L., Eng C.* et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (18S) [Abstract 3579].
42. *Laurent C., Sa Cunha A., Couderc P.* et al. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1131–1136.
43. *Little S.A., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P.* et al. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer // *J. Gastrointest. Surg.* – 2002. – Vol. 6. – P. 88–94.
44. *Lortat-Jacob J.L., Robert H.G.* Hepatectomie droite réglée // *Presse Med.* – 1952. – Vol. 60. – P. 549.
45. *Lucarelli G., Galimberti M., Delfini C.* et al. Marrow transplantation for thalassaemia following busulfan and cyclophosphamide // *Lancet.* – 1985. – Vol. 325, N 8442. – P. 1355–1357.
46. *Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J.* Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
47. *McDonald G.B., Hinds M.S., Fisher L.D.* et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after done marrow transplantation: A cohort study of 355 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – P. 255–267.
48. *McLean E.K.* The toxic actions of pyrrolizidine (Senecio) alkaloids // *Pharmacol. Rev.* – 1970. – Vol. 22. – P. 429–483.

49. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 2386–2390.
50. Munster T., Christensen I.J., Moesgaard F., Nielsen H.J. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANXOS Colorectal Cancer Study Group // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87. – P. 1553–1562.
51. Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J.C. et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1254–1262.
52. Nordlinger B., Sorbye H., Debois M. et al. Feasibility and risks of pre-operative chemotherapy (CT) with Folfex 4 and surgery for resectable colorectal cancer liver metastases (LM). Interim results of the EORTC Intergroup randomized phase III study 40983 // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 [Abstract 3528].
53. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P. et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43. – P. 2037–2045.
54. Peeters M., Raoul J.L., van Laetham J.L. et al. Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFIRI) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *Eur. J. Cancer Suppl.* – 2005. – Vol. 3, N 2. – P. 188 [Abstract 664].
55. Peppercorn P.D., Reznik R.H., Wilson P. et al. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer // *Br. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P. 2008–2011.
56. Poon M.A., O'Connell M.J., Wieand H.S. et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: Confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9. – P. 1967–1972.
57. Pozzo C., Basso M., Cassano A. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 933–939.
58. Quenet F., Nordlinger B., Rivoire M. et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfinox): A prospective phase II trial // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 23 [Abstract 3613].
59. Rees M., Plant G., Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer // *Br. J. Surg.* – 1997. – Vol. 84. – P. 1136–1140.
60. Ribero D., Wang H., Donadon M. et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110. – P. 2761–2767.
61. Robertson G., Leclercq I., Farrell G.C. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1135–1139.
62. Ruan D.T., Warren R.S. Liver-directed therapies in colorectal cancer // *Semin. Oncol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 85–94.
63. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 460–466.
64. Sahajpal A., Vollmer C.M., Dixon E. et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes // *J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 95. – P. 22–27.
65. Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history // *Br. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77. – P. 1241–1246.
66. Schmoll H.J., Cassidy J. Integrating oxaliplatin into the management of colorectal cancer // *Oncologist.* – 2001. – Vol. 6 (suppl. 4). – P. 24–28.
67. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P. et al. Predictive Indices of morbidity and mortality after liver resection // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243. – P. 373–379.
68. Shulman H.M., Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease – liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – Vol. 10. – P. 197–214.
69. Silverman J.F., O'Brien K.F., Long S. et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes // *Am. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 85. – P. 1349–1355.
70. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 94. – P. 982–999.
71. Teufel A., Steinmann S., Siebler J. et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer // *BMC Cancer.* – 2004. – Vol. 4, N 38. – P. 1–8.
72. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 229–237.
73. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2065–2072.
74. Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M. et al. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 1238–1247.
75. Weber S.M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 7, N 9. – P. 643–650.
76. Wold L.E., Ludwig J. Peliosis hepatis: two morphologic variants? // *Hum. Pathol.* – 1981. – Vol. 12. – P. 388–389.
77. Yoon S.S., Tanabe K.K. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases // *Oncologist.* – 1999. – Vol. 4. – P. 197–208.
78. Zafrani E.S. An additional argument for a toxic mechanism of peliosis hepatis in man // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 11. – P. 322–323.
79. Zeiss J., Merrick H.W., Savolaine E.R. et al. Fatty liver change as a result of hepatic artery infusion chemotherapy // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1990. – Vol. 13. – P. 156–160.
80. Zorzi D., Chun Y.S., Madoff D.C. et al. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15, N 10. – P. 2765–2772.
81. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol. 94. – P. 274–286.