

ЭЛАСТОГРАФИЯ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Борсуков А.В., Морозова Т.Г.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Смоленск
(директор ПНИЛ – д.м.н., профессор А.В.Борсуков)

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ возможностей методики сдвиговой волны (2DSWE) в диагностике метастатического поражения печени в рамках проведения мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено обследование 95 пациентов с наличием метастазов в печени, с установленным первичным очагом: 28 (29,4%) – рак легкого, 31 (32,6%) – злокачественное новообразование желудка (ЗНО), 9 (9,5%) – ЗНО поджелудочной железы, 16 – колоректальный рак, 9 (17,8%) – ЗНО матки, 11 (20%) – ЗНО яичников. У всех больных (n=95) выявлены метакронные метастазы (6-18 мес. после оперативного лечения). Обязательным в алгоритме обследования пациентов являлось использование мультипараметрического УЗИ (В – режим, эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) и УЗИ с контрастными усилением).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Данные В-режима, цветового доплеровского картирования и ЭСВ оказались полезными при разграничении неинвазивного или инвазивного характера роста метастаза: $AUC=0,898$ (95% ДИ 0,879-0,957), что свидетельствовало о высокой информативности метода. Прогностическая ценность ЭСВ увеличивалась при динамическом наблюдении за пациентами: $AUC=0,991$ (95% ДИ 0,944-0,997), что подтвердило информативность метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Разработаны критерии неинвазивного и инвазивного роста метастазов печени по данным ЭСВ, что важно для предоперационного планирования. Прогностическая значимость ЭСВ в рамках мультипараметрического УЗИ увеличивается при динамическом наблюдении за пациентами в сроки более 6 месяцев.

[Ключевые слова: метакронные метастазы в печени, эластография, эхоконтраст]

SHEARWAVE ELASTOGRAPHY IN THE LIVER METASTASE DIAGNOSIS DURING MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND

Borsukov A.V., Morozova T.G.

Smolensk State Medical University, Russian Ministry of Health, Smolensk, Russia

PURPOSE OF THE STUDY. Analysis of the possibility of a shearwave elastography (2D-SWE) approach in the diagnosis of metastatic liver damage within the framework of multiparametric ultrasound.

MATERIALS AND METHODS. A survey of 95 patients with liver metastases with a primary focus: 28 (29,4%) – lung cancer, 31 (32,6%) – malignant neoplasm of the stomach (SNO), 9 (9,5%) – pancreatic cancer, 16 – colorectal cancer, 9 (17,8%) – uterine cancer, 11 (20%) – ovarian malignancy was conducted. Metachronous metastases were detected in all patients (n=95) (6-18 months after surgical treatment.) The use of multiparametric ultrasound (B-mode, shearwave elastography and ultrasound with contrast enhancement) was mandatory in the patient examination algorithm.

RESULTS. The results of B-mode, color Doppler mapping and SWE are important for evaluating non-invasive or invasive nature of metastasis growth: $AUC=0,889$ (95% CI 0,879-0,957), indicating very good quality. The predictive value of SWE increased with dynamic observation of patients: $AUC=0,991$ (95% CI 0,944-0,997), which indicated a very good quality.

CONCLUSION. The criteria for noninvasive and invasive growth of the metastatic process in the liver parenchyma with SWE are developed, it is important for preoperative planning. Prognostic significance of SWE within the scope of multiparametric ultrasound increases at dynamic observation of patients for more than 6 months.

[Keywords: metachronous liver metastases, elastography, contrast enhanced ultrasound]

Адрес для переписки: Морозова Татьяна Геннадьевна, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Крупской, д. 28, Смоленск, 214019, тел.: 89107674560, e-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Отсутствие патогномичных симптомов на ранних стадиях развития злокачественного процесса зачастую приводит к диагностическим ошибкам [1-4]. При анализе конкретного случая заболевания врач каждый раз собирает «мозаику» из клинических и анамнестических данных пациента, резуль-

татов его радиологических и лабораторных методов диагностики, патоморфологических и молекулярных характеристик выявленной опухоли [5-7]. Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения при печеночных метастазах рака является отсутствие специфических симптомов пора-

Таблица 1. Характеристика отдаленных метастазов (Gennari et al. (1982); Ганцев Ш.Х., Ишмуратова Р.Ш., Атнабаев Р.Д., 2008) [22]

Признак	Количество пациентов (абс., %)
Поражение долей печени: правая доля печени левая доля печени обе доли (билобарные)	31 (32,6%) – стадия III по Gennari et al. (1982) 29 (30,5%) – стадия I по Gennari et al. (1982) 35 (36,9%) – стадия II Gennari et al. (1982)
Характер метастазов в печени: солитарные единичные множественные	44 (46,3%) – стадия III по Gennari et al. (1982) 12 (12,6%) – стадия I по Gennari et al. (1982) 39 (41,1%) – стадия II по Gennari et al. (1982)
Размер наибольшего метастаза: от 2-3 см 4-5 см >5 см	32 (33,7%) – стадия I по Gennari et al. (1982) 17 (17,9%) – стадия III по Gennari et al. (1982) 46 (48,4%) – стадия III по Gennari et al. (1982)

жения печени на протяжении длительного времени [1,5-8]. Длительность бессимптомного периода определяется скоростью развития метастазов в паренхиме печени, локализацией и числом метастатических очагов в органе, функциональным состоянием паренхимы печени, других органов и систем организма [5-7,9]. Патологические процессы в опухолевом узле различны: формирование полноценной стромы и сосудов, встраивание опухолевых клеток в строму с вытеснением гепатоцитов. Большой метастатический узел на периферии сегмента печени долго может быть бессимптомным, а небольшой, растущий рядом с крупными внутрипеченочными сосудами и желчными протоками, быстро вызывает симптомы поражения печени [1,3,5-7]. Злокачественный процесс может достаточно долго маскироваться сопутствующей патологией, что также мешает раннему выявлению метастазов [1-4].

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным, относительно простым, информативным методом оценки состояния печени [1,3,5,6,10,11]. Метод полезен при начальном обследовании больных, но до 50% ложноотрицательных результатов вызывают сложности в дифференцировке злокачественного и доброкачественного процессов [1,12]. Чувствительность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике печеночных метастазов составляет 85%, специфичность – 70% [1,6-9]. Метод эффективен при динамическом наблюдении, но на МСКТ без использования контрастного усиления не видно гиповаскулярных образований, а последние более характерны для метастазов колоректального рака. Наличие противопоказаний к применению контрастного вещества ограничивает возможности этого диагностического метода. В подобных случаях требуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ), являющейся одним из лучших методов диагностики опухолевых и опухо-

левидных изменений в печени [1,10-13]. Следует отметить, что ограничением к проведению МСКТ и/или МРТ с контрастированием является наличие аллергических реакций у пациента на контрастирующий агент, хроническая болезнь почек (повышение уровня креатинина, мочевины, нарушение скорости клубочковой фильтрации), избыточная масса тела, не позволяющая техническое проведение исследования [9-12,14]. Динамическая ценность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) более очевидна в выявлении метастазов по брюшине, однако, с учетом оснащенности ряда клиник, не всегда доступна для ранней диагностики патологического процесса [1,11,15-18]. Чрескожная тонкоигольная биопсия остается эффективным и точным методом морфологической верификации, особенно под УЗ-контролем, хотя и имеет ряд неблагоприятных последствий для данной категории пациентов [5,7,9,19,20]. Модернизация подходов к динамическому наблюдению и ранней диагностике метастатического процесса в паренхиме печени в рамках проведения УЗИ с использованием режимов эластографии и УЗИ с контрастным усилением остается важной задачей у данной категории больных [7,9].

ЦЕЛЬ

Анализ возможностей эластографии сдвиговой волны (2DSWE) в диагностике метастатического поражения печени в рамках проведения мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 95 пациентов с метастазами в печени с 2013 по 2017 гг. Все исследуе-

У всех больных (n=95) метастазы были метасинхронные (6-18 мес. после оперативного лечения) (Табл. 1). Всем пациентам исследуемой группы предварительная постановка заключения по данным УЗ – картины очаговых образований печени предусматривала стандартную оценку размеров очага, описание его экоструктуры, гемодинамики. Обязательным в алгоритме обследования пациентов являлось использование эластографии сдвиговой волны (ЭСВ) (цифровая ультразвуковая портативная система «Ангиодин-Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС», Россия) при поступлении, а затем на этапах динамического наблюдения. В качестве референтных методов для оценки возможностей ЭСВ при очаговой патологии печени использовались МСКТ с контрастированием (n=34 (35,7%)), МРТ с контрастированием (n=49 (51,5%)), прицельная пунктирно-аспирационная биопсия под ультра-

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета программ Statistica-7, SPSS-10. Проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника) и определяемая AUC (Area Under Curve). Значения оценивались с помощью сравнительного теста ROC (MedCalc) с 95 % доверительным интервалом.

В – режим, режим ЦДК неспецифичны и не коррелируют с данными МСКТ (AUC=0,569 (95% ДИ 0,475-0,617, AUC=0,885 (95% ДИ 0,701-0,903, соответственно). Дополнительное проведение эластографии сдвиговой волны позволило получить коли-



Снимок, Научно-Исследовательская Лаборатория
Врач: * Пациент:

60.0 кПа

0 кПа

6, кПа
Сред 1.20
Сдвг 0.97
Макс 3.06
Макс 7.81

Отправить в
электронку

Доп С1-5/60
Брошная поло..
Основная
Глубина 144 мм
ФК 0.0
ДЛ 70 | 263 Аб..
Диспл 6.0 Аб..
Мощность 100%
Ч 3.5 МГц
MM 2.1 Тисс 0.5
Тисс 0.8

К-Э
С-Э

КО 59 | 6-4 mm

Рисунок 1г. Режим ЭСВ: УЗ-эластограмма метастазов рака печени: эластометрия очага размером 40 мм: 5.20 кПа

чественную оценку. Ниже представленный клинический пример четко описывает возможности ЭСВ в диагностике метастатического процесса. Патофизиологические особенности роста метастазов (гипоксическое повреждение опухолевой ткани с развитием воспаления, кровоизлияний и зон некроза в опухоли, нарушение микроциркуляции, локальный внутрипеченочный холестаз, иммунная реакция) предполагали проведение ЭСВ не только в центре метастаза, но и в перифокальной его зоне, а также вне очага. Нижеописанный клинический пример пациента 68 лет, с установленным ЗНО легкого (Т3N1M0) в 2016 году, в 2017 году установлено прогрессирование заболевания в виде метастазов в печени (Рис. 1а, Рис. 1б, Рис. 1в).

На рисунке 1г представлена УЗ-эластограмма этого же пациента, но очаг менее жесткий и соизмерим с жесткостью неизменной паренхимы (Рис. 1г).

Данный клинический пример подтверждает положение Европейских рекомендаций 2013 года и рекомендаций Всемирной Федерации УЗ – диагностики в медицине и биологии (клиническое использование УЗ – эластографии печени) 2015 года о невозможности применения эластографии в качестве средства дифференциальной диагностики природы очагов на первом этапе алгоритма обследования пациентов [6,9].

Сопоставление данных 2DSWE и референтных методов: пункционная биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного биоптата, МСКТ печени позволили установить, что данные эластометрии могут позволить оценить характер роста очага. По данным эластометрических показателей ЭСВ в центре очага (X), его перифокальной зоне (Z) и в неизменной паренхиме (Y) были разработаны положения: при $X > Z > Y$ и $X > 1,5Y$ диагностируют инвазивный рост (по дан-

ным ультразвукового исследования, контуры очага неровные: нет четкой границы «очаг – окружающая паренхима», имеет «звездчатую форму»); при $X > Z \leq 1,5Y$ – неинвазивный рост очага (по данным УЗИ очаг имеет четкие ровные контуры, граница «очаг – окружающая паренхима» визуализируется). Определение инвазивного и неинвазивного характера необходимо для прогноза темпа роста метастаза, прогнозирования категории нерезектабельности и резектабельности пациентов с метастазами в печени, объема прогнозируемого оперативного вмешательства на фоне проведенной ПХТ для пациентов с инвазивным и/или неинвазивным характером.

В рамках мультипараметрического использования УЗИ, помимо ЭСВ, было проведено УЗИ с контрастным усилением ($n=27$). В качестве контрастного препарата использовался препарат «Соноvue» в количестве 2,5 мл, его болюсное введение проводилось после постановки катетера (G18) в кубитальную вену. Использование эхоконтрастного препарата при проведении УЗИ было необходимо для уточнения количества, размеров и характера васкуляризации метастатических очагов перед назначением полихимиотерапии. Анализ артериальной фазы показал быстрое равномерное контрастирование очага, что соответствует метастатической природе очага (рис. 2а). В порто-венозной фазе: наблюдалось быстрое выведение контраста из очага по сравнению с паренхимой печени. В венозную фазу стали четко визуализироваться три новых фокуса очагов в IV–V сегментах печени, которые не визуализировались при УЗИ во всех его режимах (рис. 2б).

Вышеописанные данные мультипараметрического УЗИ позволили онкологам и хирургам решить вопрос дальнейшей тактики ведения больных:



Рисунок 2а. УЗИ с эхоконтрастированием очага в печени: артериальная фаза 17-38 сек, равномерное, быстрое контрастирование всего объема очага

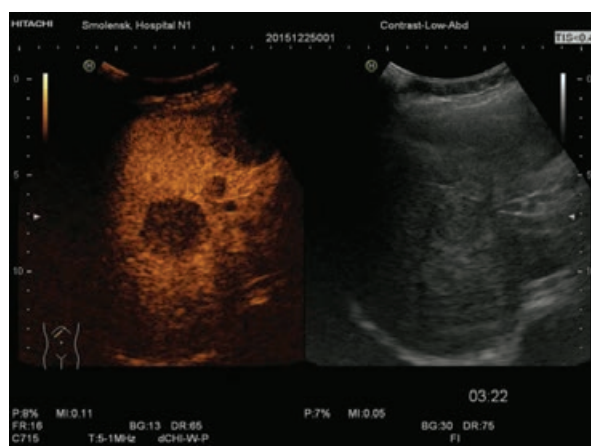


Рисунок 2б. УЗИ с эхоконтрастированием очага в печени: поздняя венозная фаза 1,5-4 мин, быстрое выведение эхоконтраста из очага

Таблица 2. Площадь под ROC – кривой (AUC) для ЭСВ при поступлении и динамическом наблюдении за пациентами

Вид эластографического исследования	Тестовые переменные: предполагаемая вероятность				
	AUC	Стандартная ошибка ¹	Статистическая значимость ²	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
Эластография сдвиговых волн (при поступлении)	0,898	0,029	0,0001	0,879	0,957
Эластография сдвиговых волн (при динамическом наблюдении)	0,991	0,031	0,0001	0,944	0,997

Примечание: ¹ – в непараметрическом случае; ² – значение, меньше чем 0,05, рассматривается как значимое

о необходимости назначения полихимиотерапии; об объеме и доступе хирургического вмешательства (резекция печени: атипичная, анатомическая; гемигепатэктомия: левосторонняя, правосторонняя; открытый или лапароскопический доступы). В таблице 2 приведены тестовые переменные для ЭСВ при поступлении и в динамическом наблюдении за пациентами (Табл. 2).

Диагностическая значимость показателей ЭСВ при поступлении была высокой (AUC=0,8-0,9), что позволяло рассматривать результаты эластометрии (центр очага – перифокальная зона – неизмененная паренхима) в качестве дополнительных данных в дифференциальной диагностике характера роста. Анализ ROC – кривой для прогнозирования роста очагового образования, по данным ЭСВ, показал следующее: AUC=0,898 (95% ДИ 0,879-0,957), что свидетельствовало об очень хорошем качестве высокой диагностической точности. Прогностическая ценность ЭСВ в рамках мультипараметрического УЗИ по результатам ROC – анализа увеличивалась при динамическом наблюдении за пациентами: AUC=0,991 (95% ДИ 0,944-0,997), что свидетельствовало об очень хорошем качестве.

«Способ дифференциальной диагностики характера очаговых изменений в паренхиме печени», авторы Борсуков А.В., Морзова Т.Г.), которые могут быть использованы в качестве дифференциальной диагностики при установленных ЗНО [21]. В этом отношении показатели ЭСВ становятся более перспективными. В данном исследовании было проведено сопоставление результатов референтных методов и ЭСВ на предмет характера роста метастазов в паренхиме печени. Важно отметить, что ограничение возможностей МСКТ и МРТ с контрастированием при наличии противопоказаний к контрастным препаратам у пациентов, можно заменить использованием УЗИ с контрастным усилением.

Данный мультипараметрический подход позволил сравнить и оценить возможности ЭСВ при поступлении и в динамическом наблюдении за больными, указывая на их ценность, на каждом этапе обследования. Несмотря на возможности новых диагностических методов, наиболее точным методом в определении природы очагового поражения печени остается за прицельной ПАБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение В – режима, режима ЦДК для дифференциальной диагностики очаговых образований на настоящем этапе развития современной диагностической медицины недостаточны, более точные результаты можно получить по данным МСКТ. Позиционирование 2DSWE относительно использования в дифференциальной диагностике генеза очагов на настоящий момент не применим, поэтому оптимально использовать мультипараметрический подход при проведении УЗИ, что позволило разработать критерии неинвазивного и инвазивного роста метастатического процесса в паренхиме печени по данным ЭСВ (AUC=0,898 (95% ДИ 0,879-0,957)), важного для предоперационного планирования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

УЗ – скрининг очаговой патологии печени обеспечивает первичную профилактику, предоставляя возможность обнаружить ЗНО в паренхиме, что, безусловно, влияет на прогноз заболевания. Однако возможность УЗ – скрининга без использования дополнительных опций и референтных методов сомнительна, относительно четкой постановки диагноза [1,2]. Внедрение ЭСВ в клиническую практику для пациентов с очаговой патологией, с целью определения природы очаговой патологии лечения в Европейских рекомендациях 2013 года поставлена под сомнение [4-6]. Этот факт стал стимулом для разработки новых эластографических критериев по данным ЭСВ (патент № 2571335

Прогностическая значимость ЭСВ в рамках мультипараметрического УЗИ увеличивается при динамическом наблюдении за пациентами $AUC=0,991$ (95% ДИ 0,944-0,997), что свидетельствует об очень хорошем качестве. В диагностическом алгоритме обследования больных с очаговой патологией печени, помимо данных ЭСВ, значительную роль в дифференциальной диагностике полноценно оказывает УЗИ с контрастными препаратами. Необходимо отметить, что применение УЗИ с контрастными препаратами оптимально в связи с необходимостью ограничения лучевой нагрузки (риск развития аллергических реакций на контрастный препарат при МСКТ), имеющейся в анамнезе хронической болезни почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / Под ред. В.А. Горбуновой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 288 с.
2. Морозова, Т.Г. Комплексная эластография печени: алгоритм выбора методики при диффузных заболеваниях печени. / Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 3. – с. 8-14.
3. Морозова, Т.Г. Эластография при эндосонографии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: новое направление диагностики. / Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2014. – № 3 (59). – с. 239-243.
4. Лукьянченко, А.Б. Современная тактика распознавания новообразований печени. / А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева // М.: Издательская группа РОНЦ; Практическая медицина. – 2015. – 184 с.
5. Морозова, Т.Г. Обоснование использования комплексной эластографии при диффузных заболеваниях печени. / Т.Г. Морозова, А.А. Борсуков // В мире научных открытий. – 2016. – № 8 (80). – с. 10-27.
6. Борсуков, А.В. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). / А.В. Борсуков, С.Б. Крюковский, В.Н. Покусаева и соавт. // Смоленск: Смоленская гор. Типография. – 2011. – 276 с.
7. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – с. 145-146.
8. Морозова, Т.Г. Мультипараметрические ультразвуковые исследования при заболеваниях печени и поджелудочной железы в современных условиях. / Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков, В.Г. Плешков // Клиническая практика. – 2016. – № 2. – с. 40-45.
9. Эластография сдвиговой волны: анализ клинических примеров (под редакцией А.В. Борсуков). – Смоленск: «Смоленская городская типография», 2017. – 374 с.
10. Bamber, J. EFSUMB Guideline sand Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. / J. Bamber, D. Cosgrove, C.F. Dietrich et al. // Ultraschall in Med. – 2013. – v. 34. – p. 169-184.
11. Bo XW 2D shear-wave ultrasound elastography (SWE) evaluation of ablation zone following radiofrequency ablation of liver lesions: is it more accurate? / XW Bo et al. Br. J. Radiol. – April, 2016; 89 (1060); 20150852.
12. Cosgrove, D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications / D. Cosgrove, J. Bamber, C.F. Dietrich et al. // Published on-line: 2013.
13. Ferraioli, G. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. / G. Ferraioli, C. Filice, L. Castera et al. // Ultrasound in Med. and Biol. – 2015. – v. 41 (№ 5). – p. 1161-1179.
14. Ferraioli, G. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. / G. Ferraioli, C. Tinelli, M. Zicchetti et al. // European Journal Radiology. – 2012. – v. 81. – p. 3102-3106.
15. Friedrich-Rust, M. Point Shear Wave Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Comparison to Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Prospective International Multicenter Study. / M. Friedrich-Rust, Lupsor, M. de Knecht. // Ultraschall in Med. – 2015; 36: 239-247.
16. Gherlan, G.S. Liver ultrasound elastography: More than staging the disease. / G.S. Gherlan // World J. Hepatol. – 2015; 7: 1595-1600.
17. Göbel, T. Transient elastography improves detection of liver cirrhosis compared to routine screening tests. / T. Göbel, J. Schadeewaldt-Tümmers, L. Greiner et al. // World J. Gastroenterol. – 2015; 21: 953-960.
18. Ransohoff, D.F. Clinical guideline: Part I – suggested technique for fecal occult blood testing and interpretation in colorectal cancer screening. / D.F. Ransohoff, C.A. Lang // Ann. Intern. Med. – 1997; 126: 808-810.
19. Ichikawa, S. Comparison of the diagnostic accuracies of magnetic resonance elastography and transient elastography for hepatic fibrosis. / S. Ichikawa, U. Motosugi, H. Morisaka et al. // Magn. Reson Imaging. – 2015; 33: 2630.
20. Liao, L.Y. Acoustic radiation force impulse elastography of the liver in healthy patients: test location, reference range and influence of gender and body mass index. / L.Y. Liao, K.L. Kuo, H.S. Chiang et al. // Ultrasound Med. Biology. – 2015. – v. 41. – p. 698-704.
21. Патент РФ № 2014137721/14, 17.09.2014. Способ дифференциальной диагностики характера очаговых изменений в паренхиме печени // Патент России № 2571335. 2015. Бюл. № 35/ Борсуков А.В., Морозова Т.Г.
22. Gennary, L. Proposal for a clinical classification of liver Metastases. / L. Gennary, R. Doci, Bozzetti et al. // Tumori. – 1982. – v. 68. p. 443-449.