

7. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97.

8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-50. DOI: 10.1056/NEJM199201233260406.

9. Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, et al. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2010;105(3):318-22. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.09.032.

10. Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, Kato K, Uemura S, Yu B, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J*. 2014;167(1):59-67. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.10.011.

11. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75. PMID: 10807742.

12. Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, Bernhard L, Gerber BL, Jean-Louis J, et al. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(20):1961-79. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.018.

13. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103(4):604-16. PMID: 11157729.

14. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, et al. Human monocyte-

derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92(6):1565-9. PMID: 7664441.

15. Minami Y, Phipps J, Hoyt T, Milner TE, Ong DS, Soeda T, et al. Clinical utility of quantitative bright spots analysis in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015; 31:1479-1487. DOI: 10.1007/s10554-015-0714-y.

16. MacNeill BD, Jang IK, Bouma BE, Iftimia N, Takano M, Yabushita H, et al. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):972-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.066.

17. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(19):1748-58. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.071.

18. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89(1):36-44. PMID: 8281670.

19. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93(7):1354-63. PMID: 8641024.

DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-1-57-62

РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ - СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД РЕГИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

А.А. Серегин ², А.И. Зайцев ², Е.М. Загайнов ², Е.Г. Шарабрин ¹, В.Е. Загайнов ^{1,2}

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

²Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

Серегин Андрей Анатольевич - зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Зайцев Алексей Иванович - врач рентгенохирургического отделения клинической больницы № 1 Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Загайнов Егор Михайлович - врач рентгенохирургического отделения клинической больницы № 1 Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

Шарабрин Евгений Георгиевич - д.м.н., директор НИИ ПФМ НижГМА, Нижний Новгород, Россия
эл. почта: sharabrin@hotmail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич - к.м.н., главный специалист по хирургии Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России, зав. кафедрой хирургии ФОИС, Нижний Новгород, Россия

Работа представляет собой обзор литературы, посвященный одной из важнейших тем современной онкологии - лечение больных злокачественными опухолями печени. Акцент в работе сделан на анализе изучения современных рентгеноэндоваскулярных методов лечения - рассматривается транскатетерная химиоэмболизация печеночной артерии. Описаны морфо-функциональные основы химиоэмболизации, приведено сравнение химиоэмболизационных препаратов, показаны результаты лечения. Сделан вывод об эффективности, позволяющей достичь положительной динамики и стабилизации процесса.

Ключевые слова: опухоли печени, печеночная артерия, рентгеноэндоваскулярные методы лечения, транскатетерная химиоэмболизация, химиоэмболизация, обзор литературы.

ENDOVASCULAR CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY - A MODERN METHOD OF LOCAL CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT LIVER LESIONS

**Andrey A. Seregin², Aleksey A. Zaytsev², Egor M. Zagaynov²,
Evgeniy G. Sharabrin¹, Vladimir E. Zagaynov^{1,2}**

¹Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

²Privolzhskiy Regional Medical Centre Federal Medical-Biological Agency of Russia, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Seregin Anrey Anatolevich – Head at the X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment Department of Privolzhskiy Regional Medical Centre of Federal Medical and Biological Agency, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Zaytsev Aleksey Ivanovich – Physician at the X-ray Surgical Department of Clinical Hospital №1 of Privolzhskiy Regional Medical Centre of Federal Medical and Biological Agency, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Zagaynov Egor Mikhailovich – Physician at the X-ray Surgical Department of Clinical Hospital №1 of Privolzhskiy Regional Medical Centre of Federal Medical and Biological Agency, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

Sharabrin Evgeniy Georgievich – Doctor of Medical Sciences, Director of Research and Education Institution of Applied and Fundamental Medicine of Nizhegorodskiy State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russian Federation, e-mail: sharabrin@hotmail.ru

Zagaynov Vladimir Evgenevich – Candidate of Medical Sciences, Chief Surgery Specialist of Privolzhskiy Regional Medical Centre of Federal Medical and Biological Agency, Russia, Chair of Surgery Department in the Faculty of Foreign Students Education, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

The paper deals with the review of literature devoted to one of the most important issues of contemporary oncology: treatment of malignant liver tumors. Much attention is paid to the analysis of modern endovascular treatment methods research, namely – transcatheter chemoembolization of the hepatic artery. The morphological and functional bases of chemoembolization are described in detail. The comparison between chemoembolization drugs are noted in the article, too. The results of research are shown. The conclusions about the efficiency that allows achieving positive dynamics and stabilization of the process are drawn.

Keywords: liver tumors, hepatic artery, x-ray endovascular methods of treatment, transcatheter chemoembolization, chemoembolization, review of literature.

В структуре злокачественных новообразований печени выделяют две основных формы: первичный рак печени (ПРП) (гепатоцеллюлярный рак, гепатома) и метастатическое поражение. В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени занимает 6-е место (5,7%) среди всех регистрируемых случаев рака [1,2,3]. В России ежегодно диагностируется более 6000 случаев ПРП. Метастатическое поражение печени по результатам вскры-

тий наблюдается у 20-70% онкологических больных [3,4,5]. Наиболее частым (более 80%) источником метастазирования является рак ободочной и прямой кишок [4,5]. Пятилетняя выживаемость пациентов как с первичным, так и с метастатическим раком крайне низкая 5-6% [3,5,7]

Классическая методика лечения больного со злокачественным поражением печени включает следующие этапы: хирургическое удаление первичного

опухолевого очага и резекция печени с метастазами, а также системное химиотерапевтическое лечение, направленное на уничтожение или уменьшение объема патологического процесса в печени, в том числе с целью достижения операбельного состояния [2, 5-7]. Однако радикальная операция при установлении диагноза первичного рака или метастазирования возможна только у 5–15% больных [6-8]. Рецидив и/или прогрессирование метастатического поражения после операции резекции печени наблюдается у 20–60% пациентов, причем только у трети пациентов возможно выполнение повторной операции [6-9].

Очевидно, что паллиативная химиотерапия требуется более чем 70% больных со злокачественными опухолями печени. Однако эффективность системной химиотерапии при неоперабельном поражении не превышает 20–30% при выживаемости 3–4 месяца даже при использовании комбинаций нескольких препаратов [8-10]. По всей видимости, при внутривенном введении химиопрепаратов терапевтическая концентрация достигается лишь на короткое время и не оказывает необходимого воздействия на опухолевые клетки, а выраженные нарушения детоксикационной функции печени ограничивают применение больших доз противоопухолевых средств [6, 9, 10].

Таким образом, для улучшения отдаленных результатов лечения больных с нерезектабельными опухолями печени было необходимо решить следующие задачи: увеличить концентрацию лекарственного вещества в опухолевом узле, обеспечить длительное нахождение химиопрепарата в очаге, а также индуцировать ишемический некроз опухоли [8, 10].

В клиническую практику была внедрена методика региональной химиотерапии: рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА). Японские ученые, R. Yamada с соавт. (1979), официальные авторы методики, вводили резаную желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомицина С или 20 мг адриамицина, в питающую опухоль ветвь печеночной артерии при нерезектабельных гепатомах [11, 12]. Т. Kopno et al. (1982) впервые применили липиодол, который обладал двумя уникальными свойствами: абсорбировать химиопрепараты и накапливаться в опухолях печени, что позволяло с помощью только одной инфузии достигать двойного эффекта – локальная доставка химиопрепарата и временная эмболизация сосудов [13, 14].

Справедливости ради отметим, что имеются более ранние публикации о применении ХЭПА. В 1973 году французский доктор С. Regensberg et al. (1973) опубликовал результаты 250 выполненных рентгеноэндоваскулярных эмболизаций печеночных артерий у больных с метастазами печени взвесью кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. Цитостатик кариолизин оказывал локальное химиотерапевтическое действие, а эмболизация сосудов гемостатической губкой и тромбоваром приводила к некрозу опухолевого узла. Фактически это было первое документированное клиническое использование метода двойного локального воздействия на опухоль – инфузия химиопрепарата и механическая

эмболизация артерий, питающих узлы [15].

Эффективность рентгеноэндоваскулярной химиоэмболизации печеночной артерии обусловлена особенностями кровоснабжения печени и опухолевого узла. Нормальная паренхима печени имеет двойное кровоснабжение: из воротной вены – 70% от общего объема крови, поступающей в печень, а также из печеночной артерии – 30%. Кровоснабжение опухолевого узла в основном (до 95%) осуществляется из ветвей печеночной артерии [14]. Такая сосудистая архитектура позволяет селективно вводить высокие дозы химиопрепарата непосредственно к опухоли, предотвращая или значительно уменьшая воздействие химиопрепарата на здоровые клетки печени [14, 16].

Результат процедуры достигается за счет следующих механизмов: селективное введение химиопрепаратов в область поражения, что значительно снижает их системное токсическое влияние; длительное нахождение в высокой концентрации и, следовательно, более сильное воздействие лекарственного средства на опухоль за счет прекращения или значительного снижения вымывания препарата из опухоли; повреждение опухоли и развитие ее ишемического некроза [10, 12, 16, 17].

Химиопрепараты вводят с помощью веществ, которые обладают выраженной абсорбирующей способностью, их называют препаратами-носителями [13, 17, 18, 20]. Широкое применение в клинической практике получил липиодол, представляющий собой йодированный сложный эфир, получаемый из масла маковых зёрен. Липиодол на длительное время абсорбирует препараты и затем медленно их выделяет, это позволяет доставлять лекарственные средства к опухолевому узлу в высокой концентрации и обеспечить длительное воздействие непосредственно на пораженную область – так называемая масляная ХЭПА [18-20].

Масляный химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и в здоровую ткань печени. Благодаря наличию мышечного слоя артериальное русло непораженной паренхимы обеспечивает продвижение и быстрое выведение масляного контрастного препарата. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечного слоя, что приводит к длительной задержке химиоэмболизата в опухоли [18, 20]. Для более полной редукции кровотока масляную эмболизацию дополняют механической, используя гемостатическую губку. Прекращение артериального кровотока после введения эмульсии липиодола с химиопрепаратом увеличивает время нахождения химиопрепарата в области поражения, а также вызывает некроз опухолевого узла [14, 16-19].

Следующим этапом развития метода химиоэмболизации были открытие и внедрение в клиническую практику насыщаемых микросфер. В настоящее время существуют два типа микросфер: насыщаемые непосредственно перед введением в артериальное русло – Hepasphere (Biosphere Medical Inc., Франция) и, так называемые, пренасыщенные, т.е. обогащенные химиопрепаратом при их производстве DC Bead (Biocompatibles, Великобритания) [21-23].

Сверхабсорбирующие Hepasphere представляют собой биосовместимые, гидрофильные (абсорбирующие) нерезорбируемые микросферы, изготовленные из акрилового сополимера, обладающие уникальным свойством впитывать жидкости в объемах в 64 раза превышающих объем микросфер в сухом виде. Размер частиц в сухом виде варьирует от 30 до 200 мкм и в насыщенном виде от 120 до 800 мкм соответственно и насыщаются лекарственным веществом непосредственно перед его введением [22,23].

Микросферы DC Bead изготавливают из полимерного гидрогеля, модифицированного добавлением сульфокислоты, что позволяет методом полимеризации получать сферические частицы различного размера, и насыщают химиопрепаратом доксорубицином непосредственно при производстве [21,22]. При введении микросфер также реализуются все вышеперечисленные механизмы процедуры [17, 21-24].

Наиболее часто для монотерапии применяют доксорубин, иринотекан, гемзар. Для полихимиотерапии целесообразна комбинация доксорубина, цисплатина и митомидина, например, доксорубин (или адриамицин) 50 мг, цисплатин 100 мг и митомидин С 10 мг. Эти препараты разводятся в 10 мг водорастворимого контраста и затем эмульгируются в эквивалентном объеме липиодола, общим объемом до 10 мл [23, 25].

К настоящему времени очерчен круг заболеваний и состояний, при которых целесообразно применять химиоэмболизацию печеночной артерии. К этим заболеваниям относятся: нерезектабельный гепатоцеллюлярный рак, холангиокарцинома, метастазы рака молочной железы, нейроэндокринных опухолей, колоректального рака [19-21, 24-27]. Также ХЭПА в качестве дополнительной терапии может использоваться до и после радиочастотной абляции [28]. Рутинное проведение этой процедуры перед операцией у пациентов с резектабельным поражением печени с целью уменьшения кровопотери, предупреждения имплантационных метастазов не рекомендуется [25, 27].

Абсолютными противопоказаниями являются: резектабельная опухоль, диффузный опухолевый процесс, активная системная инфекция, продолжающееся кровотечение, класс Child-Pugh C, лейкопения (количество лейкоцитов менее 1000/мл), протромбиновое время менее 40%, сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 50%), почечная недостаточность (креатинин более 177 ммоль/л), некорректируемая чувствительность к контрасту, функциональный статус ECOG более 3, энцефалопатия. [18,19,25,26].

Некоторые авторы переводят сердечную и почечную недостаточность и энцефалопатию в разряд относительных противопоказаний [26, 27]. Также относительными противопоказаниями считаются: поражение более 50% объема печени, наличие метастазов других локализаций, прорастание опухоли в нижнюю полую вену и правое предсердие, асцит, выраженная тромбоцитопения, операция портокавального анастомоза в анамнезе [27, 29]

В группу относительных противопоказаний также относятся случаи с развитием печеночной недостаточности: повышение общего билирубина выше 34,2 мкмоль/л [19,25,26], а по другим данным до 50–70 мкмоль/л [27, 29, 30] лактатдегидрогеназы – более 425 Е/л, пятикратное по сравнению с нормой увеличение уровня аминотрансфераз [19, 27]. Тромбоз портальной вены не является противопоказанием к выполнению ХЭПА [29].

Таким образом, в литературе нет серьезных противоречий в определении показаний и противопоказаний к вмешательству. Прослеживается тенденция к расширению показаний к вмешательству. С появлением новых гепатопротекторов химиоэмболизация начинает применяться у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью [31,32]. Необходимо отметить, что показания к использованию микросфер более узкие, по сравнению с масляной химиоэмболизацией. Многие авторы объясняют это отсутствием достаточной доказательной базы [32,33].

Имея опыт более 500 химиоэмболизаций, при определении показаний мы придерживаемся мнения J. Gates et al. (1999), а именно: достаточные функциональные резервы печени (билирубин не более 70 ммоль/л), гемоглобин более 80 г/л, отсутствие внепеченочного распространения опухоли, морфологические формы опухоли, при которых химиоэмболизация эффективна [30].

Осложнения вмешательства наблюдаются от 4-7% до 5-10% случаев [19, 29, 30, 34,35]. Большинство авторов не классифицируют осложнения, а лишь перечисляют их. Некоторые исследователи разделяют осложнения на сосудистые и несосудистые [34].

Мы выделяем осложнения, связанные с манипуляциями на сосудах: обширная гематома в области пункции, формирование ложной аневризмы бедренной артерии, диссекция печеночной артерии проводником или катетером. В нашей серии исследований сосудистые осложнения отмечены в 5,6% случаев. Диссекция интимы печеночной артерии отмечена у 8 пациентов, и только в одном случае по этой причине процедура была прекращена.

Следующая группа осложнений – это осложнения, связанные с нецелевым экстрапеченочным введением эмболизационного материала: в желудочные артерии (острая язва желудка), желудочно-двенадцатиперстную и поджелудочно-двенадцатиперстную (острый панкреатит), пузырную (острый холецистит), нижнюю диафрагмальную (плеврит, ателектаз легкого), межреберные артерии. В нашем исследовании острый панкреатит возник у 4 больных, поверхностный некроз слизистой желудка – у 1. Консервативное лечение привело к значительному улучшению.

Третью группу составляют осложнения, обусловленные токсическим действием химиопрепаратов и контрастного вещества: анемия (2–7%), прогрессирование печеночной недостаточности (4–38%), почечная недостаточность (9%) [33-36].

Остальные осложнения относятся к числу редких: тромбэмболия легочной артерии при попадании эмболиката в легкие через артерио-венозные шунты.

спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из варикозных вен пищевода вследствие повышения давления в системе портальной вены [33-36].

Некоторые авторы относят к осложнениям так называемый постэмболизационный синдром (ПЭС): повышение температуры тела, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, некоторое усугубление печеночно-клеточной недостаточности. Постэмболизационный синдром развивается у 90-100% больных. Длительность ПЭС составляет от 2 суток до 3 недель [21,31,32].

Мы считаем, что это состояние не является осложнением вмешательства, а представляет собой естественное состояние после ХЭПА. Очевидно все три механизма действия ХЭПА, а также токсическое системное действие противоопухолевого препарата являются причинами его развития. Явления ПЭС успешно купируются симптоматической медикаментозной терапией.

Для оценки результатов ХЭПА чаще других используют критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Согласно этой схеме полный или частичный эффект – это уменьшение объема опухоли более чем на 25 %; стабилизация – уменьшение объема опухоли менее чем на 25 % или отсутствие увеличения образования и появления новых очагов в печени; прогрессирование – увеличение размеров опухоли или появления новых очагов в печени [26,27,33].

В настоящее время опубликованы результаты 4 крупных рандомизированных испытаний лечения неоперабельных больных (всего более 20 публикаций различного уровня исследований). Наиболее впечатляющей явилась работа японских ученых под руководством К. Takayasu et al. (2006), охватывающая более 8500 пациентов [32].

В большинстве исследований получены сопоставимые результаты. Полный или частичный ответ после третьего и более курсов составляет 43-80% (собственные наблюдения – 70,0%). Двухлетняя выживаемость – от 31 до 78,8% пациентов (собственные наблюдения – 52,3%). Медиана выживаемости составила от 12,6 до 34 месяцев (собственные наблюдения – 22,4 месяца) [27,32,36].

В исследовании PRECISION V (n=212) сравнивались результаты эмболизации пренасыщенными микросферами (группа 1) и масляной химиоэмболизации (группа 2). Полный или частичный ответ наблюдался в группе 1 - у 52% больных, в группе 2 – у 43% [26]. В литературе авторы отмечают некоторое преимущество процедур с эмболизацией микросферами [27,31].

Рентгеноэндоваскулярная химиоэмболизация артерий печени является вариантом выбора помощи больным неоперабельным раком печени и благодаря высокой эффективности и относительной безопасности позволяет достигнуть улучшения и стабилизации в 45-75% случаев.

Продолжительный эффект химиоэмболизации обусловлен реализацией трех основных механизмов лечения: создание локально высокой концентрации лекарственного вещества при его

селективном введении, длительное нахождения химиопрепарата в очаге и индукция ишемического некроза опухоли.

Использование микросфер приводит к несколько лучшим результатам, чем классическая масляная химиоэмболизация, однако требуется дальнейшее накопление опыта для ответа на вопрос в каких клинических случаях эмболизация микросферами наиболее эффективна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Гарин АМ, Базин ИС. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М.:КМК;2006.
2. Базин ИС. Гепатоцеллюлярный рак - современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2008;9(4):216-228.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007;57(1):43-66. PMID: 17237035.
4. Eadens MJ, Grothey A. Curable metastatic colorectal cancer. Curr Oncol Rep. 2011;13(3):168-76. DOI: 10.1007/s11912-011-0157-0.
5. Патютко ЮИ. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.:Практическая медицина;2005:234 с.
6. Патютко ЮИ, Сагайдак ИВ, Котельников АГ, и др. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень. Вестник московского онкологического общества. М.: 2004;9-13.
7. Алентьев СА, Котив БН, Дзидзава ИИ. Хирургическое лечение больных с метастазами колоректального рака в печень с применением химиотерапии. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(4):9-18. [Alentyev SA, Kotiv BN, Dzidzava II, Lazutkin MV, Molchanov AA. Chemotherapy in surgical treatment chemotherapy in surgical treatment of the colorectal cancer liver metastases of the colorectal cancer liver metastases. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2010;15(4):9-18. (in Russ.)]
8. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2009;16(9): 2385-2390. DOI: 10.1245/s10434-009-0492-7.
9. Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, Miller SA, Koch M, Bchler MW, et al. Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future. Ann Surg. 2011;253(3):453-69. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820d944f.
10. Долгушин БИ, Виршке ЭР, Кучинский ГА, Рощин ЕМ, Трофимов ИА. Рентгеноэндоваскулярное лечение больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком. Анналы хирургической гепатологии. 2010;15(4):18-24. [Dolgushin BI, Virshke ER, Kuchinski GA, Roshchin EM, Trofimov IA. Radioendovascular management radioendovascular management of unoperable hepatocellular carcinoma patients of unoperable hepatocellular carcinoma patients. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. 2010;15(4):18-24 (in Russ.)].
11. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, et al. Super-selective arterial

embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979;39(5):540-543. PMID: 90362.

12. Yamada R, Nakamura K. Transcatheter arterial embolization therapy. *Nihon Rinsho*. 1982;40(1):183-90. PMID: 6283203.

13. Konno T, Maeda H, Yokoyama I, Iwai K, Ogata K, Tashiro S, et al. Use of a lipid lymphographic agent, lipiodol, as a carrier of high molecular weight antitumor agent, smancs, for hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1982;9(11):2005-15. PMID: 6307179.

14. Konno T, Tashiro S, Maeda H, Iwai K, Ogata K, Mochinaga M, et al. Intra-arterial injection of an oily antineoplastic agent in hepatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1983;10(2): 351-7. PMID: 6309086.

15. Regensberg C, Richard JP, Doyon D, Frileux C. May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors? *Nouv Presse Med*. 1973;2(25):1717-1718. PMID: 4718543.

16. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(1):6-25. DOI: 10.1007/s00270-006-0062-3.

17. Гранов АМ, Давыдов МИ. (ред.) Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии: научно-практическое издание. СПб: Фолиант; 2007:342.

18. Doros A. Interventional radiological treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control*. 2010;17(2):87-99. PMID: 20404792.

19. Таразов ПГ. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении первичного рака печени. *Практическая онкология*. 2008;9(4):210-215.

20. Okabe K, Beppu T, Haraoka K, Oh-Uchida Y, Yamamura S, Tomiyasu S, et al. Safety and short-term therapeutic effects of miriplatin-lipiodol suspension in transarterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2011;31(9):2983-2988. PMID: 21868548.

21. Sangro B, D'Avola D, I arrairaegui M, Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7):1057-73. DOI: 10.1517/14656566.2011.545346.

22. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007;46(3):474-481. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.020.

23. Jordan O, Denys A, De Baere T, Boulens N, Doelker E. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(7):1084-1090. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.02.042.

24. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, Nicolini A, Melchiorre F, Gallarato G, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(6):1141-9. DOI: 10.1007/s00270-008-9409-2.

25. Liapi E, Geschwind JF. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer. *Cancer J*. 2010;16(2):156-62. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181d7e905.

26. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41-52. DOI: 10.1007/s00270-009-9711-7.

27. Liapi E, Geschwind JH. Transcatheter arterial chemoembolization for liver cancer: is it time to distinguish conventional from drug-eluting chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(1):37-49. DOI: 10.1007/s00270-010-0012-y.

28. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz1 O, Plckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2010;12(6):361-79. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00175.x.

29. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(12):1653-9. DOI: 10.1097/O1.RVI.0000182185.47500.7A

30. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics*. 1999;19(2):399-414. DOI: 10.1148/radiographics.19.2.g99mr08399.

31. Martin RC, Rustein L, P rez Enguix D, Palmero J, Carvalheiro V, Urbano J, et al. Hepatic arterial infusion of doxorubicin-loaded microsphere for treatment of hepatocellular cancer: a multi-institutional registry. *J Am Coll Surg*. 2011; 213(4):493-500. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.010.

32. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology*. 2006;131(2):461-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.021.

33. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16. PMID: 10655437.

34. Poggi G, Pozzi E, Riccardi A, Tonini S, Montagna B, Quaretti P, et al. Complications of image-guided transcatheter hepatic chemoembolization of primary and secondary tumours of the liver. *Anticancer Res*. 2010; 30(12):5159-64. PMID: 21187505.

35. Russell JS, Sawhney R, Monto A, Nanavati S, Davoren JB, Aslam R, et al. Periprocedural complications by Child-Pugh class in patients undergoing transcatheter arterial embolization or chemoembolization to treat unresectable hepatocellular carcinoma at al. VA medical center. *Am J Surg*. 2010;200 (5):659-664. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.021.

36. Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Tatum C. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry. *J Oncol*. 2009; 5(3): 97-95. DOI: 10.1155/2009/539795. Epub 2009 Oct 29.