

effect with different agents. *Hepatogastroenterology* 2002; 49 (44): 472–7.

12. Kaneko T, Nakao A, Takagi H. Experimental studies of new embolizing material for portal vein embolization. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 (33):790–4.

13. Baere T de, Roche A, Vavasseur D, et al. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology* 1993; 188 (1): 73–7.

14. Baere T de, Denys A, Paradis V. Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: experimental study in pigs. *Eur Radiol* 2009; 19 (6): 1435–42.

15. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200 (2): 559–63.

16. Covey AM, Tuorto S, Brody LA, et al. Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185 (6): 1620–6.

17. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Semin Intervent Radiol* 2012; 29 (2): 81–9.

18. Vyas S, Markar S, Partelli S, et al. Portal vein embolization and ligation for extended hepatectomy. *Indian J Surg Oncol* 2014;5 (1):30–42.

19. Granov DA, Polikarpov AA, Tarazov PG. Preoperative portal vein embolization in patients with malignant liver tumors. *Vestnik RONTS im. N.N. Blohina RAMN* 2004; (1-2): 94–8. Russian (Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Таразов П.Г. Предоперационная эмболизация воротной вены у больных злокачественными опухолями печени. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2004; (1-2): 94–8).

20. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137: 675–81.

21. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal Vein Embolization before Right Hepatectomy: Prospective Clinical Trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208–17.

22. Giraud G, Greget M, Oussoultzoglou E, et al. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. *Surgery* 2008; 143: 476–482.

23. Ribero D, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects. *Br J Surg* 2007; 94 (11): 1386–94.

24. Abulkhir A, Limongelli P, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247 (1): 49–57.

УДК 616.36–089

Обзор

### ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЯХ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

**М. В. Попов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения; **М. С. Аронов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кандидат медицинских наук; **С. Э. Восканян** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, доктор медицинских наук; **О. В. Карпова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующая отделением неврологии, кандидат медицинских наук.

### TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION FOR PRIMARY AND METASTATIC LIVER TUMORS (REVIEW)

**M. V. Popov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency, Surgeon in IR Department; **M. S. Aronov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency, Head of IR Department, Candidate of Medical Science; **S. E. Voskanyan** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency, Deputy Chief Physician for Surgery, Doctor of Medical Science; **O. V. Karpova** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency, Head of Stroke Department, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 22.11.2016 г.

Дата принятия в печать — 08.12.2016 г.

**Попов М. В., Аронов М. С., Восканян С. Э., Карпова О. В.** Методика трансартериальной химиоэмболизации при первичных и метастатических опухолях печени (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (4): 716–720.

В обзоре литературы представлены данные о методике трансартериальной химиоэмболизации — широко используемом методе лечения первичных и вторичных опухолей печени. Показана роль химиоэмболизации как неoadъювантной терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), как методики лечения нерезектабельного ГЦР и как методики лечения метастатического поражения печени. Описана морфофункциональная основа методики, преимущества суперселективного интраартериального введения цитостатиков, особенно в сочетании с ишемическим воздействием на опухоль. Затронута также тема выбора химиотерапевтического агента; рассмотрены современные насыщаемые цитостатиками микросферы, которые позволяют использовать большие дозы химиотерапевтического препарата без увеличения системного эффекта и увеличивают продолжительность его воздействия на опухоль. Отмечено отсутствие корреляции наличия и тяжести постэмболизационного синдрома с успешностью процедуры.

**Ключевые слова:** трансартериальная химиоэмболизация, злокачественные опухоли печени, колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак, лекарственно-насыщаемые микросферы.

**Popov MV, Aronov MS, Voskanyan SE, Karpova OV.** Transarterial chemoembolization for primary and metastatic liver tumors (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (4): 716–720.

The literature review presents the methodology of transarterial chemoembolization (TACE) — widely used method of treatment of primary and secondary liver tumors. The TACE role as a neoadjuvant therapy and the role in the management of unresectable primary and secondary liver tumors are shown. The morphofunctional basis of TACE, benefits

of superselective intra-arterial administration of cytostatic agents especially in combination with ischemic impact on a tumor are described. The subject of the choice of the chemotherapeutic agent is also touched; modern drug-loaded microspheres which allow the use of higher doses of the chemotherapeutic drug without increasing systemic effect and prolong its effect on tumor are described. Lack of correlation of presence and severity of a post-embolization syndrome with success of the procedure is noted.

**Key words:** transarterial chemoembolization, malignant liver tumors, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, drug-loaded microspheres.

Печень — паренхиматозный орган, наиболее часто поражаемый злокачественными новообразованиями. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК, гепатоцеллюлярный рак, ГЦР) является существенной проблемой общественного здравоохранения, занимающая второе место в структуре смертности от онкозаболевания в мире [1]. На Западе заболеваемость ГЦК растет частично из-за увеличения распространения хронического гепатита С [2]. Метастатический рак печени встречается гораздо чаще первичного. Так, Craig с соавт. [3] в результате большого количества аутопсий показали, что метастатическое поражение печени встречалось в 18 раз чаще первичного, а Rickgen с соавт. [4] получили иные данные: в 41 раз чаще. Для колоректального рака (КРР) печень является нередко единственным или доминирующим местом метастатического поражения.

Лечение пациентов со злокачественными опухолями печени и метастазами в нее существенно изменилось в последние годы. Новые химиотерапевтические агенты привели к увеличению выживаемости у пациентов. Новые методики в хирургии и анестезиологии позволили резецировать опухоли с гораздо меньшим числом осложнений и летальных исходов. Новейшие методы визуальной диагностики обеспечили более раннее выявление опухолей печени у пациентов. Существенные успехи отмечаются также в области интервенционной радиологии опухолей печени. Такие методы лечения опухолей находятся еще на этапе становления, но ранние результаты уже многообещающие, и со временем традиционные хирургические методы будут широко дополняться методами интервенционной радиологии.

**Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени.** Резекция печени и в более редких случаях пересадка печени являются золотым стандартом лечения больных со злокачественными опухолями печени. Общая трехлетняя выживаемость у пациентов с ГЦР, подвергшихся резекции печени, находится в пределах от 47,2 до 83,9%, по разным данным [5–7]. Общая пятилетняя выживаемость у пациентов с метастазами колоректального рака в печень, подвергшихся резекции печени, находится в пределах от 35 до 58% [8]. Однако хирургическое лечение часто отвергается из-за медицинских противопоказаний или технической невозможности выполнения операции. Менее 25% пациентов с ГЦР или метастазами колоректального рака в печень являются кандидатами на хирургическое лечение [9, 10]. По другим данным, к моменту диагностики КРР резекция печени возможна только у 10–12% пациентов; кроме того, у 80% пациентов, перенесших резекцию, в отдаленном периоде наблюдается прогрессирование метастатического поражения печени [11].

**Трансартеральная химиоэмболизация.** Чрескатетерная артериальная химиоэмболизация (transarterial chemoembolization, TACE) — вид интраартериальной химиотерапии, применяемый в первую

очередь для паллиативного лечения первичных и метастатических опухолей печени, когда хирургическое лечение неосуществимо из-за медицинских противопоказаний или технической невозможности выполнения операции.

Воротная вена предоставляет около 75–80% кровотока печени, а печеночная артерия — оставшиеся 20–25% [12, 13]. В отличие от здоровых гепатоцитов, клетки первичных и вторичных опухолей печени кровоснабжаются преимущественно или исключительно из печеночной артерии [14]. Исходя из этого, можно ожидать, что окклюзия печеночной артерии приведет к ишемическому некрозу опухолевых клеток, оставляя сохранными здоровые гепатоциты. Этот принцип положен в основу метода трансартериальной эмболизации и трансартериальной химиоэмболизации. В обоих вариантах ветви печеночной артерии, кровоснабжающие опухоль, окклюдировываются эмболизирующими агентами. В случае химиоэмболизации к эмболизирующему агенту добавляются химиотерапевтические препараты для доставки непосредственно к опухоли. В последнем случае клетки новообразования печени подвергаются многогранному воздействию. В первую очередь выраженное снижение или полное отключение притока артериальной крови к опухоли вызывает локальную ишемию последней. Вместе с тем существенно повышается местная концентрация введенного химиопрепарата и время его воздействия на опухоль. При регионарном введении в печеночную артерию концентрация цитостатика в печени в 10–100 раз выше, чем при внутривенной инфузии [15, 16]. Одновременно в 2–4 раза снижается концентрация химиотерапевтического препарата в плазме крови, что приводит к заметному уменьшению системной токсичности [17]. И что не менее значимо, ишемия, спровоцированная химиоэмболизацией, может снимать резистентность опухоли к химиопрепаратам, нарушая функцию метаболически активных насосов клеточной мембраны, тем самым увеличивая внутриклеточную проницаемость для химиотерапевтического агента [18, 19].

Процедура химиоэмболизации проводится в условиях рентгенооперационной. На первом этапе вмешательства выполняют ангиографию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, используя трансфеморальный доступ по Сельдингеру. После определения типа кровоснабжения печени и особенностей васкуляризации опухоли производят селективную катетеризацию целевой долевой или сегментарной ветви печеночной артерии. Далее по катетеру или микрокатетеру вводятся предварительно насыщенные химиопрепаратом эмболизационные частицы до полной остановки кровотока по артериям, питающим опухоль.

**Выбор эмболизационных частиц.** Последними разработками стали сферы с лекарственным насыщением, улучшающие фармакокинетику химиопрепарата по сравнению с обычной химиоэмболизацией [20]. Внедрение микросфер с возможностью лекарственного насыщения стало стимулом к развитию в интервенционной радиологии новой технологии контролируемого высвобождения лекарственных

Ответственный автор — Попов Максим Васильевич  
Тел. (сот.): +79165816404  
E-mail: maximmsk@mail.ru

препаратов и дало новые возможности для развития интраартериальных методов лечения рака. Вводимые в питающую опухоль артерию микросферы одновременно обеспечивают доставку химиопрепарата, эмболизацию и продолжительное контролируемое высвобождение препарата при минимальном выбросе в системный кровоток.

В настоящий момент существуют два типа микросфер, предусматривающих возможность лекарственного насыщения: микросферы DCBead производства Bioscompatibles (Великобритания) и микросферы Quadrasphere (европейское название Hepasphere) производства Biosphere Medical Inc, изготовленные из су-перабсорбирующего полимера (САП).

**Выбор химиотерапевтического агента.** Существует несколько химиотерапевтических агентов, используемых как поодиночке, так и в комбинациях. Доксорубин и цисплатин — наиболее широко применяемые препараты [21]. В большинстве исследований из Европы и Азии использовался доксорубин или эпирубинин как в качестве единственного агента, так и в сочетании с митомицином-с. Центры в США наиболее широко используют цисплатин как моноагент или комбинацию 100–150 мг цисплатина, 40–60 мг доксорубина и 10–20 мг митомицина-с. Хотя есть исследование, показавшее, что цисплатин имеет преимущество над доксорубином в плане выживаемости пациентов [22], рандомизированные исследования такого преимущества не показали [21].

**Роль химиоэмболизации в лечении нерезектабельной ГЦК.** Уже первые исследования по химиоэмболизации на Востоке, в Европе и США показывали, что химиоэмболизация эффективна при лечении нерезектабельной ГЦК: уровень некроза опухоли варьировался от 60 до 100% [18].

В 2002 г. два рандомизированных исследования показали четкое увеличение выживаемости у пациентов с нерезектабельным ГЦР после химиоэмболизации. В первом исследовании у 80 пациентов из Гонконга выживаемость при химиоэмболизации с цисплатином / липиодолом / желатиновой губкой была 57, 31 и 26% в 1, 2 и 3 года соответственно, по сравнению с 32, 11 и 3% для группы, получавшей консервативное лечение [23]. Во втором исследовании 112 пациентов из Барселоны 1-летней и 2-летней выживаемость была 82 и 63% у пациентов после химиоэмболизации доксорубином / гелофоумом, 75 и 50% после просто эмболизации гелофоумом и 63 и 27% для группы, получавшей консервативное лечение [24].

Последний мета-анализ группы из 175 исследований по вопросам химиоэмболизации в лечении нерезектабельной ГЦК показал, что химиоэмболизация дает существенное увеличение выживаемости пациентов по сравнению с консервативным лечением (631 пациент в девяти рандомизированных исследованиях,  $p=0.0025$ ) [21]. В этом же исследовании интересен субанализ группы исследований, сравнивавших химиоэмболизацию с просто эмболизацией (412 пациентов, 3 рандомизированных исследования), который не показал значимых различий какой-то методики в плане увеличения выживаемости, хотя результаты химиоэмболизации по другим показателям были лучше ( $p=0.052$ ).

**Роль химиоэмболизации как неoadъювантной терапии ГЦР.** В то время как химиоэмболизация утвердилась в качестве действенного лечения нерезектабельной ГЦК, ее роль в качестве неoadъювантной терапии более спорна.

Теоретически химиоэмболизация может предотвращать рост опухоли у пациентов, ожидающих пересадку печени, тем самым снижая процент пациентов, переходящих в группу неоперабельных по причине прогрессирования опухоли. Кроме того, химиоэмболизация, проведенная перед операцией частичной резекции печени, способна улучшать результаты последней, а также может переводить пациента из ряда нерезектабельных в группу тех, кому может быть выполнена операция [25, 26]. Обычный же dropout-уровень из листа ожидания трансплантации печени колеблется между 23 и 46% [27], для пациентов после неoadъювантной химиоэмболизации он составляет 15% [28]. Несмотря на то что рандомизированных контролируемых исследований по данному вопросу не проводилось, химиоэмболизация широко используется в настоящее время в качестве неoadъювантной терапии перед операцией трансплантации печени во многом из-за того, что не было показано увеличение постоперационных осложнений у пациентов после трансплантации [29].

**Роль химиоэмболизации в лечении метастазов КРР в печень.** Резекция печени при колоректальных метастазах может быть проведена только 20% пациентов [30]. Для оставшейся части пациентов системная химиотерапия является стандартной терапией первой линии, со средней выживаемостью 18–20 месяцев при использовании схем из трех препаратов. Ряд наблюдений показал действенность химиоэмболизации в лечении метастазов КРР в печень даже среди пациентов, кому системная химиотерапия не дала эффекта. В ранних исследованиях морфологический ответ получен в 25–87% случаев, со средней выживаемостью от 9,3 до 23 месяцев [31, 32]. Такие результаты были по крайней мере эквивалентны и даже лучше, чем результаты, которые можно было ожидать от системной химиотерапии у пациентов, не давших ответ на первоначальное лечение [32]. Высокий же уровень вариации результатов мог быть связан с морфологией опухоли: в одном более позднем исследовании обнаружено, что уровень гипervasкуляризации опухоли является предиктором уровня ответа опухоли на химиоэмболизацию [33].

**Роль химиоэмболизации в лечении метастазов нейроэндокринных опухолей в печень.** Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, развивающихся в легких, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте; они примечательны секрецией биологически активных компонентов в большом количестве случаев. Несмотря на то что нейроэндокринные опухоли ведут себя менее активно, чем аденокарциномы, они также часто дают метастазы в печень. В таком случае данные метастазы становятся основным фактором, определяющим выживаемость и смертность пациентов. Многим пациентам не может быть проведена резекция печени, в то же время результаты системной химиотерапии нейроэндокринных опухолей, по многим данным, оказываются неудовлетворительными, поэтому весомая роль отдается паллиативным методам.

Последние исследования показали, что агрессивная тактика в плане лечения метастазов нейроэндокринных опухолей — будь то резекция печени, радиочастотная абляция или химиоэмболизация — значительно увеличивает выживаемость пациентов [34]; все разногласия сводятся к выбору конкретного метода. Ряд небольших исследований показали симптоматическое улучшение после химиоэмболизации у

73–100% пациентов [35], биохимический ответ у 50–91% [35, 36], морфологический ответ у 50–84% [35].

**Токсичность химиоэмболизации.** Химиоэмболизация имеет гораздо меньшее число и частоту побочных эффектов, чем традиционная химиотерапия, но и она не избавлена от возможных осложнений. Уровень тридцатидневной смертности варьируется в пределах от 1 до 4%; химиоэмболизация при ГЦР имеет среднюю смертность 2,4% в последнем мета-анализе 2858 пациентов [21]. Тяжелые осложнения химиоэмболизации встречаются в 5–7% случаев, однако этот уровень может быть уменьшен до 3–4% при правильном выборе пациентов. Основные осложнения: печеночная недостаточность, абсцессы, ишемические осложнения (холецистит, некроз желчного протока, перфорация пищеварительного тракта) и почечная недостаточность. Менее часто может возникнуть разрыв опухоли, окклюзия печеночной артерии и острый панкреатит. Большинство пациентов испытывают преходящий постэмболизационный синдром.

**Постэмболизационный синдром.** Большинство пациентов (40–86%) [23, 37] испытывают постэмболизационный синдром (ПЭС). Он в основном характеризуется лихорадкой (74% пациентов), болями в области живота (45,2%), тошнотой / рвотой (58,9%) и значительным повышением уровня печеночных ферментов (54%) [38]. В большинстве случаев ПЭС проходит самостоятельно. В среднем температура нормализуется в течение трех дней, тошнота и боль могут купироваться медикаментозно, и функция печени приходит в норму самостоятельно [38]. Ранее считалось, что ПЭС является показателем некроза опухоли и успешности процедуры, однако было показано, что ни наличие ПЭС, ни его тяжесть не коррелирует с успешностью процедуры [39].

Таким образом, накопленный в настоящее время мировой опыт трансартериальной химиоэмболизации печени при ее злокачественных поражениях позволяет говорить о высокой эффективности и относительной безопасности данного метода. Селективное воздействие химиопрепарата на опухолевые клетки в сочетании с ишемическим эффектом эмболизации афферентных сосудов позволяет увеличить выживаемость у пациентов с нерезектабельными первичными и метастатическими опухолями печени. Использование данной методики в качестве неoadьювантного метода снижает dropout-уровень пациентов из листа ожидания трансплантации печени, являясь «мостом» к трансплантации печени (bridging therapy), а также позволяет перевести ряд больных из группы неоперабельных в группу пациентов, которым радикальная операция может быть выполнена (down-staging therapy). Использование современных лекарственно-насыщаемых микросфер позволяет увеличить локальную дозу химиопрепарата в опухолевой ткани без значимого системного воздействия на организм, повысить продолжительность воздействия цитостатика на опухоли, снизить резистентность клеток новообразования к лекарственному воздействию за счет ишемического эффекта эмболизации.

**Авторский вклад:** написание статьи — М. В. Попов, С. Э. Восканян, М. С. Аронов, О. В. Карпова; утверждение рукописи для публикации — С. Э. Восканян, М. С. Аронов.

#### References (Литература)

1. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15 (4): 5–13.

2. Asham EH, Kaseb A, Ghobrial RM. Management of hepatocellular carcinoma. *Surg Clin North Am* 2013; (9): 1423–1450.

3. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd series, 26. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1989.

4. Pickren JW, Tsukada Y, Lane WW. Liver metastases: analysis of autopsy data. In: Weiss L, Gilbert HA, eds. *Liver Metastasis*. Boston, MA: Hall Medical Publishers, 1982; p. 2–18.

5. Hong SN, Lee SY, Choi MS, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 247–52.

6. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* 2004; 240: 102–7.

7. Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, et al. Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg* 2013; 37 (2): 452–458.

8. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057–77.

9. Eynde M van den, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56–62.

10. Lencioni R, Chen XP, Dagher L, Venook AP. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: How can outcomes be improved? *Oncologist* 2010; 15 (Suppl 4): 42–52.

11. Adam R, Delvart 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; 240 (4): 644–58.

12. Namasivayam S, Salman K, Mittal PK, et al. Hypervascular hepatic focal lesions: spectrum of imaging features. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007; 36: 107–23.

13. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004; 9: 385–97.

14. Brink JA. Use of high concentration contrast media (HCCM): principles and rationale — body CT. *Eur J Radiol* 2003; 45 (Suppl 1): 53–8.

15. Granov DA, Tarazov PG. Roentgenoendovascular interventions in the treatment of malignant liver tumors. St. Petersburg: Foliant, 2002. Russian (Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. СПб.: Фолиант, 2002).

16. Granov AM, Davydov MI. Interventional radiology in oncology (ways of development and technology). St. Petersburg: Foliant, 2007. Russian (Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб.: Фолиант, 2007).

17. Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 553–66.

18. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 211–21.

19. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, et al. In-vivo and in-vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4: 741–8.

20. Huang K, Zhou Q, Wang R, et al. Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 920–925.

21. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, 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: 6–25.

22. Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, et al. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 564–8.

23. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–71.

24. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.

25. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcomes following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48 (3): 819–827.
26. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 424–432.
27. Lesurtel M, Mullhaupt B, Pestalozzi BC, et al. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant* 2006; 6 (11): 2644–50.
28. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449–55.
29. Richard HM 3rd, Silberzweig JE, Mitty HA, et al. Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000; 214: 775–9.
30. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, et al. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol* 2007; 17: 1025–34.
31. Martinelli DJ, Wadler S, Bakal CW, et al. Utility of embolization or chemoembolization as second-line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 1706–12.
32. Lang EK, Brown CL. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. *Radiology* 1993; 189: 417–22.
33. Taniai N, Onda M, Tajiri T, et al. Good embolization response for colorectal liver metastases with hypervascularity. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1531–4.
34. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776–83.
35. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458–511.
36. Ruzsniwski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Suppl 1): 74–8.
37. Tinkle CL, Haas-Kogan D. Hepatocellular carcinoma: natural history, current management, and emerging tools. *Biologics* 2012; 6: 207–219.
38. Chan AO, Yuen MF, Hui CK, et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 94: 1747–52.
39. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, et al. Postchemoembolization syndrome: tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003; 89: 1423–7.