

ФГУ Российский научный
центр радиологии и
хирургических технологий,
г. Санкт-Петербург

РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

П.Г. Таразов

Обзор современной литературы и собственные данные свидетельствуют о важной роли рентгеноэндоваскулярных вмешательств как самостоятельного вида терапии, так и части комбинированного лечения первичного рака печени. Актуальным является разработка эффективных методов воздействия при холангиокарциноме и ГЦР на фоне тяжелого цирроза печени

Единственным методом, позволяющим добиться длительной выживаемости при первичном раке печени (ПРП), является хирургическая операция. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5-15% больных. Рецидив опухоли в течение 3-5 лет после резекции печени наблюдается у 70-90% пациентов, из них повторную резекцию удастся выполнить не более чем у 10%.

Таким образом, очевидно, что нехирургическая противоопухолевая терапия требуется более чем у 80% больных. К сожалению, такие традиционные методы, как системная химиотерапия и облучение, при новообразованиях печени малоэффективны. Попытки найти более действенные, малоинвазивные и вместе с тем эффективные способы терапии явились стимулом к разработке внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем.

Современные лечебные рентгеноэндоваскулярные вмешательства при нерезектабельном гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) включают химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), химиоэмболизацию (ХЭПА) и масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА), радиоэмболизацию. Механизм внутриартериальной терапии основан на том факте, что питание опухолей печени на 90-95% осуществляется за счет артериальной крови, в то время как нормальная паренхима имеет двойное кровоснабжение: 70% из воротной вены и лишь 30% из печеночной артерии. В этих условиях как регионарная химиотерапия, так и артериальная окклюзия вызывают значительное воздействие на опухоль при относительно небольшом повреждении здоровой ткани печени. Чем селективней (ближе к опухоли) установлен катетер, тем сильнее противоопухолевый эффект и меньше отрицательное действие на нормальную паренхиму органа. При резектабельном ПРП, кроме перечисленных методов, используют предоперационную эмболизацию воротной вены (ЭВВ). Методика выполнения всех вышеуказанных процедур подробно описана в мировой и отечественной литературе и поэтому не требует дополнительного детального описания [6, 7, 12].

В этой лекции вначале будут рассмотрены процедуры, применяющиеся у больных с нерезектабельным поражением печени, а затем периоперационные вмешательства.

ХИПА

Способствует повышению концентрации химиотерапевтического препарата в опухоли за счет эффекта «первого прохождения»: около 50% цитостатика задерживается в зоне регионарного введения, а остальные 50% попадают в системную циркуляцию. В связи с этим локальное воздействие более выражено, а системные побочные эффекты – менее, чем при внутривенном введении.

Установка катетера для ХИПА проводится чрескожным пункционным (ангиографическим) или хирургическим доступом. В последние годы разработана методика погружения ангиографического катетера и соединения его с камерой порта в подкожной клетчатке бедра или подключичной области (в зависимости от артерии, выбранной для пункции). Это позволяет проводить большое число циклов химиотерапии с необходимыми интервалами, иногда в амбулаторных условиях, не прибегая каждый раз к новой пункции и иммобилизации пациента [4, 15].

Как правило, проводят не менее 6 циклов ХИПА в виде 1-2-дневной инфузии каждые 28 суток. Эффект лечения оценивают рентгенологически (обычно компьютерная томография) и по уровню онкомаркеров.

Несмотря на теоретическую обоснованность, ХИПА, как и системная химиотерапия, является малоэффективной при ПРП. По данным различных авторов, объективный ответ на лечение возникает лишь у 20-30% больных **ГЦР**. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) составляет от 2-3 (при сопутствующем циррозе печени) до 7-10 мес., а показатели 1- и 2-летней выживаемости 30-40% и 15-20% соответственно [44, 52, 63].

У больных **холангиокарциномой** имеются лишь единичные описания положительного эффекта ХИПА, которые можно трактовать скорее как исключение из общего правила неэффективности регионарной терапии при данной гистологической структуре опухоли [8, 59].

Вместе с тем, опубликованы хорошие результаты ХИПА при нерезектабельной **гепатобластоме** у детей: ответ на лечение наблюдался в 90% случаев и у большинства пациентов после уменьшения опухоли удалось успешно выполнить резекцию или трансплантацию печени [56].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ И ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Эффект эмболизации основан на ишемическом повреждении опухоли путем окклюзирования печеночной артерии. В качестве эмболизатов используют аутогемостатки, кусочки нарезанной гемостатической губки (Gelfoam, Spongostan, Angiostat), частицы поливинилалкоголя (Ivalon), металлические спирали, клеевые композиции, разволокненный велюр, гидрогель, ферромагнитные композиции и другие материалы.

ХЭПА сочетает в себе эффекты ХИПА и эмболизации. Кроме ишемии, окклюзия печеночной артерии способствует удлинению контакта введенного цитостатика с опухолью.

Существует несколько методик ХЭПА:

1. ХИПА водного раствора цитостатика с последующей эмболизацией.
2. ХИПА на фоне окклюзии печеночной артерии, созданной с помощью раздувания баллонного катетера.
3. ХЭПА смесью химиопрепарата с эмболизатом.
4. ХЭПА цитостатиком, включенным в микросферы.

МХЭПА

В настоящее время используется наиболее часто. В печеночную артерию вводят суспензию, состоящую из водного раствора химиопрепарата и масляного контрастного вещества (Lipiodol, Франция), с последующим выполнением окклюзии или без нее. Масляный химиоэмболизат попадает как в опухолевую, так и в здоровую ткани 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.

В качестве цитостатиков наиболее часто используют доксорубин, митомицин С, производные платины. Контроль эффективности лечения осуществляют с помо-

щью периодических КТ. Циклы МХЭПА повторяют каждые 2-3 мес.

По данным большинства авторов, СПЖ больных нерезектабельным ГЦР составляет после МХЭПА от 12 до 30 мес., а показатели 1- и 2-летней выживаемости находятся в пределах 50-70 и 30-40% соответственно [1, 23, 32, 38, 42, 58]. Прогностические факторы включают размеры и число опухолевых узлов, тяжесть сопутствующего цирроза печени, уровень альфа-фетопroteина, сосудистую инвазию [29, 38, 43].

По данным РНЦРХТ, у больных ГЦР без сопутствующего тяжелого цирроза печени СПЖ составляет 20±3 мес., а показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости 83, 36 и 17%. При раке-циррозе эти показатели заметно ниже: продолжительность жизни после МХЭПА лишь 9±3 мес., а 1- и 2-летняя выживаемость 40 и 10% соответственно [9, 11]. К сожалению, МХЭПА малоэффективна и при холангиокарциноме: СПЖ составляет 7-9 мес., а 1-летняя выживаемость около 25% [9, 26].

В целом, «подходящим» объектом для МХЭПА является пациент с нерезектабельным солитарным или множественным ГЦР узлового типа, занимающим не более 50% органа, без клинически значимых цирроза и тромбоза воротной вены, с сохраненными функциональными резервами печени. В этом случае с большой степенью вероятности можно прогнозировать хороший эффект МХЭПА и улучшение показателей выживаемости.

В нашей клинике мы в некоторых случаях дополняем МХЭПА введением масляного химиоэмболизата в воротную вену. Процедура осуществляется с помощью прямой пункции v.portae под ультразвуковым контролем и направлена на подавление роста и распространения микрометастазов, питание которых осуществляется из воротной системы. Предварительные результаты свидетельствуют о некотором улучшении результатов лечения ГЦР, однако основное приложение методики – гиповаскулярные метастазы [6, 7].

ХЭПА МИКРОСФЕРАМИ

Экспериментальные и клинические исследования показали, что МХЭПА все же имеет существенный недостаток: суспензия водного раствора цитостатика и липиодола остается стабильной лишь 4 часа, после чего в опухоли по сути остается лишь липиодол. С целью удлинить контакт химиопрепарата с злокачественными клетками была предложена ХЭПА микросферами.

Первые микросферы были биорастворимыми, изготавливались из крахмала и содержали ту или иную дозу цитостатика (митомицин С, доксорубин, цисплатин). Результаты такой ХИПА оказались весьма посредственными [17, 27]. Кроме этого, плохо контролируемым моментом была необходимость инъекции требуемой дозы химиопрепарата и одновременной эмболизации печеночной артерии. Лечебный эффект мог быть снижен из-за слишком рано наступившей окклюзии, когда введена еще не вся доза препарата. В связи с этим методика утратила свою популярность.

В настоящее время вновь наблюдается повышение интереса к ХЭПА. Микросферы стали изготавливать из нерастворимого гидрогеля, точно калибровать. Это позволяет им проникать глубоко в сосудистую сеть опухоли, не образуя конгломератов и проксимальных окклюзий.

Насыщение микросфер цитостатиком (как правило доксорубицином, но возможно использование и других препаратов) выполняют непосредственно перед введением в печеночную артерию. Это соединение остается стабильным гораздо дольше, чем масляный химиоэмболизат: период полувыведения дозы из печени составляет от 6 до 72 сут. Такая ХЭПА не дает выраженного эффекта окклюзии и поэтому хорошо переносится больными. ХЭПА выполняют 3-4 раза с интервалом 2 мес., далее – по необходимости. Известны пока лишь предварительные результаты, которые представляются весьма перспективными и явно не хуже таковых при МХЭПА [33,40]. Единственный недостаток – высокая стоимость микросфер.

РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

При использовании внешнего облучения риск развития лучевого гепатита возникает уже при дозе 40 Гр, которой явно недостаточно для лечебного воздействия на опухоль. Это послужило толчком к разработке способов доставки радиоактивных изотопов к опухоли путем внутриартериального введения. Эти методы были апробированы в середине 1960-х годов, однако до сих пор по сути находятся в стадии клинического эксперимента. Для внутриартериального облучения в основном используют изотопы ^{32}P [62], резиновые или стеклянные микросферы ^{90}Y [19], ^{131}I -липиодол [48].

Иттрий-90 является чистым β -излучателем с периодом полураспада 64 ч и энергией дезинтеграции 0,937 МэВ. β -частицы проникают в окружающие ткани в среднем на 2,5, но не более 10 мм. Эти свойства делают ^{90}Y почти идеальным изотопом для локальной лучевой терапии.

Ранее применение метода ограничивалось недостаточно точной калкуляцией доставленной дозы радиации и отсутствием мониторинга перфузии, что приводило к попаданию изотопа в соседние органы и вызывало токсическое повреждение желудочно-кишечного тракта. С развитием современных технологий эти недостатки были преодолены.

Как правило, за 4-6 нед. до радиоэмболизации выполняют ангиографию печени. Оценивают артериальную анатомию и возможность селективного введения радиоизотопа. Выполняют эмболизацию добавочных печеночных и других «нецелевых» артерий. Катетер фиксируют и переводят пациента в отделение изотопных методов исследования. Внутриартериальное введение радиофармпрепарата позволяет оценить адекватность и равномерность перфузии, определить печеночно-легочный сброс: если он более 20%, радиоэмболизацию выполнять нельзя из-за риска лучевого пульмонита, если менее – расчетную дозу необходимо увеличить на полученное число [36].

После введения в печеночную артерию микросфер ^{90}Y соотношение радиации в опухоли и нормальной ткани составляет от 3:1 до 6:1, что позволяет добиться облучения новообразования дозами 60-120 Гр [19].

Внутриартериальная терапия микросферами ^{90}Y не вызывает тяжелых побочных эффектов. Практически отсутствует постэмболизационный синдром, т.к. окклюзии печеночной артерии не происходит. Пациентов выписывают в тот же или на следующий день после процедуры [16, 24]. Еще одно преимущество – необходимость выполнения только одной, максимум двух радиоэмболизаций (а не 6-10 и более, как при ХИПА или ХЭПА). Что весьма важно, хорошие результаты наблюдаются не только при ГЦР, но и при холангиокарциноме.

Что касается отдаленных результатов, то они приближаются к таковым при МХЭПА [19, 24, 53]. Недостатками метода является относительно высокая стоимость, необходимость строгого соблюдения радиационной безопасности, определенные трудности (в том числе и таможенные) быстрой доставки изотопа из-за рубежа.

^{131}I -липиодол. Стимулом для разработки этого изотопа стало открытие эффекта селективного накопления липиодола в опухолях печени. Препарат готовят на основе реакции замещения. ^{131}I кипятят до выпаривания в растворе едкого натра, к остатку добавляют ацетон, а через 20 мин – липиодол. Ацетон удаляют с помощью центрифуги. Полученный препарат охлаждают, разливают в стерильные емкости и охлаждают. При этом активность изотопа составляет около 99% и сохраняется в течение нескольких месяцев.

Катетер для введения ^{131}I -липиодола устанавливают в кабинете ангиографии, после чего пациента переводят в гамма-камеру, где и осуществляют радиоэмболизацию.

Клинические данные, полученные на большом числе больных ГЦР, позволили сделать следующие выводы:

- радиоэмболизация ^{131}I -липиодолом позволяет создать терапевтическую дозу облучения в опухоли (до 200 Гр) при дозе на здоровую ткань печени менее 20 Гр, легкие 15 Гр, всего тела менее 2 Гр;
- объективный ответ возникает не менее чем в 40% наблюдений;
- протокол лечения легко воспроизводим в любом специализированном лечебном учреждении.

Вместе с тем авторы признают острую необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований, способных объективно оценить отдаленные результаты радиоэмболизации [35, 48, 51].

ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Предоперационные ХЭПА и МХЭПА

Вопрос, выполнять ли тот или иной вид ХЭПА перед резекцией печени, остается открытым. Теоретически с ее помощью можно достичь следующих положительных эффектов:

1. Уменьшение объема опухоли.
2. Снижение интраоперационной кровопотери.

3. Повышение абластики вмешательства.
4. Экстренная остановка кровотечения при разрыве опухоли.

5. Возможность дожидаться трансплантации печени.

С другой стороны, возможны и отрицательные эффекты:

1. Постэмболизационный синдром: боли, лихорадка, интоксикация.

2. Осложнения МХЭПА: печеночная недостаточность, абсцесс печени, ишемический холецистит и холангит.

3. Образование спаек с соседними органами, затрудняющих резекцию печени.

Эти побочные эффекты и осложнения ведут к задержке операции минимум на 2-3 нед.

Уменьшение объема опухоли после предоперационной МХЭПА отмечает большинство исследователей [10, 41, 57]. Однако многие авторы связывают это не с истинным уменьшением за счет некроза, а со снижением кровенаполнения гиперваскулярной опухоли.

Снижение интраоперационной кровопотери наблюдали лишь некоторые авторы. Большинство же отмечает, что этот эффект нивелируется необходимостью разделять спайки между печенью и соседними органами, при этом общая кровопотеря нередко даже увеличивается [39, 57]. Отдаленные результаты резекции печени, выполненной после предоперационных МХЭПА и радиоэмболизации, также оказались не лучше, чем в контрольных группах [22, 41, 48].

Другая ситуация у больных, ожидающих ортотопическую трансплантацию печени. МХЭПА позволяет прекратить или замедлить рост опухоли, что дает дополнительное время для подбора донорского органа [31]. По данным D.Narhois с соавт. [28], селективную МХЭПА легко перенесли все 27 больных ГЦР на фоне цирроза печени. Замедление роста опухоли позволило у всех из них успешно выполнить трансплантацию печени в среднем через 6,5 мес. ожидания. Одно- и двухлетняя выживаемость составили 91 и 84%. I.Graciadei с соавт. [25] сообщили, что после МХЭПА ни один из 48 больных не выбыл из листа ожидания, показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 98 и 93%, рецидив ГЦР возник лишь у одного пациента. Улучшение результатов трансплантации после МХЭПА и радиоэмболизации отмечают и другие авторы [14, 18, 35, 47].

Резюмируя вышеизложенное, следует сказать, что большинство ожидаемых эффектов предоперационной ХЭПА (включая МХЭПА, радиоэмболизацию и др.) не подтвердилось в клинической практике. Основная часть исследователей считает, что она не показана при заведомо резектабельной опухоли независимо от ее размера. МХЭПА представляется целесообразной в случае ортотопической трансплантации печени, когда неясны сроки ее проведения. Учитывая быстрое прогрессирование ПРП, ожидание донорской печени более 2 мес. может поставить под сомнение саму целесообразность операции. МХЭПА позволяет продлить период ожидания до 5-6 мес.

Предоперационная эмболизация воротной вены

Выполнение курабельной резекции печени бывает невозможным или очень рискованным, если предполагаемый остающийся объем печени очень мал: при этом крайне высок риск развития послеоперационной печеночной недостаточности с летальным исходом. Известно, что резекция только тогда относительно безопасна, если остающийся объем составляет не менее 30% при нормальной и 40% при нарушенной функции печени.

В связи с этим была предложена методика механической эмболизации ветви (как правило, правой) воротной вены, в которой локализуется опухоль. Эта процедура приводит к некоторому уменьшению злокачественного поражения и содержащей его доли печени, одновременно вызывая викарную гипертрофию оставшейся (левой) доли. Через 1 мес. эта гипертрофия достигает необходимого объема и больные оперируют со значительно меньшим риском.

ЭВВ не является специфической процедурой для ПРП и применяется как при ГЦР и холангиокарциноме, так и при метастатическом поражении и больших гемангиомах печени [2, 13, 45, 49, 50, 55, 61].

Послеоперационная регионарная химиотерапия

В литературе нет единого мнения о целесообразности **адьювантной** терапии после курабельной резекции печени. Тем не менее, большинство исследователей склоняется в пользу ее проведения. Адьювантная ХИПА позволяет уменьшить число или отсрочить появление внутривисцерального рецидива ПРП, улучшает показатели 3- и 5-летней выживаемости [46, 60]. С другой стороны, некоторые исследователи не обнаружили положительных эффектов такой терапии ни при ГЦР, ни при холангиокарциноме [30, 34].

По нашим данным [6], адьювантная МХЭПА без окклюзирования печеночной артерии после резекции печени по поводу ГЦР несколько удлиняет безрецидивный период: с 9 до 14 мес. ($p=0,1$).

Для **лечения рецидива** опухоли при невозможности повторной резекции печени используют ХИПА, ХЭПА, а также методы локальной деструкции [21, 37, 54]. По нашим данным, при развитии послеоперационного рецидива ГЦР применение МХЭПА позволяет добиться продления жизни больных на 15-18 мес. [7].

ХИМИОТЕРАПИЯ В ВОРОТНУЮ ВЕНУ

Внутрипортальная терапия новообразований печени носит, как правило, вспомогательный характер и проводится для усиления эффекта артериального воздействия или используется как метод адьювантной терапии.

Химиоинфузия в воротную вену проводится через катетер, установленный хирургическим путем в пупочной вене. Используется для адьювантной химиотерапии после резекции печени, реже – как паллиативное лечение при диагностированной на операции нерезектабельной опухоли [3, 20, 37].

Масляная химиоэмболизация воротной вены предложена и используется как дополнение к ХЭПА или для адъювантной химиотерапии [5,7]. Как правило, осуществляется путем чрескожной чреспеченочной пункции воротной вены под ультразвуковым контролем (УЗК), но

может быть использована и интраоперационная катетеризация пупочной вены для лечения неоперабельных опухолей. Она заключается в многократном введении суспензии цитостатика в липидоле без последующего механического окклюзирования ветвей v.portae [5].

Литература

1. Виришке Э.Р., Долгушин Б.И., Кучинский Г.А., Роцин Е.М., Мкртчян Г.С. Чрескатетерная артериальная химиоэмболизация неоперабельного гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. – 2007. – №5. – С.68-75.
2. Вишневецкий В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З., Тарасюк Т.И. Пути улучшения результатов обширных резекций печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т.10, №1. – С.12-17.
3. Ганичкин А.М., Гранов А.М., Довинер Д.Г. Ангиогепатография. Л.: Медицина, 1972.
4. Генералов М.И., Балахнин П.В., Руткин И.О. и др. Внутрартериальная химиотерапия с использованием имплантируемых инфузионных систем в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. – 2007. – Т.53, №1. – С.72-78.
5. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Интервенционная радиология в комбинированном хирургическом лечении рака печени // Вопр. онкологии. – 2002. – Т.48, №2. – С.480-488.
6. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г. и др., н/ред. Интервенционная радиология в онкологии. СПб: Фолиант, 2007, 344 С.
7. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. СПб: Фолиант, 2002, 288 С.
8. Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Польшалов В.Н. Возможности регионарной химиотерапии у больных раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой // Российский онкологический журнал. – 2004. – №1. – С.11-15.
9. Поликарпов А.А. Рентгеноэндovasкулярные вмешательства в лечении нерезектабельных злокачественных опухолей печени: Авт. дисс. ... доктора мед. наук, СПб, 2006, 26 С.
10. Таразов П.Г. Предоперационная артериальная химиоэмболизация при злокачественных опухолях печени: обзор литературы // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, №3. – С.119-123.
11. Таразов П.Г., Поликарпов А.А. Чрескатетерная терапия гепатоцеллюлярного рака // Российский онкологический журнал. – 2001. – №2. – С.27-31.
12. Таразов П.Г. Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень // Практическая онкология. – 2005. – Т.6, №2. – С.119-126.
13. Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А. Предоперационная эмболизация воротной вены у больных злокачественными опухолями печени // Альманах ин-та хирургии им. А.В.Вишневецкого. – 2008. – Т.3, №3. – С.23-28.
14. Alba E., Valls C., Domingues J. et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation // Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol.190, №5. – P.1341-1348.
15. Ando E., Tamaka M., Yamashita F. et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis // Cancer. – 2002. – Vol.95, №3. – P.588-595.
16. Atassi B., Bangash A.K., Lewandowski R.J. et al. Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres // J. Vasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol.19, №5. – P.691-697.
17. Audisio R.A., Doci R., Mazzaferro V. et al. Hepatic arterial embolization with microencapsulated mitomycin C for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhosis // Cancer. – 1990. – Vol.66, №2. – P.228-236.
18. Bharat A., Brown D.B., Crippin J.S. et al. Pre-liver transplantation locoregional adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma as a strategy to improve longterm survival // J. Am. Coll. Surg. – 2006. – Vol.203, №4. – P.411-420.
19. Bilbao J.I., Reiser M.F. eds. Liver radioembolization with ⁹⁰Y microspheres. Berlin: Springer, 2008, 163 P.
20. Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H. et al. Postresectional adjuvant intraportal chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol.13, №10. – P.1329-1337.
21. Choi D., Lim H.K., Rbim H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: Long-term results and prognostic factors // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol.14, №8. – P.2319-2329.
22. Choi G.H., Kim D.H., Kang C.M. et al. Is preoperative transarterial chemoembolization needed for a resectable hepatocellular carcinoma? // World J. Surg. – 2007. – Vol.31, №12. – P.2370-2377.
23. Forner A., Real M.I., Varela M., Bruix J. Transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma // Hepatol. Res. – 2007. – Vol.37, Suppl.2. – P.230-237.
24. Geschwind J.F., Salem R., Carr B.I. et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2004. – Vol.127, №5, Suppl.1. – P.194-205.
25. Graciadei I.W., Sandmueller H., Waldenberger P. et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome // Liver Transpl. – 2003. – Vol.9, №6. – P.557-563.

26. *Gusani N.J., Bala F.K., Steel J.L. et al.* Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): A single-institution experience // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol.12, №1. – P.129-137.
27. *Hekansson L., Hekansson A., Morales O. et al.* Spherex (degradable starch microspheres) chemo-occlusion – enhancement of tumor drug concentration and therapeutic efficacy: An overview // *Semin. Oncol.* – 1997. – Vol.24, №2, Suppl.6. – P.100-109.
28. *Harnois D.M., Stters J., Andrews J.C. et al.* Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Liver Transplant. Surg.* – 1999. – Vol.5, №3. – P.192-199.
29. *Hayashi K., Ina H., Tezuka M. et al.* Local therapeutic results of computed-tomography-guided transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of 265 tumors in 79 patients // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2007. – Vol.30, №6. – P.1144-1155.
30. *Hayashibe A., Kameyama M.* Clinical results of intra-arterial adjuvant chemotherapy for prevention of liver metastasis following curative resection of biliary tract cancer // *HPB.* – 2008. – Vol.10, №2. – P.144-147.
31. *Herber S., Biesterfeld S., Franz U. et al.* Correlation of multislice CT and histomorphology in HCC following TACE: Predictors of outcome // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol.31, №4. – P.768-777.
32. *Hiraoka A., Kumagi T., Hirooka M. et al.* Prognosis following transcatheter arterial embolization for 121 patients with unresectable hepatocellular carcinoma with or without a history of treatment // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, №13. – P.2075-2079.
33. *Kettenbach J., Stadler A., von Katzler I. et al.* Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer: Review of current results // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol.31, №3. – P.468-476.
34. *Kwok P.C., Lam T.W., Lam P.W. et al.* Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol.18, №4. – P.450-455.
35. *Lambert B., Praet M., Vanlagnenove P. et al.* Radiolabeled lipiodol therapy for hepatocellular carcinoma in patients awaiting liver transplantation: Pathology of the explanted livers and clinical outcome // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2005. – Vol.20, №2. – P.209-214.
36. *Lewandowski R.J., Sato K.T., Atassi B. et al.* Radioembolization with ⁹⁰Y microspheres: Angiographic and technical considerations // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2007. – Vol.30, №4. – P.571-592.
37. *Li Q., Wang J., Sun Y. et al.* Postoperative transhepatic arterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: A randomized study with 131 cases // *Dig. Surg.* – 2006. – Vol.23, №4. – P.235-240.
38. *Llovet J.M., Bruix J.* Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival // *Hepatology.* – 2003. – Vol.27, №2. – P.429-442.
39. *Luo Y.Q., Wang Y., Chen H., Wu M.C.* Influence of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on liver resection in patients with resectable hepatocellular carcinoma // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2002. – Vol.1, №4. – P.523-526.
40. *Malagari K., Chatzimichael K., Alexopoulou E. et al.* Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Results of an open-label study of 62 patients // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol.31, №2. – P.269-280.
41. *Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al.* Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies // *Cancer Treat. Rev.* – 2006. – Vol.32, №8. – P.594-606.
42. *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. – Vol.30, №1. – P.6-25.
43. *Miraglia R., Pietrosi G., Maruzzelli L. et al.* Predictive factors of tumors response to trans-catheter treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of pre-treatment findings // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, №45. – P.6022-6026.
44. *Nagai H., Kanayama M., Higami K. et al.* Twenty-four hour intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, cisplatin, and leucovorin is more effective than 6-hour infusion for advanced hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, №2. – P.280-284.
45. *Nagino M., Kamiya J., Nishio H. et al.* Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: Surgical outcome and long-term follow-up // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol.243, №3. – P.364-372.
46. *Nakashima K., Kitano S., Kim Y.T. et al.* Postoperative adjuvant arterial infusion chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol.43, №12. – P.1410-1414.
47. *Obed A., Beham A., Pollman K. et al.* Patients without hepatocellular carcinoma progression after transarterial chemoembolization benefit from liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, №5. – P.761-767.
48. *Raoul J.L., Messner M., Boucher E. et al.* Preoperative treatment of hepatocellular carcinoma with intra-arterial injection of ¹³¹I-labelled lipiodol // *Brit. J. Surg.* – 2003. – Vol.90, №11. – P.1379-1383.
49. *Radeleff B., Schawo S., Hoffmann K. et al.* Efficacy and safety of percutaneous transhepatic portal embolization before right liver resection using an ethiblock/lipiodol mixture: A single-center experience // *Dig. Surg.* – 2008. – Vol.25, №1. – P.52-59.
50. *Ribero D., Abdalla E.K., Madoff D.C. et al.* Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, respectability and outcome // *Br. J. Surg.* – 2007. – Vol.94, №11. – P.1386-1394.
51. *Risse J.H., Rabe C., Pauleit D. et al.* Therapy of hepatocellular carcinoma with iodine-131-lipiodol: Results in a large German cohort // *Nuklearmedizin.* – 2006. – B.45, H.4. – S.185-192.

52. Sangro B, Rios R, Bilbao I. *et al.* Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma // *Oncology*. – 2002. – Vol.62, №4. – P.293-298.
53. Sangro B, Bolbao J.T., Boan J. *et al.* Radioembolization using ⁹⁰Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol.66, №3. – P.792-800.
54. Sato M, Watanabe Y, Iseki N. *et al.* Chemoembolization and percutaneous ethanol injection for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol.43, №12. – P.1421-1426.
55. Seo D.D., Lee H.C., Jang M.K. *et al.* Preoperative portal vein embolization and surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma and small future liver remnant volume: Comparison with transarterial chemoembolization // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.14, №12. – P.3501-3509.
56. Stringer M.D., Hennayake S., Howard E.R. *et al.* Improved outcome for children with hepatoblastoma // *Br. J. Surg.* – 1995. – Vol.82, №3. – P.386-391.
57. Sugo H., Futugawa S., Beppu T. *et al.* Role of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for respectable hepatocellular carcinoma: Relation between postoperative course and the pattern of tumor recurrence // *World J. Surg.* – 2003. – Vol.27, №12. – P.1295-1299.
58. Takayasu K., Arii S., Ikai I. *et al.* Predictive cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol.131, №2. – P.461-469.
59. Tanaka N., Yamakado K., Nakatsuka A. *et al.* Arterial chemoinfusion therapy through an implanted port system for patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma – initial experience // *Eur. J. Radiol.* – 2002. – Vol.41, №1. – P.42-48.
60. Tanaka S., Shimada M., Shirabe K. *et al.* A novel intrahepatic arterial chemotherapy after radical resection for advanced hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – Vol.52, №63. – P.862-865.
61. Tsuda M., Kuribara N., Saito H. *et al.* Ipsilateral percutaneous transhepatic portal vein embolization with gelatin sponge particles and coils in preparation for extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma // *J. Vasc. Intervent. Radiol.* – 2006. – Vol.17, №6. – P.989-994.
62. Wang X.M., Yin Z.Y., Yu R.X. *et al.* Preventive effect of regional radiotherapy with phosphorus-32 glass microspheres in hepatocellular carcinoma recurrence after hepatectomy // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14, №4. – P.518-523.
63. Yamasaki T., Kimura T., Kurokawa F. *et al.* Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy // *J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol.40, №1. – P.70-78.