

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-3-61-68>

УДК: 616.345-006.66

© Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Ищенко Р.В., 2021

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ОБЗОР

СТУКАЛОВА О.Ю.¹, ПОЛИКАРПОВ А.А.², ИЩЕНКО Р.В.³

¹ ЦКБ «РЖД-Медицина», Будайская ул., д. 2, 129128, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

³ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

Реферат:

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями на протяжении ряда лет, колоректальный рак занимает одно из лидирующих положений, с неуклонной тенденцией к росту. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатическим поражением печени при колоректальном раке не превышает 28 %. Значительный прорыв в изучении биологии колоректального рака привел к глубокому пониманию отдельных процессов канцерогенеза и персонализированному подходу в лечебной тактике. Несмотря на это проблема химиорезистентности остается одной из самых острых. Высокая токсичность системной химиотерапии ограничивает ее применение у пациентов данной группы. В связи с чем, в клиническую практику были внедрены малоинвазивные и вместе с тем эффективные способы локального лечения злокачественных опухолей печени. К таким методам относят: химиоинфузию печеночной артерии (ХИПА), химиоэмболизацию (ХЭПА), масляную химиоэмболизацию (МХЭПА) и радиоэмболизацию. В настоящее время уже накоплен большой мировой опыт применения вышеописанных методов лечения. Однако вопрос о применении методов интервенционной хирургии в лечении больных с химиорезистентными метастазами до сих пор остается открытым. В представленном обзоре отражены результаты анализа научной литературы по лечению данной группы пациентов. Представлены основные этапы развития и совершенствования рентгенэндоваскулярных методов лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак; химиоэмболизация; масляная химиоэмболизация; химиорезистентные метастазы.

CHEMOEMBOLIZATION OF THE HEPATIC ARTERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHEMORESISTANT METASTASES OF COLORECTAL CANCER. REVIEW

STUKALOVA O.YU.¹, POLIKARPOV A.A.², ISCHENKO R.V.³

¹ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Budayskaya St., 2, 129128, Moscow, Russia

² Surgery and Oncology Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Leningradskaya St., 70, tow. Pesochnyi, 197758, Saint-Petersburg, Russia,

³ Moscow State Lomonosov University, Faculty of Medicine, Leninskie Gory, 1, 119991, Moscow, Russia

Abstract:

In the structure of the incidence of malignant tumors for a number of years, colorectal cancer occupies one of the leading positions, with a steady tendency to growth. The five-year survival rate of patients with metastatic liver damage in colorectal cancer does not exceed 28%. A significant breakthrough in the study of the biology of colorectal cancer has led to a deep understanding of individual processes of carcinogenesis and a personalized approach to treatment tactics. Despite this, the problem of chemoresistance remains one of the most acute. The high toxicity of systemic chemotherapy limits its use in this group of patients. In this connection, minimally invasive and at the same time effective methods of local treatment of malignant liver tumors have been introduced into clinical practice. These methods include: hepatic artery chemoinfusion, chemoembolization, oil chemoembolization and radioembolization. At present, a large world experience has already been accumulated in the application of the above-described methods of treatment. However, the question of the application of methods of interventional surgery in the treatment of patients with chemoresistant metastases is still open. The presented review reflects the results of the analysis of scientific literature on the treatment of this group of patients. The main stages of development and improvement of X-ray endovascular methods of treatment are presented.

Keywords: colorectal cancer; chemoembolization; oil chemoembolization; chemoresistant metastases.

Введение

Колоректальный рак (КРР) на сегодняшний день остается актуальной проблемой современной онкологии [1, 2, 3]. Заболеваемость раком толстой кишки в настоящее время крайне высока и имеет тенденцию к росту, 55% заболевших приходится на экономически развитые страны [4, 5]. Во всем Мире КРР занимает четвертое место по распространенности и встречается в 9,7 % случаев среди всех злокачественных заболеваний [5, 7, 8]. У 27,2 % пациентов при первичном обращении диагностирована уже запущенная - четвертая стадия рака толстой кишки. Это обусловлено длительным скрытым течением заболевания и несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью. Летальность на первом году жизни пациентов с момента установления диагноза - рак толстой кишки составляет 25,8 % случаев [9]. При метастатическом КРР средняя пятилетняя выживаемость составляет 14,3 - 27,7% [5, 10, 11, 12].

Печень является основным органом гематогенного метастазирования при колоректальном раке и поражается в более 60% случаев при диссеминированном процессе [1, 13, 14]. Опухолевые клетки по системе воротной вены попадают в капиллярную сеть печени, которая является первым фильтром. По данным проведенных аутопсий метастатическое поражение печени встречается у 20-70 % пациентов [15, 16]. При отсутствии специального противоопухолевого лечения метастатического поражения печени, медиана продолжительности жизни не превышает 11 месяцев [2, 17]. Одной из основных причин смерти пациентов данной категории является прогрессирующая печеночная недостаточность, возникающая на фоне метастатического поражения печени [18, 19, 20].

Методом выбора лечения пациентов с резектабельными метастазами в печени на сегодняшний день остается резекция печени. Общая пятилетняя выживаемость пациентов после резекции печени составляет от 35 до 55 %. Однако, выполнить радикальную резекцию печени R0 в силу технической невозможности или тяжелых сопутствующих заболеваний, возможно только у 5-25% больных [21].

В связи с чем, в клиническую практику были внедрены малоинвазивные и вместе с тем эффективные способы локального лечения злокачественных опухолей печени. К таким методам относят: химиоинфузию печеночной артерии (ХИПА), химиоэмболизацию (ХЭПА), масляную химиоэмболизацию (МХЭПА) и радиоэмбо-

лизацию. Возникновение данных методов стало возможным благодаря открытиям в области хирургии, рентгенологии, сосудистой хирургии и химиотерапии на протяжении столетий.

Этапы развития методов интервенционной хирургии

Важным открытием, которое явилось толчком к созданию и развитию интервенционной радиологии, мы обязаны шведскому врачу С. И. Сельдингеру, который в 1953 г. разработал простой и практичный метод катетеризации сосудов практически любого органа [22]. Катетеризация сосудов с использованием рентгенологической техники стала широко применяться с диагностической целью, однако была ограничена малым количеством инструментария. Эту проблему решили У. Кук (W. Cook) и Ч. Доттер (C. Doller), которые в 1963 г. изготовили первый «дилатационный набор Доттера» [23]. Это событие стало новым толчком для создания и появления эндоваскулярных инструментов, и совершенствования новых методик катетеризации с последующим развитием рентгенэндоваскулярной хирургии, как отдельной отрасли медицины.

В 1973 г. французский доктор К. Регенсберг (C. Regensberg) с коллегами разработали методику рентгенэндоваскулярных эмболизаций, питающих опухоль ветвей печеночной артерии смесью кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. Были опубликованы результаты 250 эмболизаций печеночной артерии у пациентов с метастазами в печень [24]. Однако, официальными авторами химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) являются японские ученые во главе с Р. Ямада (R. Yamada). Ученые вводили в ветвь печеночной артерии резаную желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомицина С или 20 мг адриамицина при нерезектабельных гепатомах. Результаты полученных данных были опубликованы в 1979 г. А в 1982 г. Т. Конно (T. Konno) с соавторами разработали и впервые применили масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА), используя липиодол и химиопрепарат [25, 26].

Русские ученые А.М. Гранов и Д.С. Датиашвили в 1966 г. опубликовали данные клинических исследований с обоснованием эндоваскулярного введения в воротную вену масляных рентгенконтрастных веществ, в том числе с химиопрепаратом [27]. Благодаря накопленному опыту и положительным результатам лечения больных, в 1980 году по инициативе профессора А.М. Гранова в рамках Государственного рентгенологического и радиологического института был создан отдел

рентгенохирургических методов диагностики и лечения, в котором были разработаны новые оригинальные технологии эндоваскулярных вмешательств в гепатологии, онкоурологии и онкогинекологии, получившие мировое признание (защищены патентами России и США). Большой вклад в создание этих инновационных методов внесли: член-корр. РАН, профессор Д.А. Гранов, профессор П.Г. Таразов [28].

Характеристика эндоваскулярных методов лечения метастазов печени

Основные внутрисосудистые методы лечения колоректальных метастазов в печени включают в себя: эмболизацию воротной вены; химиоинфузию (ХИПА), эмболизацию и химиоэмболизацию печеночной артерии, радиоэмболизацию.

Радиоэмболизация является самым современным методом лечения из вышеперечисленных. Суть метода заключается в селективном внутрисосудистом введении радиопрепарата, чаще всего применяется иттрий 90Y, который локально облучает метастатические очаги на глубину от 2,5 до 11 мм. По данным ряда исследований получены успешные результаты данного метода лечения. Однако применение радиоэмболизации ограничено ввиду технических сложностей оснащения операционных и стоимостью данной процедуры [29].

Метод ХИПА широко применяется у пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени. По результатам исследований многих авторов, средняя продолжительность жизни пациентов после проведения ХИПА достигает 20 месяцев. А.М. Гранов с соавторами опубликовали результаты проведенных исследований, где медиана продолжительности жизни пациентов после проведения ХИПА составляет 5-30 месяцев, а по данным зарубежных авторов Wallace и Chuang – 8-16 месяцев. При выполнении регионарной химиоинфузии в печеночную артерию чаще всего используют следующие препараты: 5-фторурацил и оксалиплатин [30, 31, 32]. Однако, относительно небольшая медиана продолжительности жизни пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печень заставляет врачей искать другие методы регионарного лечения с пролонгированным локальным воздействием на метастатические очаги. Так в клиническую практику были внедрены методы МХЭПА и ХЭПА.

Эмболотерапевтические методы заключается в введении в печеночную артерию химиопрепаратов с помощью препаратов-носителей. Основным таким препаратом в клинической практике является липиодол (Lipiodol, Фран-

ция), который способен абсорбировать химиопрепарат с последующим медленным (в течение нескольких часов) выделением цитостатика в артериальном русле [33]. Липиодол – это сложный йодированный эфир желтого или буровато-желтого цвета, который получают из масла маковых зерен. Данный метод получил название масляной химиоэмболизации печеночной артерии.

В настоящее время по российским и зарубежным литературным данным имеются результаты многочисленных исследований эффективности химиоэмболизации печеночной артерии у пациентов с колоректальными метастазами в печени. По результатам зарубежных исследований медиана выживаемости составляет 7-25 месяцев, а годовая выживаемость – достигает 88%. Так, в системном обзоре J. Levy и соавт. [34] обобщен результат применения химиоэмболизации печеночной артерии у 850 пациентов с метастатическим колоректальным раком в 13 исследованиях, в числе которых 6 проспективных I/II фазы исследования, 5 ретроспективных и 2 контролируемых рандомизированных исследования. Ответ получен у 56,2 % пациентов по шкале RECIST и 51,1 % по модифицированной оценочной шкале RECIST/EALS. Общая 1-летняя выживаемость составила 49-86 %. Медиана общей выживаемости составила 16 месяцев, а медиана безрецидивной выживаемости – 8,1 мес. Альберт (Albert) с соавторами сообщили о результатах химиоэмболизации печеночной артерии со смесью цисплатина, доксорубина, митомицина С и липиодола у пациентов с нерезектабельными метастазами в печень колоректального рака. Всего было проведено 245 процедур у 121 пациента. Медиана выживаемости составила 9 месяцев. Наличие внепеченочных метастазов не оказывало неблагоприятного влияния на эффективность и выживаемость. Исследователи пришли к выводу, что ХЭПА обеспечивает локальный контроль метастазов печени [35]. Немецкий ученый Фогль (Vogl) с соавторами провели два крупнейших исследования в 2009 и 2012 гг, в которые было включено 463 и 224 пациента соответственно. По результатам проведенных исследований была достигнута медиана выживаемости 14 и 23 месяца соответственно [36]. Аллиберти (Alliberti) с соавторами и доктор Мартин (Martin) с соавторами провели два независимых исследования в результате которого общая выживаемость пациентов достигла 19-25 месяцев [37].

Стоит отметить, что при добавлении химиоэмболизации печеночной артерии к системной химиотерапии у пациентов с нерезектабельными метастазами в печень

увеличивается средняя выживаемость [38]. Так по данным проведенного рандомизированного исследования медиана выживаемости составила 28,4 месяца против 17,5 при применении только системной химиотерапии, а у 30% больных удалось добиться резектабельности метастазов [39].

В российской медицине метод химиоэмболизации печеночной артерии при метастазах колоректального рака в печень также нашел широкое применение. Активность применения данного метода в особенности возросла с 2011 г. после того, как приказом Минздрава-соцразвития России №1690н от 28 декабря 2011 года ХЭПА включена в перечень «Виды высокотехнологичной медицинской помощи РФ» [40].

Х. Ц. Шпангенберг и П.В. Балахин выполнили 185 процедур внутриартериальной химиоэмболизации печеночной артерии у 56 пациентов с билобарными колоректальными метастазами. Ответ по шкале RECIST отмечен у 92 %. Однако 10 пациентов умерли в связи с прогрессированием опухолевого процесса в течение 6 месяцев (медиана продолжительности жизни составила 4,5 месяца) [41]. В 2018 г. А.А. Попов опубликовал результаты химиоэмболизации 78 пациентов с колоректальными метастазами в печени. Ответ на лечение получен у 73,1 % пациентов по шкале RECIST. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6,8 мес [42].

Некоторые онкологи сочетали химиоэмболизацию с хирургическим лечением резектабельных метастазов печени. А.В. Шабунин с соавторами опубликовали результаты исследования 30 пациентов, которым была выполнена предоперационная химиоэмболизация. Ответ получен у 83,3 %. Целью подобных исследований является уменьшение объема опухоли и снижения вероятности микрометастазирования [43].

Лечение пациентов с химиорезистентными метастазами в печени

В 2016 году Н. Бхутиани (N. Bhutiani) с соавторами опубликовали результаты клинического исследования 296 больных, которым выполнили химиоэмболизацию печеночной артерии сферами, насыщенными иринотеканом при нерезектабельных резистентных метастазах печени к системной химиотерапии с использованием иринотекана. Авторам удалось достигнуть общую выживаемость 93% через 6 месяцев и 87% через 12 месяцев. Ученые пришли к выводу, что отсутствие эффекта на предшествующую системную химиотерапию с иринотеканом не влияет на безопасность и высокую эффективность ХЭПА. Хотя частота полного ответа на химио-

эмболизацию является наибольшей, а нежелательные явления наименьшими у больных, ранее не получавших химиотерапию [44]. В 2020 г. Ж. Яньцяо (R. Yanqiao) с соавторами опубликовали данные ретроспективного исследования 53 пациентов с резистентными метастазами колоректального рака к системной химиотерапии. Общая выживаемость составила 15 месяцев. Авторы пришли к выводу, что ХЭПА является эффективным методом лечения у пациентов данной когорты. В России вопрос о лечении неконтролируемых системной терапией метастазов колоректального рака в печень, изучали в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» группа докторов во главе с А.А. Поликарповым, П.Г. Таразовым и Д.А. Грановым. Ученые представили результаты лечения 64 пациентов с химиорезистентными метастазами рака толстой кишки в печень. Медиана безрецидивной выживаемости от начала регионарной химиотерапии составила 11,7 месяцев. Авторы отметили высокую перспективность внутриартериальной химиотерапии у данной группы больных [45].

Выводы

В связи с высокой эффективностью рентгенэндоваскулярных методов лечения, роль ХЭПА была применена и изучена у пациентов с колоректальными метастазами в печень. В настоящее время получены данные о высокой эффективности химиоэмболизации печеночной артерии, у пациентов в том числе и с нерезектабельными метастазами в печень. ХЭПА может являться, как методом выбора при лечении неоперабельных отягощенных пациентов с нерезектабельными метастазами в печени, так и одним из этапов комплексного лечения пациентов. Однако, в настоящее время не определены роль и эффективность внутрисосудистых методов регионарного лечения пациентов с химиорезистентными колоректальными метастазами в печени.

Несмотря на актуальность представленной проблемы, анализ литературных данных свидетельствует о дефиците информационной базы, в особенности рандомизированных исследований. Лечение данной группы больных на сегодняшний день остается крайне сложной задачей для онкологов, что требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Ионкин ДА, Жаворонкова ОИ, Степанова ЮА, Гаврилов ЯЯ, Вишневский ВА, Чжао АВ. Термические

методы локальной деструкции (РЧА, криодеструкция, МВА) при метастатическом колоректальном раке печени. *Аспирантский вестник Поволжья*. - 2018. - Т. 18. - №5-6. - С. 127-145. [Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Y.A., Gavrilov Y.Y., Vishnevskiy V.A., Chzhao A.V. Thermal methods of local destruction (RFA, cryodestruction, Microwave Ablation) in metastatic liver cancer. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. - 2018. - Vol. 18. - N. 5-6. - P. 127-14 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.127-145>

2. Мерзликин, Н. В. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы : руководство для врачей; под ред. Б. И. Альперовича. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 240 с. [Merzlikin, N. V. Kriohirurgicheskie operacii pri zbolevaniyah pecheni i podzheludochnoj zhelezy : rukovodstvo dlya vrachej; pod red. B. I. Al'perovicha. - Moskva: GEOTAR-Media, 2015. - 240 p. (In Russ.)]

3. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты. *Практическая онкология*. - 2016. - Т. 17. - № 3. - С. 129-153 [Balachin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G. Percutaneous energy-based tumor ablation: principles, technologies, results. *Practical oncology* - 2016. - Vol. 17. - № 3. - P. 129-153 (In Russ.)]

4. 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. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-S4-42>. PMID: 21115580

5. CRUK Cancer Research UK. *Bowel Cancer Statistics*. 2015–2017. [(accessed on 30 June 2020)];2017 Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/health-profession>.

6. George A.T., Aggarwal S., Dharmavaram S., Menon A., Dube M., Vogler M., Foden P., Field A. Regional variations in UK colorectal cancer screening and mortality. *Lancet*. 2020 392:277–278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31208-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31208-X)

7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: *Cancer Today*. (2019). https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9

8. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin*. 2019;69:7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018: 76-79. [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu. Pod redakciej A.D. Kap-

rina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIIOI im. P.A. Gercena - filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2018: 76-79. (In Russ.)]

10. Johdi NA, Sukor NF. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front Immunol*. 2020 Sep 18;11:1624. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01624>

11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.

12. Chan G, Chee CE. Perioperative Chemotherapy for Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Cancers* (Basel). 2020 Nov 26;12(12):3535. <https://doi.org/10.3390/cancers12123535>

13. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S., Loosveld O.J., van Bochove A., Sinnige H.A., Creemers G.J., Tesselaar M.E., Mol L., Punt C.J., Koopman M. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov; 18 (12): 3252-60. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1951-5>

14. Загайнов А.С., Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Расулов Р.И., Зубков Р.А. Результаты комплексного лечения колоректального рака с билатеральным метастатическим поражением печени. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):66-70. [Zagainov A.S., Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Rasulov R.I., Zubkov R.A. Treatment outcomes of colorectal cancer with bilateral liver metastases. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(1):66-70. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-66-70>

15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>

16. Eadens MJ, Grothey A. Curable metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(3):168-76. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0157-0>

17. Абдулаев М.А., Напольская Е.В., Цикоридзе М.Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы). *Тазовая хирургия и онкология*. 2016;6(1):43-47. [Abdulaev M.A., Napol'skaya E.V., Tsikoridze M.Yu. Minimally invasive methods of local treatment for colorectal cancer liver metastases: state-of-the art (a review of literature). *Pelvic Surgery and Oncology*. 2016;6(1):43-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47>

18. Yang DJ, Luo KL, Liu H, Cai B, Tao GQ, Su XF, Hou XJ, Ye F, Li XY, Tian ZQ. Meta-analysis of transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus transcatheter arterial chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Jan 10;8(2):2960-2970. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13813>
19. Yamakado K, Inaba Y, Sato Y, Yasumoto T, Hayashi S, Yamanaka T, Nobata K, Takaki H, Nakatsuka A. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Arterial Chemoembolization Using Degradable Starch Microsphere Mixed with Mitomycin C for the Treatment of Liver Metastasis from Colorectal Cancer: A Prospective Multicenter Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Apr;40(4):560-567. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1547-3>
20. Horn SR, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Dawson LA, Tchelebi L, Gusani NJ, Sharma NK, Chen H, Trifiletti DM, Zaorsky NG. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol*. 2020 Aug;67:101760. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760>
21. Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC. Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin North Am*. 2020 Jun;100(3):551-563. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.005>
22. SELDINGER SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953 May;39(5):368-76. <https://doi.org/10.3109/00016925309136722>
23. Fishman AP. A century of pulmonary hemodynamics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jul 15;170(2):109-13. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-1970E>
24. Regensberg C, Richard JP, Doyon D, Frileux C. L'embolisation des artères hépatiques pourrait-elle remplacer la désartérialisation chirurgicale dans les tumeurs du foie [May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors?]. *Nouv Presse Med*. 1973 Jun 23;2(25):1717-8. (In French)
25. Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, Takemoto K, Kobayashi N, Itami M, Ono T, Minakuchi K, Yamaguchi S, Tamaki M. [Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas (author's transl)]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979 May 25;39(5):540-3. (In Japanese)
26. Konno T, Maeda H, Yokoyama I, Iwai K, Ogata K, Tashiro S, Uemura K, Mochinaga M, Watanabe E, Nakakuma K, Morinaga T, Miyauchi Y. [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 Nov;9(11):2005-15. (In Japanese)
27. Плечев В.В., Ганцев Ш.Х., Муфазалов Ф.Ф., Ишметов В.Ш., Логинов М.О., Абдрахманов Р.Э. Особенности артериальной анатомии печени и эндоваскулярная химиоэмболизация печеночных артерий в лечении первичных и метастатических раков печени. Креативная хирургия и онкология. [Plechev V.V., Gantsev S.Kh., Mu-fazalov F.F., Ishmetov V.S., Loginov M.O., Abdrakhmanov R.A. Features arterial anatomy of the liver and endovascular chemoembolization of the hepatic artery in the treatment of primary and metastatic liver cancers. Creative surgery and oncology. 2013;(4):8-16. (In Russ.)] 2013;(4):8-16. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2013-0-4-8-16>
28. Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций. *Практическая онкология* 2015;16(4):131-9. [Tarazov P.G. Methods of the regional therapy of tumors with different localizations. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2015;16(4):131-9. (In Russ.)].
29. Ищенко Р.В. Селективная внутриартериальная химиотерапия при метастазах в печень колоректального рака. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. - №1 Том 1. - 2016. - 43-47. [Ischenko R.V. Selective intra-arterial chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer. *Herald of Emergency and Reconstructive Surgery*. - №1 Vol. 1. - 2016. - 43-47. (In Russ.)]
30. Arai Y, Aoyama T, Inaba Y, Okabe H, Ihaya T, Kichikawa K, Ohashi Y, Sakamoto J, Oba K, Saji S. Phase II study on hepatic arterial infusion chemotherapy using percutaneous catheter placement techniques for liver metastases from colorectal cancer (JFMC28 study). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015 Mar;11(1):41-8. <https://doi.org/10.1111/ajco.12324>
31. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, Delpero JR, Rivoire M, Quénet F, Portier G, Nordlinger B. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jul;62(2):195-201. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0588-3>
32. Гительзон Д.Г., Рогов Д.А., Васильев А.Э., Гительзон Е.А. Основы химиоэмболизации (обзор литературы). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. - 2017. - Т. 21. - №2. - С. 194-204. [Gitelson D.G., Rogov D.A., Vasiliev A.E., Gitelson E.A. The basics of chemoembolization. *RUDN Journal of Medicine*. - 2017. - Vol. 21. - N. 2. - P. 194-204. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2017-21-2-194-204>
33. Levy J, Zuckerman J, Garfinkle R, Acuna SA, Touchette J, Vanounou T, Pelletier JS. Intra-arterial therapies for unresectable and chemorefractory colorectal cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018 Oct;20(10):905-915. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.001>

34. Albert M, Kiefer MV, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, Stavropoulos SW, Mondschein JI, Soulen MC. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):343-52. <https://doi.org/10.1002/cncr.25387>

35. Vogl TJ, Jost A, Nour-Eldin NA, Mack MG, Zangos S, Naguib NN. Repeated transarterial chemoembolisation using different chemotherapeutic drug combinations followed by MR-guided laser-induced thermotherapy in patients with liver metastases of colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2012 Mar 27;106(7):1274-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.69>

36. Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovik P, Derner M, Padr R, Rocek M, Scupchenko A, Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan;18(1):192-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1288-5>

37. Karanicolas P, Beecroft JR, Cosby R, David E, Kalyvas M, Kennedy E, Sapisochin G, Wong R, Zbuk K; Gastrointestinal Disease Site Group. Regional Therapies for Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Colorectal Cancer*. 2021 Mar;20(1):20-28. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.09.008>

38. Yu Q, Zhang L, Fan S, Huang L, Wang X, Xindun C. The significance of transarterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable metachronous colorectal carcinoma with liver metastases. *J Cancer Res Ther*. 2016 Dec;12(Supplement):C205-C211. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.200603>

39. Приказ Минздравсоцразвития России №1690н от 28 декабря 2011 года <https://minzdrav.gov.ru/documents/6974-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-1690n-ot-28-dekabrya-2011-g> (дата обращения - 30.01.2021 г.) [Приказ Минздравсоцразвития России №1690н от 28 декабря 2011 года. <https://minzdrav.gov.ru/documents/6974-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-1690n-ot-28-dekabrya-2011-g> (date of application - 30.01.2021)]

40. Балахнин П.В., Ханевич М.Д., Манихас Г.М., Куканов М.А., Зорина Е.Ю., Антимоник Н.Ю., Аносов Н.А., Фридман М.Х., Диникин М.С. Химиоэмболизация первичных и метастатических опухолей печени лекарственно насыщаемыми гепасферами: роль плоскодетекторной компьютерной томографии как метода оценки эффективности лечения по критериям EASL и RECIST. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2011; 5 (2) приложение: 13-14 [Balakhnin P.V.,

Khanevich M.D., Manikhas G.M., Kukanov M.A., Zorina E.Yu., Antimonik N.Yu., Anosov N.A., Fridman M.Kh., Dinikin M.S. Chemoembolization of primary and metastatic liver tumors with drug-saturated hepaspheres: the role of flat-detector computed tomography as a method for evaluating the effectiveness of treatment under the EASL and RECIST criteria. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2011; 5 (2) appendix: 13-14 (In Russ.)]

41. Попов А.А., Невольских А.А., Поляруш Н.Ф., Козупица Г.С. Метастазы колоректального рака в печень после химиоэмболизации микросферами: прогностическое значение лучевых признаков очагов и выбор критериев оценки объективного ответа. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018;(3):75-84. [Popov A.A., Nevolskikh A.A., Polyarush N.F., Kozupitsa G.S. Colorectal liver metastases after chemoembolization with microspheres: prognostic value of lesion features and choice of the objective response criteria. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2018;(3):75-84. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-3-75-84>

42. Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Паклина О.В. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени. *Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова* 2018 – №2 – С. 245-257 [Shabunin A.V., Tavobilov M.M., Paklina O.V. Chemoembolization of the hepatic artery in the treatment of patients with metastatic colorectal liver cancer. *Russian medical and biological bulletin named after Academician I.P. Pavlova* - 2018 - No. 2 - P. 245-257 (in Russ.)]

43. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and Toxicity of Hepatic Intra-Arterial Drug-Eluting (Irinotecan) Bead (DEBIRI) Therapy in Irinotecan-Refractory Unresectable Colorectal Liver Metastases. *World J Surg*. 2016 May;40(5):1178-90. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3386-9>

44. Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Кагачева Т.И., Боровик В.В., Козлов А.В., Гранов Д.А. Метастазы колоректального рака в печени, не контролируемые системной химиотерапией: роль внутриартериальной химиотерапии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 37-44. [Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Kagacheva T.I., Borovik V.V., Kozlov A.V., Granov D.A. Intraarterial chemotherapy in treatment of unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2019;24(4):37-44. (In Russ.)] <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019437-44>

Информация об авторах

Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения ЦКБ «РЖД-Медицина»; docstukalova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Поликарпов Алексей Александрович – д.м.н., главный научный сотрудник отделения отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; pol1110@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФФМ МГУ им Ломоносова, главный научный сотрудник отдела хирургии МНОЦ МГУ им Ломоносова; ishenkorv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Для корреспонденции

Стукалова Оксана Юрьевна – врач-колопроктолог колопроктологического (онкологического) отделения ЦКБ «РЖД-Медицина»; тел.: +7 (985)213-89-06; docstukalova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Information about authors

Oksana Yu. Stukalova – Coloproctologist, Coloproctology (Oncology) Department Central Clinical Hospital «RZD-Medicine»; docstukalova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Aleksey A. Polikarpov – Dr. Sci., Main scientist researcher of Interventional Radiology and Surgical Technologies Department, Professor of the Department Radiology, Surgery and Oncology Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies of Healthcare Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia; pol1110@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Roman V. Ischenko – Dr. Sci., Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University, Main scientist researcher of Surgical Department Lomonosov Moscow State University; ishenkorv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

For correspondence

Oksana Yu. Stukalova – Central Clinical Hospital «RZD-Medicine»; 2, Budayskaya str., 129128, Moscow, Russian Federation; +7 (985)213-89-06; docstukalova@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3748-4750>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.