

Лечение первичного и метастатического рака печени

А.М. Гранов,
П.Г. Таразов, Д.А.
Гранов

Центральный
научно-исследо-
вательский
рентгено-радиоло-
гический институт
МЗМП РФ
(директор — А.М.
Гранов), Санкт-
Петербург

Проанализированы данные литературы и результаты лечения 532 больных (1983-1995 гг.) первичным и метастатическим раком печени. В нерезектабельных случаях проводилась системная или внутрисосудистая терапия в виде курсов регио-нарной химиоинфузии, эмболизации, химиоэмболизации печеночной артерии и воротной вены. Оценены возможности пред- и послеоперационной химиоэмболизации при резектабельных опухолях. Сделано заключение о том, что рентгеноэндovasкулярные вмешательства играют важную роль в лечении злокачественных опухолей печени. Чрескатетерная химиоэмболизация печеночной артерии и ее комбинация с химиоэмболизацией воротной вены являются наиболее эффективными из современных методов лечения нерезектабельного рака печени. Предоперационная химиоэмболизация печеночной артерии позволяет у 1/4 больных удалить опухоль, ранее считавшуюся нерезектабельной. Комбинация резекции с химиоэмболизацией печеночной артерии и химиоэмболизацией воротной вены снижает частоту послеоперационных рецидивов. Комбинированный подход к лечению злокачественных новообразований печени позволяет расширить возможности оказания помощи больным и добиться улучшения отдаленных результатов.

Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancer

A.M. Granov, P.O.
Tarazov, and D.A.
Granov

Central Scientific
Research
Rentgeno-
Radiological Institute
MHMIR
(Director - A.M.
Granov),
St.-Petersburg

The treatment results of 532 patients (1983-1995) with primary and metastatic liver malignancies were analysed in comparison with the literature data. In unresectable cases systemic or endovascular therapy including regional chemoinfusion, embolization, chemoembolization of the hepatic artery and portal vein were performed. Adjuvant arterial and portal chemoembolization were evaluated in resectable cases.

It is concluded that interventional radiology plays an important role in the treatment of liver malignancies. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization and its combination with portal vein drug-in-oil injection is the most effective treatment of unresectable liver cancer. Preoperative arterial chemoembolization allows to remove "unresectable" tumor in 1/4 of patients. Adjuvant chemoembolization decreases postoperative recurrence rate both in hepato-cellular carcinoma and colorectal liver metastases.

Введение

Лечение злокачественных опухолей печени является одной из наиболее актуальных проблем клинической онкологии. По данным ВОЗ, в 1985 г. гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимал 8-е, а в 1995 г. - уже 5-е место среди наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей [7]. По результатам вскрытий метастазы в печень обнаруживаются у 20-70% онкологических больных [1]. Синхронные или метакронные метастазы в печень выявляются у 50% больных, перенесших

резекцию рака толстой кишки [6]. У половины этих пациентов отсутствует поражение опухолью других органов и именно метастазы в печень являются причиной смерти [10].

Единственным методом, позволяющим добиться длительного выживания при злокачественном новообразовании печени, является хирургическая резекция. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5—15% больных [3,22]. Остальные пациенты подлежат паллиативному лечению. Учитывая низкую эффективность системной цитостатической и лучевой терапии, весьма актуальным представляется изучение возможностей более эффективных видов лечения.

В настоящем сообщении представлены данные литературы и собственные результаты лечения 532 больных злокачественными опухолями печени. Пациентам проводились системная химиотерапия, комбинированное хирургическое лечение и рентгеноэндоваскулярные вмешательства. Последние включали химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА), механическую эмболизацию (ЭПА), а также химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА) и воротной вены (ХЭВВ).

Механизм внутрисосудистой терапии основан на двойном кровоснабжении печени: 2/3 из воротной вены и 1/3 из печеночной артерии, в то время как новообразования печени на 90-95% кровоснабжаются за счет артериальной крови [14]. В этих условиях артериальный путь воздействия на опухоль наиболее эффективен.

Системная и внутрипортальная химиотерапия

Из 56 пациентов результаты системной химиотерапии оценены у 48 больных. Среди них было 19 больных гепатоцеллюлярным раком, 24 с метастазами колоректального и 5 - другого рака в печень. В качестве цитостатиков использовали 5-фторурацил, фторафур, доксорубицин.

В результате системной химиотерапии эффекта не было. Средняя продолжительность жизни составила 5.9 ± 3.1 мес.

Внутрипортальное введение химиопрепарата использовано у 34 больных. При этом применяли чрескожную чреспеченочную под контролем УЗИ (15) или интраоперационную (19) катетеризацию воротной вены. Терапия включала введение водного раствора или масляной (в 10-20 мл этиотраста, майодида или липиодола) эмульсии 40-60 мг доксорубицина или 10-30 мг жирорастворимого химиопрепарата "диоксадэт". Ответ на лечение в виде стабилизации опухоли был отмечен у 16 пациентов, у остальных наблюдалось прогрессирование опухоли. Средняя продолжительность жизни составила 5.7 ± 2.2 мес.

Эти результаты подтверждают данные литературы о том, что системная и изолированная внутрипортальная химиотерапия опухолей печени малоэффективны [3, 6].

Химиоинфузия в печеночную артерию

ХИПА позволяет создать высокую концентрацию препарата в ограниченной анатомической области. Так называемый эффект «первого прохождения» обеспечивает высокую концентрацию цитостатика в опухолевых сосудах. Эффективность лечения зависит от морфологического типа и васкуляризации новообразования, механизма действия и времени контакта препарата с опухолевыми клетками. Системная токсичность ХИПА такая же или ниже, чем при внутривенной химиотерапии.

Для проведения ХИПА используют как ангиографический, так и операционный способы установки катетера [2, 16]. Последний должен быть расположен дистальнее гастродуоденальной артерии для предупреждения рефлюкса вводимого раствора в соседние органы желудочно-кишечного тракта. При наличии множественных печеночных артерий выполняют их эмболизацию или лигирование, оставляя для инфузии единственный крупный сосуд, кровоснабжающий опухоль (рис. 1). Положение катетера и равномерность перфузии проверяют с помощью введения рентгеноконтрастных веществ и радиоизотопов [16].

ХИПА малоэффективна при гепатоцеллюлярном раке и применяется в основном при метастазах в печень. Из препаратов наиболее часто используют 5-фторурацил, доксорубицин, митомицин С и цисплатин [12, 28]. Положительный эффект ХИПА в виде прекращения роста или уменьшения

опухоли наблюдается в 30-60% случаев. Однако выживаемость больных с метастазами рака молочной железы, мсланомы, лейомиосаркомы практически не увеличивается [12, 31]. Пациенты с метастазами колоректального рака живут в среднем 11-18 мес [26, 28].

При проведении ХИПА следует учитывать следующие моменты:

- после положительного первичного ответа повторные курсы ХИПА неэффективны примерно у 1/4 больных;
- ХИПА не предотвращает внепеченочное прогрессирование метастазов;
- побочные эффекты и токсические осложнения наблюдаются у 33-60% больных.

На основании этих данных D.G. Vegos и G.H. Ballantyne [13] пришли к выводу, что химиоинфузия является дорогостоящим и небезопасным методом лечения, который дает положительный результат лишь у небольшой группы больных. В связи с этим необходимо сравнительное изучение ХИПА с другими, возможно более эффективными, методами паллиативного лечения [10,19].

Мы провели 196 курсов ХИПА у 39 больных. Из них гепатоцеллюлярный рак был у 6, метастазы колоректального рака - у 28 и других опухолей - у 5 человек. Химиопрепарат в течение 3-6 сут вводили через катетер, установленный чрескожно (39) или интраоперационно (9). Курсовая доза для 5-фторурацила составляла 6-10 г, фторафура 14—24 г, доксорубицина 100-150 мг.

В результате ХИПА частичный ответ на лечение получен в трех и стабилизация в 10 (суммарно у 33%) случаях. В процессе терапии отмечены фатальная печеночная недостаточность (1), токсический холецистит и гепатит (3), язва желудка (2), анемия (12). Таким образом, при малой клинической эффективности летальность, связанная с артериальной химиоинфузией, составила 2%, а осложнения возникли у 17 (44%) из 39 больных. Средняя продолжительность жизни составила 7.5 ± 3.5 мес и оказалась лишь незначительно выше этого показателя ($p > 0.05$) при системной химиотерапии (табл. 1).



Рис. 1. Ангиограмма больного метастазами колоректального рака в печень. Для предупреждения рефлюкса в органы желудочно-кишечного тракта выполнена эмболизация гастродуоденальной артерии металлической спиралью (стрелка). Перфузия контрастного вещества в обе доли печени равномерная.

Таблица 1. Результаты чрескатетерного лечения нерезектабельных злокачественных опухолей печени

Метод лечения	Средняя продолжительность жизни	Выживаемость, %		
		1 год	2 года	3 года
ХИПА	7.5 ± 3.5	11	-	-
ЭПА	9.7 ± 6.0	18	6	-
ХЭПА	16.6 ± 8.5	76	47	23
ХЭПА + ХЭВВ	22.9 ± 7.5	100	78	31
Всего ХЭ	19.9 ± 8.3	90	62	27

Эмболизация печеночной артерии

Эффект ЭПА также основан на двойном кровоснабжении паренхимы печени и преимущественно артериальном питании опухолей. ЭПА вызывает некроз новообразования без значительной ишемии нормальной ткани печени. Это приводит к уменьшению или исчезновению клинических симптомов опухоли [4, 9, 11].

После ЭПА средняя продолжительность жизни больных нерезектабельным ГЦР составляет 9—15 мес [15]. При метастазах негормональных опухолей в печень пациенты живут 9—14 мес [9,31].

ЭПА без химиопрепарата была нами выполнена 22 больным. Из них гепатоцеллюлярный рак диагностирован у 9, метастазы в печень у 13 человек. Постэмболизационный синдром наблюдался у всех пациентов и включал боли в области печени, повышение температуры тела, реже тошноту, рвоту, парез кишечника. Эти симптомы купировались консервативной терапией в течение 1—14

сут. Серьезные осложнения в виде острого ишемического холецистита и инфаркта селезенки у двух больных купированы без хирургического вмешательства с помощью антибактериальной и инфузионной терапии.

В результате ЭПА полный ответ на лечение наблюдался у одного, частичный у трех, стабилизация у 5 из 22 пациентов. Средняя продолжительность жизни составила 9.7 ± 6.0 мес (табл. 1). При статистическом анализе не получено достоверных различий результатов ЭПА и артериальной химиоинфузии ($p > 0.05$).

Эти данные свидетельствуют о том, что выживаемость после ЭПА улучшается незначительно. По мнению DJ. Allison и A. Booth [11], к настоящему моменту доказан только хороший симптоматический эффект ЭПА. О возникновении же длительных ремиссий и увеличении продолжительности жизни можно говорить лишь у больных с метастазами в печень злокачественного карциноида и других гормонопродуцирующих опухолей.

Химиоэмболизация печеночной артерии

ХЭПА, сочетающая эффекты ишемии опухоли и регионарной химиотерапии, была предложена в конце 1970-х гг. Однако простая комбинация ХИПА и ЭПА, эмболизация частицами губки, смоченными раствором цитостатика, включение последнего в биорастворимые микросферы не привели к заметному улучшению результатов [9,30].

Гораздо большую популярность приобрела ХЭПА суспензией цитостатика в масляном контрастном веществе (как правило, 40-60 мг доксорубина в 6-20 мл липиодола, майодила или этиотраста) с последующим окклюзированием печеночной артерии кусочками гемостатической губки [8,22]. При этом масляная суспензия в течение 1-2 сут элиминируется из здоровой ткани печени, но задерживается в пораженных участках. Химиопрепарат медленно диффундирует из суспензии и длительно воздействует на опухоль при однократном введении. Гистологические исследования обнаруживают некроз 50-95% злокачественных клеток. Через 3 нед гемостатическая губка рассасывается, что позволяет проводить повторные курсы ХЭПА (рис. 2).

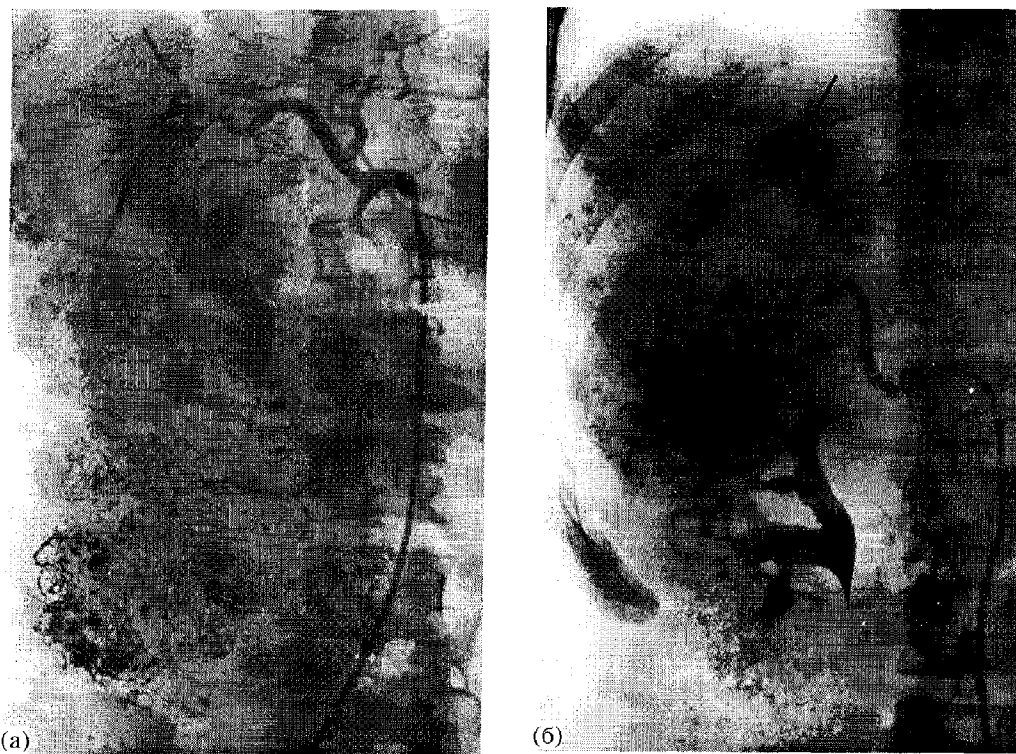


Рис. 2. Ангиограммы больной нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком.
а – в правой доле печени определяются больших размеров злокачественная опухоль и дочерние узлы (стрелки),
б – через 4 мес после артериальной химиоэмболизации опухоль значительно уменьшилась. Определяются два дочерних узла (стрелки). Выполнена повторная ХЭПА.

Множество публикаций, посвященных "масляной" ХЭПА, принадлежит исследователям из стран Восточной Азии. После многократных ХЭПА при гепатоцеллюлярном раке небольших размеров с единичными дочерними узлами 1-2-3-летняя выживаемость составляет 89, 64, 36% [25]. Однако, если диаметр основной опухоли превышает 5—7 см, имеются множественные дочерние узлы и признаки тромбоза сегментарных ветвей воротной вены, средняя продолжительность жизни составляет всего 6-11 мес [17]. В течение одного года выживают 25-50%, двух лет - 5-18% больных [25, 32].

В западных странах, не имеющих скрининговых программ выявления опухолей печени, у большинства пациентов к моменту лечения чаще диагностируется распространенная опухоль. По данным большинства исследователей продолжительность жизни таких больных после ХЭПА составляет 8—13 мес [27, 31]. В зависимости от объема опухоли ХЭПА сопровождается 15-28% серьезных осложнений и 2-17% летальности [18,27].

Данные о применении масляной ХЭПА при вторичном поражении печени еще более противоречивы. Как и после ЭПА, стойкое купирование симптомов и тенденция к увеличению выживаемости наблюдаются только у больных с метастазами гормонопродуцирующих опухолей. М.Е. Clouse и др. [18] сообщают об отсутствии как ближайшего, так и отдаленного эффектов ХЭПА при любых гиповаскулярных метастазах. Близки к этому мнению и другие исследователи. Так, один год после ХЭПА живут 32-61% больных метастазами рака толстой кишки, желудка, молочной железы, причем все авторы отмечают необходимость частого (через 1—2 мес) повторения курсов лечения [23, 24].

Мы использовали ХЭПА у 110 больных нерезектабельным первичным (35) и метастатическим (75) раком печени. В качестве химиопрепарата использовали 40-100 мг доксорубина или 10-30 мг диоксидэта. Противопоказаниями к ЭПА и ХЭПА считали выраженную печеночную недостаточность, а также:

- объем опухоли более 70% объема печени по данным КТ;
- опухолевый тромбоз основного ствола воротной вены с нарушением кровотока и признаками портальной гипертензии;
- выраженный асцит опухолевого генеза;
- гипербилирубинемия выше 50 мкмоль/л;
- наличие внепеченочных метастазов.

ХЭ собственной печеночной артерии (рис. 2) осуществлялась при поражении опухолью обеих долей при отсутствии лабораторных показателей нарушения функции оставшейся паренхимы. В качестве эмболизирующих агентов на начальных этапах работы использовали металлические спирали и мелко нарезанную гемостатическую губку. При объеме поражения более 50% печени применяли двухэтапную эмболизацию: на первом этапе проводили редуцирование кровотока, а через 2-8 недель – окклюзирование печеночной артерии.

С 1988 г. металлические спирали не применяли (за исключением эмболизации гастродуоденальной и добавочных печеночных артерий, см. рис. 1), оставляя ствол печеночной артерии свободным для проведения повторных курсов эндоваскулярного лечения.

ХЭПА выполняли следующим образом. В зависимости от объема поражения печени выбирали дозу диоксидэта от 10 до 30 мг или доксорубина от 20 до 100 мг. Диоксидэт растворяли в 1 мл 96% этанола, доксорубин - в смеси 1 : 5 дистиллированной воды и 60% контрастного вещества и добавляли 6-18 мл масляного контрастного вещества. Готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3-5 мин, после чего под контролем рентгеноскопии вводили в собственную печеночную артерию. Процедуру заканчивали окклюзированием артерии губкой.

"Долевою" ХЭПА применяем с 1986 г. при опухолях, занимающих более 50% печени и поражающих обе ее доли, а в настоящее время и при меньшем объеме новообразования. Как правило, сначала производили эмболизацию правой, а через 2-4 нед - левой печеночных артерий (рис. 3). Количество вводимой при процедурах суспензии распределяли таким образом, чтобы 2/3 общей дозы химиопрепарата было введено в правую, 1/3 - в левую печеночные артерии. Долевою ХЭПА осуществляли теми же эмболизатами при поражении опухолью одной доли.

Ангиографическая установка катетера была успешной у 100 пациентов. При неудавшейся попытке селективной катетеризации использовали интраоперационное канюлирование (6) или прямую чреспеченочную пункцию питающей артерии под контролем УЗИ (4) с последующей химиоэмболизацией. Последнюю проводили в виде курсов 2—4 раза в год. Частоту выполнения ХЭПА определяли в зависимости от эффекта лечения на основании клинико-рентгенологических данных.

В результате лечения средняя продолжительность жизни больных составила при гепатоцеллюлярном раке 24.3 ± 14.6 , при колоректальных метастазах 19.0 ± 7.0 , при других метастазах 14.2 ± 4.3 мес соответственно. Эти показатели были достоверно лучше, чем при использовании системной химиотерапии и ХИПА (табл. 1).

Комбинированная химиоэмболизация печеночной артерии и воротной вены

К настоящему времени стало очевидным, что ХЭПА не вызывает 100% некроза новообразования. Это согласуется с данными, свидетельствующими о наличии портального кровоснабжения опухоли и возможном его усилении после ЭПА или ХЭПА. В связи с этим были предприняты попытки дополнить артериальную процедуру химиотерапией в воротную вену. Однако лигирование или эмболизация печеночной артерии с последующей внутрипортальной инфузией водного раствора цитостатика не оказали заметного влияния на результаты лечения [21]. Более перспективным представляется сочетание масляных ХЭПА и химиоэмболизации воротной вены (ХЭВВ) [5, 20]. Предпосылкой к применению такой терапии послужили данные о пролонгированном воздействии суспензии цитостатика в масляном контрастном веществе при его введении в *v. portae* [3]. В пользу такой комбинации свидетельствуют хорошие результаты так называемой "сегментарной" или "цементирующей" ХЭ. При этой методике масляная суспензия химиопрепарата вводится через заклиненный в ветви ПА катетер до тех пор, пока не происходит ее попадание в анатомически соответствующие ветви ВВ. Таким образом одновременно блокируются обе афферентные сосудистые системы печени, что приводит к более полному некрозу опухоли [29]. Комбинация ХЭПА и ХЭВВ является теоретически обоснованной и перспективной, однако на практике этот вид терапии до нас еще не применялся. К сожалению, эта техника применима лишь при опухолях, занимающих не более одного-двух сегментов печени, поскольку одновременно с некрозом патологических узлов возникают ишемические повреждения прилежащих участков здоровой ткани печени.

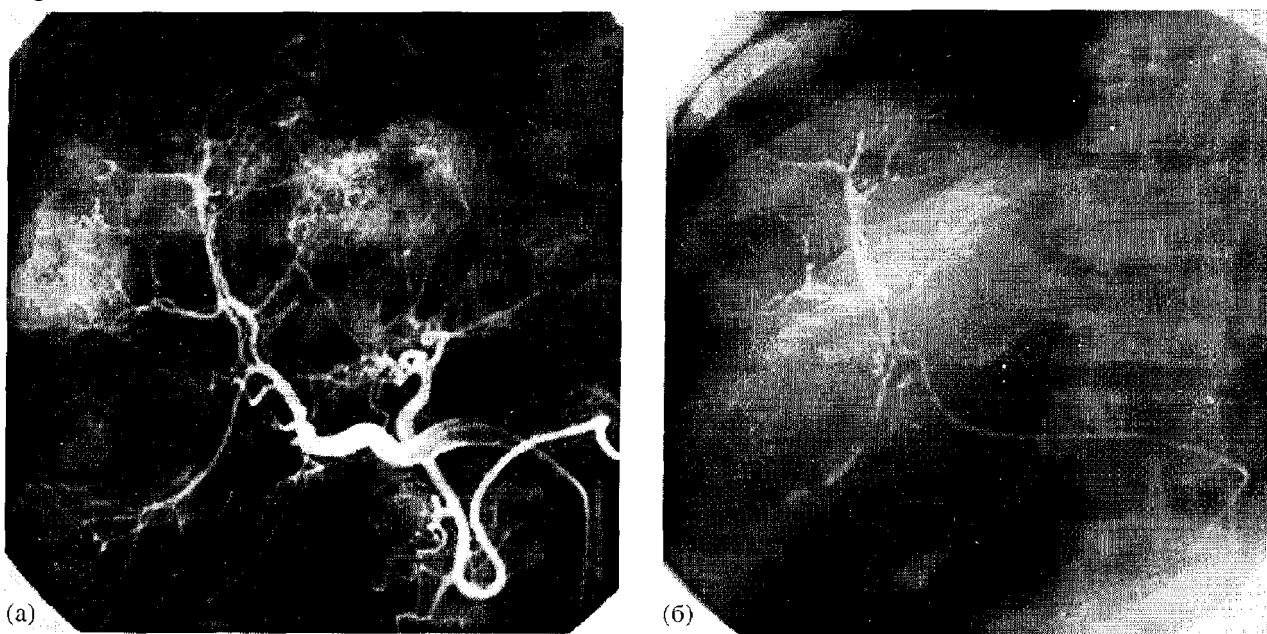


Рис. 3. Ангиограммы больного метастазами колоректального рака в печень.

(а) — определяются множественные гипervasкулярные узлы в обеих долях печени,

(б) — первый этап подолоевой ХЭПА. Масляная суспензия цитостатика вводится в правую печеночную артерию. Через 3 нед выполнена химиоэмболизация левой печеночной артерии.

Мы применили комбинированную ХЭ у 70 больных. Из них гепатоцеллюлярный рак был диагностирован у 18, метастазы колоректального рака в печень - у 38, другие метастазы - у 14 пациентов. ХЭПА осуществляли по описанной ранее методике. ХЭВВ производилась через 2-4 нед после ХЭПА. Под контролем УЗИ выбирали место пункции на брюшной стенке. При пункции правой ветви воротной вены эта точка находилась в области, ограниченной 6-м и 9-м межреберьями и передней и задней подмышечными линиями. Для пункции левой ветви использовали субкисфоидаальный доступ. Под местной анестезией делали насечку на коже длиной 0.2—0.3 см и производили пункцию соответствующей ветви *v. portae* иглой диаметром 1.1—1.6 мм под ультразвуковым контролем в реальном масштабе времени. После удаления мандрена и получения из просвета иглы крови вводили G-образный проводник. Иглу заменяли на тонкий катетер и осуществляли ангиографию из ствола *v. portae*. Затем в воротную вену (с уровня развилки на правую и левую долевые ветви) вводили такие же дозы масляного химиоэмболизата, что и при ХЭПА, но без добавления губки (рис. 4).

В результате комбинированной артериопортальной ХЭ полный ответ на лечение отмечался у 2 (3%), частичный - у 29 (41%), стабилизация - у 28 (40%) больных. Прогрессирование опухоли имело место лишь в II (16%) случаях. Продолжительность жизни при нерезектабельных опухолях печени составила от 16 до 26 мес (табл. 1) и превысила этот показатель для ХИПА и ЭПА ($p < 0.01$). Осложнения ХЭПА и ее комбинации с ХЭВВ наблюдались в 1.5% случаев, а летальность составила 0.1% (один больной умер от печеночной недостаточности).

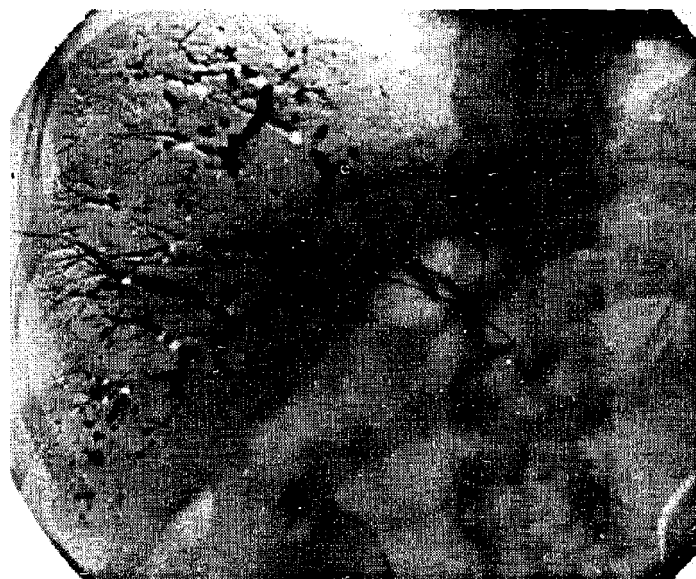


Рис. 4. Ангиограмма больной после резекции левой доли печени по поводу гепатоцеллюлярного рака. Изображение левой ветви воротной вены отсутствует. Выполнена адьювантная чреспеченочная внутрипортальная химиоэмболизация.

Предоперационная химиоэмболизация

Роль предоперационной ХЭПА в настоящее время окончательно не установлена. Ряд исследователей успешно применяет ХЭПА с целью уменьшения размеров опухоли и интраоперационной кровопотери [22,23], тогда как их оппоненты отмечают побочные эффекты такого лечения в виде технических трудностей резекции, а также увеличения времени госпитализации [II, 30].

Мы выполнили ХЭПА по одной из указанных выше методик у 16 больных за 3 нед до резекции печени. Технические трудности во время операции, обусловленные сращениями печени с диафрагмой и другими окружающими тканями, были отмечены у 7 пациентов, однако это не привело к увеличению времени операции и объема кровопотери.

Следует отметить, что 4 из 16 человек первоначально были признаны неоперабельными. Выраженный объективный эффект после ХЭПА с субтотальным некрозом, уменьшением размеров и отграничением опухоли от нормальной паренхимы позволил успешно выполнить резекцию у этих больных.

Резекция печени в сочетании с послеоперационной химиоэмболизацией

В литературе также нет единого мнения о целесообразности адьювантной ХЭ после радикальной резекции печени [22, 30].

Мы выполнили 186 послеоперационных ХЭПА и/или ХЭВВ у 51 больного в различные сроки послеоперационного периода. Регионарная терапия выявления новых внутривенных опухолевых очагов (90 курсов у 33 больных). В качестве эмболизата как для артериальной, так и внутривенной инъекции использовали масляную суспензию цитостатика без добавления гемостатической губки. После объективного обнаружения прогрессирования опухоли вмешательство расценивалось как лечебное и выполнялось по стандартной методике (96 курсов у 18 пациентов). Результаты выживаемости больных представлены в табл. 2. Они свидетельствуют о том, что ХЭПА и ХЭВВ, выполняемые после резекции по поводу злокачественной опухоли печени до появления внутривенного прогрессирования, способствуют продлению безрецидивного периода заболевания. При развитии послеоперационного рецидива ХЭПА и ХЭВВ позволяют добиться продления жизни более чем на 16 мес при гепатоцеллюлярном раке и на 11 мес при метастазах в печень.

Группа	Рецидив опухоли, %			Выживаемость, %		
	1 г	2 г	3 г	1 г	2 г	3 г
Первичный рак:						
х/эмболизация	5	50	65	95	60	35
без х/эмб	20	70	80	80	40	20
Метастазы:						
х/эмболизация	23	58	77	88	54	31
без х/эмб	38	100	100	63	38	0

Заключение

Данные литературы и собственные результаты свидетельствуют о том, что рентгеноэндоваскулярные вмешательства играют важную роль в лечении злокачественных опухолей печени. Чрескатетерная ХЭПА и ее комбинация с ХЭВВ являются наиболее эффективными из современных методов лечения нерезектабельного первичного и метастатического рака печени. Предоперационная ХЭПА позволила удалить опухоль, ранее считавшуюся нерезектабельной у 25% больных. Комбинация резекции с адьювантной ХЭПА и ХЭВВ способствует продлению безрецидивного периода у пациентов с гепатоцеллюлярным раком и колоректальными метастазами.

Комбинированный подход к лечению злокачественных новообразований печени с использованием как интраоперационных, так и рентгеноэндоваскулярных методов противоопухолевого лечения позволяет расширить возможности оказания помощи больным и добиться улучшения отдаленных результатов.

Список литературы

1. *Ахмедов Б.П.* Метастатические опухоли. М.: Медицина, 1984. 187 с.
2. *Горбунова В.А Шатихин В.А.* Внутривенная артериальная инфузионная химиотерапия при первичном и метастатическом раке печени // Сов. медицина. 1990. №12. С. 66-68.
3. *Гранов А.М., Петровичев Н.Н.* Первичный рак печени. Л.: Медицина, 1977. 224с.
4. *Гранов А.М., Таразов П.Г., Рыжков В.К. и др.* Эмболизация печеночной артерии в лечении злокачественных опухолей печени // Хирургия. 1991. № 4. С. 80-86.
5. *Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А.* Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении первичного и метастатического рака печени // Вести. рентгенологии. 1996. № 2. С. 34-38.
6. *Комов Д.В., Барканов А.И., Роцин Е.М.* Консервативное лечение злокачественных опухолей печени // Вопр. онкологии. 1989. № 3. С. 347-352.
7. *Напалков Н.П.* Заболеваемость и смертность от рака основных локализаций в 1995 г. (по материалам сборника ВОЗ "World Health 1995: Bridging the Gaps")//Диагностика и интервенционная радиология опухолей малого таза. Доклад на 23-м Европейском семинаре по диагностической и интервенционной радиологии. Обнинск, 8-10 октября, 1995.

8. Степанов Р.П., Гранов Д.А. Ультрасруктурные изменения злокачественных опухолей печени после масляной рентгеноконтрастной химиоэмболизации // Вести, рентгенологии. 1994. № 6. С. 16-19.
9. Тациев Р.К. Комбинированное лечение новообразований печени с использованием криодеструкции и эндоваскулярной хирургии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1992. С. 252-256.
10. Allen-Merish T.G. Colorectal Liver Metastases: Is "No Treatment" Still Best? (Editorial) // J. Roy. Soc. Med. 1989. V. 82. № 1. P. 2-3.
11. Allison D.J., Booth A. Arterial Embolization in the Management of Liver Metastases: A Review // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1990. V. 13. № 3. P. 161-168.
12. Arai Y., Sone Y., Inaba Y. et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Liver Metastases from Breast Cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 1994. V. 33. Suppl. p. 142-144.
13. Begos D.G., Ballantyne G.H. Regional Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Thirty Years without Patient Benefit // J. Surg. Oncol. 1994. V. 56. № 3. P. 139-144.
14. Breedis C., Young G. The Blood Supply of Neoplasms in the Liver // Am. J. Pathol. 1954. V. 30. № 5. P. 969-977.
15. Bruix J., Castells A., Montanyd X. et al. Phase II Study of Transarterial Embolization in European Patients with Hepatocellular Carcinoma: Need for Controlled Trials // Hepatology. 1994. V. 20. № 3. P. 643-65U.
16. Cho K.J., Andrews J.C., Williams D.M. et al. Hepatic Arterial Chemotherapy: Role of Angiography // Radiology. 1989. V. 173. № 3. P. 783-791.
17. Ching J.W., Park J.H., Ha J.K. et al. Hepatic Tumors: Predisposing Factors for complications of Transcatheter Oily Chemoembolization // Radiology. 1996. V. 198. № 1. P. 33^0.
18. Clouse M.E., Stokes K.R., Kruskal J.B. et al. Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Epinephrine Followed by a Doxorubicin-Ethiodized Oil Emulsion and Gelatin Sponge Powder // J. Vase. Intervent. Radiol. 1993. V. 4. № 6. P. 717-725.
19. Cosimelli M., Di Tora P., Casaidi V. Et al. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy for Unresectable Colorectal Liver Metastasis: A Twelve-Year Experience // J. Exp. Clin. Cancer Res. 1992. V. 14. № 2. Suppl. P. 41-52.
20. Granov A.M., Granov D.A., Turuicv P.G. Combined, Arterial and Portal, Oily Chemoembolization (OCE) of Liver Neoplasms // Abstr. 2nd World Congress L.H.P.B.A., Bologna, Italy, 2-6 June 1996. HPB Surgery 1996. V. 9. Suppl. 2. P. 13.
21. Hafstrom L., Engaras U., Holmberg S.B. et al. Treatment of Liver Metastases from Colorectal Cancer with Hepatic Artery Occlusion, Intraportal 5-fluorouracil Infusion, and Oral AHopurniol // Cancer. 1994. V. 74. № 10. P. 2749-2756.
22. Hoogewoud H.M. Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases: Diagnosis and Treatment. Berlin: Springer, 1993. Hip.
23. Konno T., Kai Y., Yamashita R. et al. Targeted Chemotherapy for Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer // Acta Oncol. 1994. V. 33. R 2. P. 133-137.
24. Lang E.K., Brown C.L. Colorectal Metastases to the Liver: Selective Chemoembolization // Radiology. 1993. V. 189. №2. P. 417-422.
25. Ohto M., Yoslikawa M., Saisho H. et al. Nonsurgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients // World J.Surg. 1995. V. 19. №1. P. 42-46.
26. Patt Y.Z. Regional Hepatic Arterial Chemotherapy for Colorectal Cancer Metastatic to the Liver: The Controversy Continues // J. Clin. Oncol. 1993. V. II. № 5. P. 815-819.
27. Savastano S., Benvegnu L., Feltrin G.P. et al. Transcatheter Arterial Embolization versus No Treatment in Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Comparative Study // Eur. Radiol. 1994. V. 4. №2. P. 155-160.
28. Sugihara K. Continuous Hepatic Arterial Infusion of 5-fluorouracil for Unresectable Colorectal Liver Metastases; Phase II Study // Surgery. 1995. V. 177. № 6. P. 624-628.
29. Uchida H, Matsuo N., Sakaguchi H. et al. Segmental Embolotherapy for Hepatic Cancer; Keys to Success // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1993. V. 16. № 2. P. 67-71.

30. *Venook A.P., Stagg R.J., Lewis B.J. et al.* Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 1990. V. 8. №6. P. 1108-1114.
31. *Wallace S., Carrasco C.H., Charnsangavej C. et al.* Hepatic Artery Infusion and Chemoembolization in the Management of Liver Metastases // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1990. V. 13. № 3. P. 153-160.
32. *Yen F.S., Wu J.C., Kuo B.I.T. et al.* Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995. V. 10. № 3. P. 237-240.