



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Variations of angioarchitecture of the liver malignant tumors and its influence on the choice of the microspheres diameter

Turlybek Tuganbekov¹, Nasrulla Shanazarov^{1,3}, Niyaz Malaev²

¹Astana Medical University, Department of surgery, Kazakhstan

²National Scientific Center of Oncology and Transplantation, Department of surgery, Astana, Kazakhstan

³Medical center of affairs of the President, Department of surgery, Astana, Kazakhstan

Abstract

The review deals with one of the topical issues of modern oncology: treatment of patients with unresectable liver cancer. The possibilities of a common endovascular treatment - hepatic artery chemoembolization (TACE). A comparison of the properties of the most used saturated microspheres (Hepasphere, Ds Bead, Tandem), describes the options angioarchitectonics tumors and the possibility of using the microspheres according to the blood supply.

Key words: chemoembolization (TACE) – microspheres – angioarchitecture - hepatocellular carcinoma.

J Clin Med Kaz 2015; 4(38):6-11

Автор для корреспонденции: Малаев Нияз Бейсенович, АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана, Казахстан, Тел.:+77012177040. E-mail:Niyaz.malayev@gmail.com.

БАУЫРДЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІНІҢ АНГИОАРХИТЕКТОНИКАЛАР НҰСҚАСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ МИКРОСФЕРАЛАРЫНЫҢ ДИАМЕТРІН ТАҢДАУ МҮМКІНДІГІНДЕГІ ӘСЕРІ

Туганбеков Т.У.¹, Шаназаров Н.А.^{1,3}, Малаев Н.Б.²

¹ «Астана медицина университеті», хирургия кафедрасы, Астана, Қазақстан

² «Онкология және трансплантология ұлттық ғылыми орталығы», хирургия департаменті, Астана, Қазақстан

³ «ҚР Президентінің Іс басқармасының Медициналық орталығы», хирургия бөлімі, Астана, Қазақстан

Тұжырымдама

Әдебиеттік шолу қазіргі заманғы онкологияның өзекті тақырыптарының бірі бауырдың қатерлі ісіктері бар науқастарды емдеу мәселесіне арналған. Бауыр тамырларының химиялық эмболизациясы – емдеудің рентгеноэндovasкулярлық әдістерінің бір мүмкіндігі ретінде қарастырылды. Пайдаланылатын қанық микросфералардың айрықша қасиеттерін салыстыру жүргізілді (Tandem, Hepasphere, DsBead), жаңа ісіктер ангиоархитектоникаларының нұсқалары және олардың қанмен қамтамасыз етілуіне байланысты микросфераларды қолдану мүмкіндігі сипатталды.

Маңызды сөздер: химия эмболизациясы (TACE) – микросфералар – ангиоархитектоника – гепатоцеллюлярлы ісік.

ВАРИАНТЫ АНГИОАРХИТЕКТониКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ВЫБОРА ДИАМЕТРА МИКРОСФЕР

Туганбеков Т.У.¹, Шаназаров Н.А.^{1,3}, Малаев Н.Б.²

¹ «Медицинский Университет Астана», кафедра хирургии, г. Астана, Казахстан

² «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Департамент хирургии, г. Астана, Казахстан

³ Медицинский центр «Управления делами Президента РК», отделение хирургии, г. Астана, Казахстан

Резюме

Обзор посвящен одной из актуальных тем современной онкологии: лечению больных нерезектабельными злокачественными опухолями печени. Рассмотрены возможности одного из рентгеноэндovasкулярных методов лечения - химиоэмболизации печеночной артерии. Проведено сравнение свойств наиболее используемых насыщаемых микросфер (Tandem, Hepasphere, DSBead), описаны варианты ангиоархитектоники новообразований и возможность применения микросфер в зависимости от их кровоснабжения.

Ключевые слова: химиоэмболизация (TACE) - ангиоархитектоника - микросферы - гепатоцеллюлярный рак.

Введение

Первичные злокачественные опухоли печени занимают шестое место по распространенности и третье место по смертности среди больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) печени. Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее частой злокачественной опухолью печени, составляя 85–95% от всех форм первичного рака, остальная часть приходится на холангиоцеллюлярный рак и более редкие новообразования [1,4]. В Казахстане отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости

злокачественными новообразованиями, в том числе и печени. В Республике Казахстан рак печени занимает 9 место, что составляет 4,2% в структуре смертности от ЗНО [5,6,9]. Диффузные изменения и неудовлетворительная функция печени, поражение обеих долей опухольевым процессом, внепеченочное метастазирование позволяют провести радикальное хирургическое лечение лишь в 10-25% случаев [7]. Метастазы в печень по данным различных авторов наблюдаются у 20-70% онкологических больных. Из которых колоректального рака 61-66%, карциноида 6-11%, рака

желудка 6-9%, рака молочной железы 4-8% и другие 16% [3,8]. Наиболее частым источником метастатического поражения печени является рак ободочной и прямой кишки. При нерезектабельном процессе прогноз неудовлетворительный, так как выживаемость на момент выявления и установления диагноза, составляет всего несколько месяцев. Средняя продолжительность жизни у пациентов с ЗНО не более 4-6 месяцев с момента выявления заболевания [7-9]. К сожалению, такие традиционные методы, как системная химиотерапия и лучевая терапия, при новообразованиях данной локализации малоэффективны и не оказывает заметного влияния на продолжительность жизни. У большинства пациентов после радикальной резекции развивается рецидив заболевания, и пятилетняя выживаемость крайне низка и составляет 5-6% [3,10-12]. Лечение больных с поражением печени включает несколько различных этапов: хирургическое лечение, системная химиотерапия и лучевая терапия, радиочастотная абляция, радиоэмболизация, криотерапия [13,14]. После проведенного базисного лечения, а также химиоэмболизации 1-3 и 5-летняя выживаемость больных первичным раком печени составляет: 70, 40 и 10% соответственно [13-19].

К настоящему времени в мире накоплен уже достаточный опыт по применению различных эндоваскулярных методик в лечении злокачественных опухолей печени и поджелудочной железы, становится возможным селективно вводить высокие дозы химиопрепарата, избегая повреждения здоровой паренхимы печени. Учитывая низкую эффективность системной химиотерапии и низкий показатель резектабельности при злокачественных опухолях печени, явились стимулом к разработке и внедрению в клиническую практику различных методик регионарной селективной внутриартериальной химиотерапии и эмболизации. Однако вопросы о влиянии вариантов артериальной анатомии ЗНО на технический успех рентгенохирургического вмешательства, а также на клиническую эффективность остаются до конца не изученными, не достаточно освещенными остаются методические аспекты проведения чрескатетерной внутриартериальной химиоэмболизации, с позиции возможности использования различных эмболизирующих агентов в зависимости от вариантов кровоснабжения образований [16].

Эмболизирующий материал

Чрескатетерная эмболизация сосудов опухоли может быть достигнута путем использования различных эмболизирующих агентов: желатиновая губка, микросферы на основе крахмала или поливинил алкоголя и частицы коллагена. Некоторые эмболизационные агенты, такие как поливинил алкоголя не подвергаются биологическому разложению. В настоящее время разрабатываются новые виды эмболизационных материалов с высокой степенью абсорбции, способные абсорбировать химиопрепарат, а затем в течение определенного времени выделять его в опухоли, обеспечивая полное прекращение кровоснабжения злокачественного новообразования. В данное время в мире широко используют насыщаемые микросферы – HeparSphere, DCBead и Embozene Tandem [20-22]. HeparSphere - биосовместимые, гидрофильные, не рассасывающиеся [26]. Микросферы, сделаны из смеси акрилата натрия и поливинил алкаголя. Размеры частиц точно калиброваны и в сухом состоянии составляют 25 мг и 50 мг во флаконе, совместимы с большинством имеющихся в настоящее время микрокатетеров. Сухие микрочастицы HeparSphere поставляются в диапазоне размеров 30-60,

50-100, 100-150 и 150-200 мкм. Исследования *in vitro* показали, что диаметры частиц в ионной контрастной среде увеличиваются примерно в 2-3 раза чем исходный диаметр в сухом состоянии и их размер в 4 раза больше в сыворотке крови человека. Кроме того, эти частицы, учитывая большее расширение в сыворотке крови человека, способны изменить морфологию просвета сосуда [21,22]. В сравнительном анализе *in vitro* DC Beads после нагрузки доксорубицином сохранили свою сферическую форму в течение всего срока исследования, тогда как HeparSpheres показали менее однородную структуру и после высвобождения доксорубицина, были найдены деформированные и дефрагментированные частицы. Так же было выявлено что находясь в физиологическом растворе в течение 1 недели микросферы DC Bead имеют более устойчивую структуру и более длительное высвобождение доксорубицина чем HeparSpheres. DC Beads $27 \pm 2\%$ и HeparSphere $18 \pm 7\%$ соответственно, что говорит о полноценности и силе ионных взаимодействий, больше выраженных у DC Beads. В свою очередь микросферы нагруженные иринотеканом показали более быстрое высвобождение препарата, что указывает на слабость ионных взаимодействий у обоих видов микросфер с иринотеканом [24]. Хотя в исследовании, проведенном Grosso M [23], было показано, что химиоэмболизация с использованием HeparSphere хорошо переносится и связана с удовлетворительным ответом опухоли. Микросферы DC Bead представляют собой микросферы, состоящие из поливинил алкоголя (ПВА), имеющими сферическую форму и гидрофильную поверхность, что препятствует их слипанию. Микросферы DC Bead производятся в нескольких размерах 100-300, 300-500, 500-700 и 700-900 мкм [25], что позволяет легко подобрать микросферы в соответствии с диаметром просвета сосуда в месте окклюзии и провести несколько процедур одному пациенту. При этом микросферы медленно и полностью высвобождают препарат в целевых зонах, что позволяет сделать эмболизацию максимально эффективной [59]. Размер DC Bead подбирается с учетом анатомии сосудов. Для селективной химиоэмболизации многие авторы рекомендуют использовать наименьшие размеры, в частности 100-300 мкм. Embozene Tandem - это биосовместимые, не рассасывающиеся, точно калиброванные, сферические, гидрогелевые микросферы. Покрытые неорганическим перфторированного полимера диапазоном [27]. Для химиоэмболизации Embozene Tandem доступны в трех размерах и используются в основном 40-100 мкм. Микросферы Embozene Tandem могут быть загружены как доксорубицином так и иринотеканом, причем скорость нагружаемости и количество носимого в единицу объема препарата выше чем у других производителей микросфер. Ряд исследований проводимых с использованием микросфер от 40 мкм, с лекарственным покрытием пришли к выводу, что более мелкие диаметры микросфер являлись более целесообразными к применению, так как они достигали более дистальной эмболизации, тем более был выражен терапевтический эффект [26-28]. Использование материала диаметром меньше 100 мкм, позволяет провести эмболизацию конечных ветвей печеночной артерии и дает возможность предотвратить развитие артериального коллатерального кровоснабжения опухоли в будущем [29]. Применение микросфер меньшего диаметра, основано на том, что они способны проникать в более мелкие артериальные сосуды и вызывать эмболизацию дистального русла [30-32]. Теоретически подбор микросфер определенного диаметра может обеспечить полную эмболизацию сосудов меньшего

диаметра. Ранние исследования в естественных условиях на моделях печени крыс и свиней показали, что оптимальный диаметр частиц по должен быть 40-100 мкм. Это еще раз подтвердили исследования *in vitro* Dinsa с соавторами, которые провели исследования на печени свиней и показали, что меньший диаметр частиц достигает более дистальной эмболизации [33] по сравнению с крупными. Использование микрочастиц меньше 40 мкм по размеру, способно достичь гораздо меньших по диаметру сосудов, но может привести к повреждению здоровой ткани печени, в том числе желчных протоков и могут способствовать нецелевой эмболизации легких. Это необходимо учитывать при проведении химиоэмболизации, при выявлении крупных внутрипеченочных артериопортальных, артериовенозных, а также печеночно-легочных шунтов. При их наличии следует иметь ввиду риск попадания цитостатиков и эмболов в воротную вену, легочную артерию или системную циркуляцию во время лечебных процедур с вытекающей отсюда клинической картиной. С другой стороны, размеры частиц более 900 мкм, могут вызвать закупорку катетера, а также более проксимальную эмболизацию крупных ветвей. За счет чего на много снижается терапевтический эффект процедуры [34-36]. Одним из вариантов рефлюкса, как правило, являются крупные частицы, которые сразу же, закупоривают более проксимальные сосудистые бассейны, что увеличивает риск рефлюкса и нецелевой эмболизации [37]. Поэтому предпочтительней использовать точно калиброванные частицы одного размера [38]. Если общее число частиц, вводимых селективно превышает целевую область эмболизации, это так же может привести к рефлюксу в здоровые участки печени. Использование калиброванных частиц одного размера увеличивается во всем мире, что та же дает возможность выбора в соответствии с размерами целевых сосудов [39,57].

Ангиоархитектоника новообразований

Определенную роль в результатах химиоэмболизации играют типы кровоснабжения первичных и метастатических опухолей печени, что оказывает влияние на эффективность и результаты лечения. Эффективность и прогноз процедуры зависит от анатомических особенностей кровоснабжения печени и непосредственно опухолевого узла. Нормальная паренхима печени имеет двойное кровоснабжение, которое она получает из воротной вены 60% - 70% и из печеночной артерии 20%- 30% [2,7,16]. Кровоснабжение же опухолевых узлов в основной массе осуществляется из ветвей печеночной артерии, а также получают коллатеральное кровоснабжение из близлежащих сосудистых бассейнов [40]. Учитывая, что основное питание опухоли артериальное, позволяет нам селективно вводить химиопрепарат с микросферами непосредственно в очаг, тем самым уменьшая его токсическое воздействие на здоровые клетки печени. Результатом селективного введения химиопрепаратов в область поражения, может служить, снижение системного токсического эффекта, длительного сохранения высокой концентрации препарата непосредственно в очаге опухоли за счет воздействия химиопрепарата, выделяемого из эмболов, а также повреждения опухоли и развития в ней очагов ишемического некроза. Ангиографическая картина при гепатоцеллюлярном раке зависит от типа роста опухоли. При узловом варианте, как правило определяются один или несколько дочерних узлов-округлых гиперваскулярных очагов с большим количеством хаотично расположенных,

гистологически измененных сосудов с множеством артериовенозных шунтов, имеющих капсулу, с наличием опухолевых сосудов (симптом «озер» и «лужиц») и в паренхиматозной фазе опухолевого пятна [2]. При массивном типе роста форма новообразования чаще неправильная. При диффузном типе опухоль нередко имеет пониженную или смешанную васкуляризацию. Ангиографическая картина рака цирроза складывается как из симптомов гепатоцеллюлярного рака, так и цирротического процесса в виде деформации и обеднения артериального рисунка. При холангиокарциноме васкуляризация пониженная или смешанная со смещением и деформацией артериальных ветвей [11,16].

Первичные злокачественные опухоли печени характеризуются высокой васкуляризацией и развитой сетью анастомозов, сосудистый рисунок представлен крупными патологическими сосудами, с нарушенным кровотоком. Ангиографическая картина метастазов в печень зависит от объема поражения. К гиперваскулярным метастазам по данным различных авторов относят: злокачественный карциноид и другие гормон продуцирующие опухоли, меланомы, рак почки, поджелудочной железы, яичников. К гиповаскулярным относят метастазы рака легкого, молочной железы, желудка. Метастазы колоректального рака, как правило имеют смешанную или пониженную васкуляризацию [40-43]. При ограниченных поражениях печени следует стремиться к селективности воздействия с целью наименьшего повреждения неизменной паренхимы. Однако в работе Takayasu K. [52] показано, что даже при макроскопически полном некрозе опухолевого узла в его периферии сохраняются жизнеспособные опухолевые клетки. Это объясняется тем, что периферические отделы опухоли получают дополнительное коллатеральное кровоснабжение за счет других бассейнов, питающих прилежащие к опухоли участки печеночной паренхимы, а также внутриорганные коллатерали из соседних органов. Поэтому селективное воздействие должно захватывать несколько больший объем, чем тот, который оценивается ангиографически. Вместе с тем селективность воздействия путем использования наименьших размеров микросфер позволяет получить удовлетворительные результаты лечения, выражающиеся в ишемическом некрозе опухоли и уменьшении постэмболизационного синдрома [44-49]. Шпак С.А. отметил в своих исследованиях, что при гиперваскулярном типе ГЦР преобладает артериальный тип кровоснабжения [50]. Метастазы в печень имеют как гиперваскулярное так и гиповаскулярное кровоснабжение, как отмечают авторы кровоснабжение метастатических опухолей более 3 мм диаметром на 95% является артериальным [16,51].

Сравнительная характеристика

Насыщаемость и изменение диаметра эмболов после нагрузки препаратом тоже отличается у разных производителей. НераSphere после нагрузки препаратом расширяются до четырех раз при этом изменяя диаметр и форму [52,48], тем самым не достигая целевой эмболизации. Cristina S. с соавторами сравнили фармакокинетику и высвобождение эпирубицина в сыворотке крови у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, после химиоэмболизации двумя видами сфер DC Bead и НераSphere. Исследование показало, что ранний фармакокинетический профиль эпирубицина после высвобождения был похожим в обоих

группах. При этом отдаленные результаты и выживаемость не учитывались в этом исследовании. Что дает возможность полагать, что оба вида могут одинаково использоваться при лечении рака печени [53]. Стремление создать насыщаемые микросферы, отвечающие высоким потребностям в лечении рака и метастазов печени, натолкнули на мысль создания точно калиброванных микросфер. Одними из таких являются Embozene Tandem плотно калиброванные микросферы диаметром 40,75 и 100 мкм соответственно. С возможностью насыщения одинаково 50 мг иринотекана или доксорубина на один миллилитр микросфер с высокой эффективностью и скоростью загрузки [54]. DC Bead же могут загрузить всего 37,5 мг/мл препарата. Время насыщения так же играет большую роль и важность предварительной подготовки. Время загрузки препарата у Embozene Tandem 30 минут для иринотекана и 60 минут для доксорубина. В то время как DC Bead насыщается иринотеканом до 120 минут и 60 минут доксорубином соответственно. В отличие от других насыщаемых микросфер Embozene Tandem, сохраняют стабильность, свою сферическую форму и объем после загрузки увеличиваясь при этом всего на 5% от исходного диаметра, тогда как DC Bead изменяет форму до 30%. Сохранение стабильной сферической формы и диаметра, способствует более глубокому проникновению в периферические кровеносные сосуды опухоли, с высоким терапевтическим эффектом [55]. Как показывают исследования *in vivo* DC Bead оказывают свой терапевтический эффект путем высвобождения 89% доксорубина в течение 90 дней. Высвобождение иринотекана происходит на 8-10% быстрее, DC Bead (100-300 мкм) и DC Bead M1 (70-150 мкм) в независимости от размера показывают одинаковую скорость достижения пиковых значений в плазме крови и высвобождения химиопрепарата [16,53-55]. Скорость высвобождения химиопрепарата, нагруженного на Embozene Tandem в 5-8% медленнее, что достигается в результате более глубокой эмболизации сосудов опухоли, снижая тем самым системный эффект химиопрепарата. Исследование Ли с соавт. показали, что только диаметры меньше 100 мкм могут проникать глубоко в микрососудистое русло опухоли [43,45]. She H.L с соавторами в эксперименте *in vivo* показали, что насыщаемые микросферы 40 мкм повышают эффективность химиоэмболизации чем использование более

крупных частиц [55,57]. Nikfarjam с соавторами провели гистологическое исследование с электронной микроскопией показал, что диаметр сосудов опухоли равен от 10 мкм до 140 мкм [51]. И это создает больше возможностей использования мелких калиброванных микросфер по сравнению с простой химиоэмболизацией маслом [39]. Селективность и глубина проникновения микросфер к центру и медленное высвобождение препарата уменьшают системную и локальную токсичность доксорубина [44,45]. Это дает более объективный ответ опухоли на лечение за счет более выраженной ишемии и некроза ЗНО печени [58,59]. Таким образом, артериальная анатомия печени весьма разнообразна и имеет очень важное значение при различных видах эндоваскулярных вмешательств, таких как диагностическая ангиография, ХЭПА, радиоэмболизация, эмболизация сосудов с целью остановки внутривенных кровотечений, а также при имплантации инфузионных систем.

Выводы

Подводя итог можно сказать, что качество эмболизации напрямую зависит от варианта ангиоархитектоники ЗНО и соответственно выбора диаметра микросфер. Знание вариантов артериальной анатомии и путей коллатерального кровообращения печени, а также вариантов ангиоархитектоники самого образования, является необходимым для всех практикующих хирургов и интервенционных радиологов, выполняющих вмешательства на печени и смежных органах. Хотя в настоящее время еще четко не разработаны критерии, протокола и отсутствует общепринятая методика выбора диаметров, количества микросфер для проведения химиоэмболизации как первичного рака, так и метастазов в печень. Но определяется четкая тенденция и научно обоснованные предпочтения, говорящие о том, что необходимо использовать мелкие калиброванные микросферы с использованием микрокатетерной техники. Дальнейшее изучение возможности использования точно калиброванного диаметра микросфер в зависимости от вариантов ангиоархитектоники новообразований печени, позволит улучшить результаты и прогноз выживаемости пациентов после рентгенэндоваскулярных процедур.

Литература

1. Bazin I.S. Hepatocellular cancer - a current state of a problem, *Practical oncology*, 2008, 9(4), pp. 216-228.
2. Granov A.M., Davydova M. I. Intervencionnaya radiologiya v onkologii (Intervention radiology in oncology. Ways of development and technology: scientific and practical), *SPb*: 2013, 342 p.
3. Dolgushin B.I., Virshke E.R. et al. Rentgen endovaskulyarnoe lechenie pacientov s neoperabel'nym gepatotsellyulyarnym rakom (Endovascular treatment of the patients with an inoperable Hepatocellular cancer), *Annals of surgical hepatology*, 2010, T.14, No. 4, pp.18-23.
4. Davydov M.I., Axel E.M. Statistika zlochachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG (The statistic of malignant new growths in Russia and the CIS countries in 2012), *the Russian oncological scientific center of N. N. Blochin, Moscow*, 2014, 226 p.
5. Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activity of the organizations of health care in 2013, *Statistical collection*, Astana, 2014, 355 p.
6. Zdorov'e naseleniya respubliky Kazakstan v 2012 (Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activity of the organizations of health care in 2012), *Statistical collection*, Astana, 2013, P. 251-254.
7. Malayev N.B. Vozmozhnosti rentgenendovaskulyarnykh vmeshatel'stv v lechenii ob'emnykh obrazovaniy pecheni (Opportunities the of interventions in diagnostics and treatment of volume formations of a liver). *Vestnik Administration of the President RK*, 2014, No. 2(55), pp. 68-71.
8. Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Rak pecheni. Epidemiologiya (Liver cancer epidemiology. Incidence,

- mortality, dynamics of histologic structure), *Siberian oncological journal*, 2015. No. 2, pp. 5-14.
9. Pocazateli oncologicheskoy sluzhby v RK (Indicators of oncological service RK for 2013), *Statistical collection*, Almaty 2014, P. 125.
 10. Seryogin A.A. A X-ray endovascular himioembolization of a hepatic artery - a modern method of regionarny chemotherapy of malignant damages of a liver, *Ukrainian surgical journal*, 2014, No. 2, pp. 110-126.
 11. Seryogin A.A., Zaytsev A.I., Sharabrin E.G. et al, Rentgenendovaskulyarnayahimioembolizaciya pechenochnoyarterii pri porazhenii pecheni (X-ray endovascular hemoembolization of the hepatic artery at focal damages of a liver), *Ukrainian surgical journal*, No. 3 (22), 2013, pp. 25-31.
 12. Tarazov P.G. Rentgenendovaskulyarnye vmeshatel'stva v lechenii pervichnogo raka pecheni (X-ray endovascular of intervention in treatment of primary cancer of liver), *Practical oncology*, 2008, T. 9, No. 4, pp. 209-215.
 13. Tarazov P.G., Polikarpov A.A. Rentgen endovaskulyarnye vmeshatel'stva v lechenii pervichnogo raka pecheni (X-ray endovascular of intervention in treatment of primary cancer of liver), *Almanac to them A.V. Vishnevsky*, 2010, T.5, No. 2, pp.7-15.
 14. Tarazov P.G., Polikarpov A.A., Granov D.A. Arterial'naya himioambolizaciya v lechenii bol'nyh s metastazami v pecheni (An arterial hemoembolization in treatment of patients from of a malignant kartsionoid in a liver), *the Annals surgical gepatologii*, 2010, T.15, No. 3, pp. 23-28.
 15. Tuganbekov T.U., Bohr S.P., Shanazarov N. A., Malayev N. B., Kaldybayev M.M. Varianty angioarhitektoniki pervichnyh I metastaticheskikh novoobrazovaniy pecheni I ih vliyanie na rezultaty himioembolizacii (Angioarkhitektonik options of primary and metastatic new growths of a liver and their influence on results of a himioembolization), *the Materials of the congress «Actual problems of gepatopankreatobiliarny surgery»*, Tashkent, 2015, pp.188-189.
 16. Tuganbekov T.U., Bor S.P., Shanazarov N.A., Malayev N.B. The role of angioarkhitektonik of new growths of a liver in a choice of a method of an endovascular hemoembolization, *Astana Medical Journal*, 2015, No. 3 (85), pp.13-21.
 17. Tuganbekov T.U., Shanazarov N., Malayev N. B. Himioembolization of volume new growths of a liver taking into account features their angioarkhitektonik, *the Siberian oncological journal*, 2015.
 18. Tuganbekov T.U., Shanazarov N.A., Bohr S.P., Malayev N.B. Himioembolization saturable microspheres of volume new growths of a liver taking into account features their angioarkhitektonik, *the Collection of scientific works «The Nevsky radiological forum»*, St. Petersburg, 2015, pp. 712-714.
 19. Shpak S.A., N.V.'s Momot, Tanasichuk-Gazhiyev N.V. et. al Features of a multislice computer tomography in differential diagnosis of primary malignant tumors of a liver, *Novoutvorennya*, 2010, No. 2 (6), pp. 98-105.
 20. Antonio B, Gianpaolo C. Anna M I, Elias B. Quality-Improvement Guidelines for hepatic transarterial chemoembolization, *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)*, 2012.
 21. Bastian P, Bartkowski R, Köhler H, et al. Chemoembolization of experimental liver metastases. Part I: distribution of biodegradable microspheres of differentsizes in an animal model for the locoregional therapy, *Eur.J Pharm Biopharm*, 1998, No.46, pp.243-54.
 22. Bilbao JI, de Luis E, García de Jalón JA, et al. Comparative study of four different spherical embolic particles in an animal model: a morphologic and histologic evaluation, *J. VascIntervRadiol*, 2008, No.19, pp.1625-38.
 23. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly sized calibrated antiinflammatory microparticles: first clinical experience and 1 year follow up. *Cardio- vasc Intervent Radiol*, 2010, No.33, pp.522-529.
 24. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L. et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up, *Cardio vasc Intervent Radiol*, 2010, No. 33, pp.552-9.
 25. Cruz JE, Saksena R, Jabbour SK, Nosher JL, et al .The power of genes: a case of unusually severe systemic toxicity after localized hepatic chemoembolization with irinotecan-eluted microspheres for metastatic colon cancer, *Ann Pharmacother*, 2014, No. 48 (12), pp.23-25.
 26. Katerina M, Maria P, Hippokratris M. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30-60 lm. Safety and Efficacy Study, *Cardio vasc Intervent Radiol*, 2014, No.37, pp.165-175.
 27. Cristina S., Guidi P., Pietro Q. Mario R., Serum Pharmacokinetics in Patients Treated with Transarterial Chemoembolization (TACE) Using Two Types of Epirubicin-loaded Microspheres, *Anticancer research*, 2012, No.32, pp.1769-1774.
 28. Daniel M. Gnutzmann, MD, Anne S. et al. Evaluation of the Plasmatic and Parenchymal Elution Kinetics of Two Different Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Embolics in a Pig Model, *J Vasc Interv Radiol*, 2015.
 29. Dinca H, Pelage JP, Baylatry MT, Ghegediban SH, Pascale F, Manfait M et al. Why do small size doxorubicin-eluting microspheres induce more tissue necrosis than larger ones? A comparative study in healthy pig liver (oral communication 2206-2). *CIRSE Annual meeting*, Lisbon, 2012.
 30. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, *J Hepatol*, 2012, No.56 (4), pp.908-43.
 31. Gadaleta C.D. Ranieri G. Transarterial chemoembolization as a therapy for liver tumors: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors, *Crit. Rev. Oncol. Hematol*, 2011, No. 80 (1), pp. 40-53.
 32. Gonzalez MV, Tang Y, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation, *J Mater Sci Mater Med*, 2008, No.19, pp.767-75.
 33. Grosso M, Vignali C, Quaretti P, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, No.31, pp.1141-9.
 34. Gonzales VM, Tang Y, Phillips GJ, et al., Doxorubicin eluting beads-2: methods for evaluating drug elution and in-vitro: in-vivo correlation, *J Mater Sci Mater Med*, 2008, No.19, pp.767-75.

35. Jacques Blümmel, Sven Reinhardt, Markus Schäfer, Carl Gilbert, Lee Sun. Drug-eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Cancer Metastases to the Liver, *European Oncology & Haematology*, 2012, No.8 (3), pp.162–6.
36. Jacques B, Sven R, Markus S, Carl G, Lee S. Drug-eluting Beads in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Cancer Metastases to the Liver, *European Oncology & Haematology*, 2012, No.8(3), 162–166.
37. Jordan O, Denys A, De Baere T. et al. Comparative study of chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan, *J. VascInterv. Radiol*, 2010, No.21, pp.1084-90.
38. Jordan O, Denys A, De Baere T, et al., Comparative study of Chemoembolization loadable beads: in vitro drug release and physical properties of DC bead and hepasphere loaded with doxorubicin and irinotecan, *J VascInterv Radiol*, 2010, No.21, pp.1084–90.
39. Lewis AL, Dreher MR. Locoregional drug delivery using image-guided intra-arterial drug eluting bead therapy, *J Control Release*, 2012 No.161(2), pp.338-50.
40. López-Benítez R, Richter GM, Kauczor HU, et al. Analysis of nontarget embolization mechanisms during embolization and chemoembolization procedures, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, No.32, pp.615-22.
41. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, et al. Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med*, 2007, No.18, pp.1691-9.
42. Liapi, Eleni; Geschwind, Jean-Francois H. Chemoembolization for Primary and Metastatic Liver Cancer, *The Cancer Journal*, 2010, No.16 (2), pp. 156-162.
43. Lee Kh, Liapi e, Vossen JA, et al., Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: evaluation with Mr imaging and implication for therapy, *J VascIntervRadiol*, 2008, No.19, pp. 1490–6.
44. Llovet JM1, BruixJ. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003, No.37(2), pp.429-42.
45. Lammer J1, Malagari K et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(1), pp.41-52.
46. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with DrugEluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients, *Cardiovas Intervent Radiol*, 2008, No.31, pp. 269-280.
47. Mao Y.M., Luo Z.Y., Li B., et al. Prospective study on the survival of HCC patients treated with transcatheter arterial lipiodol chemoembolization, *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, No.13(3), pp.1039-1042.
48. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC Bead, *Abdom Imaging*, 2008, No.33(5), pp.512–519.
49. Martin R, Irurzun J, Munchart J, et al. Optimal technique and response of doxorubicin beads in hepatocellular cancer: bead size and dose, *Korean J Hepatol*, 2011; 17:51–60.
50. Ni JY, Xu LF, Wang WD, Sun HL, Chen YT. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis, *World J Gastroenterol*, 2014, No. 7; 20, pp.45.
51. Namur J, Wassef M, Millot JM, et al. Drug-eluting beads for liver embolization: concentration of doxorubicin in tissue and in beads in a pig model, *J VascIntervRadiol*, 2010, No.21, pp.259–67.
52. Nikfarjam M, Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C, Christophi C. Scanning electron microscopy study of the blood supply of human colorectal liver metastases, *Eur J SurgOncol*, 2003, No.29(10), pp.856-61.
53. Padia SA, Shivaram G, Bastawrous S. et al. Safety and efficacy of drug-eluting bead chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of small- versus medium-size particles, *J VascIntervRadiol*, 2013, 24(3), pp.301–306.
54. TakayasuK, ShimaY, MuramatsuY, MoriyamaN, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents, *Radiology*, 1987, No. 163, pp.345-351.
55. Sergio A1, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness, *Am J Gastroenterol*, 2008, No.103(4), pp.914-21.
56. She H.L, Burgmans M.C, Coenraadm M, Saraqueta A.F. In Vivo Proof of Superselective Transarterial Chemoembolization with 40-µm Drug-Eluting Beads in a Patient with Hepatocellular Carcinoma, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, No.18, pp.13-17.
57. Yi-Xiáng J. Wáng, Thierry De Baere, Jean-Marc Idée. Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences, *Chinese Journal of Cancer Research*, 2015, No. 27(2), pp.96-121.
58. Wang WD Ni JY, Xu LF, Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis, *World J Gastroenterol*, 2014, No. 7; 20(45), pp.17206-17.
59. Seck A, Rao PP, Pascale F, Irinotecan loaded in eluting beads: preclinical assessment in a rabbit VX2 liver tumor model, *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012, No. 35(6), pp.1448-59.