

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ

© А.В. Шабунин¹, М.М. Тавобилов¹, О.В. Паклина², Д.Н. Греков¹,
Г.Р. Сетдикова², П.А. Дроздов²

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования
Минздрава России, Москва, Россия (1)

ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина
Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия (2)

Цель. Оценить эффективность химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА) в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени, а также определить оптимальный временной интервал при ее комбинации с другими методами лечения. **Материалы и методы.** В исследование включен анализ результатов лечения 30 больных с резектабельными метастазами колоректального рака печени. Первую группу составили 15 пациентов, кому резекционное вмешательство выполнено через 1 неделю после проведенной ХЭПА. Вторую группу составили 15 пациентов, кому резекционное вмешательство выполнено через 2 недели после проведенной ХЭПА с последующей оценкой морфологических изменений метастазов. **Результаты.** Лечебный патоморфоз зафиксирован у 25/30 больных. В первой группе лечебный патоморфоз наблюдался у 13/15 больных. У 11/13 больных зафиксирована 2 степень лечебного патоморфоза. У 2/13 больных – 1 степень. Во второй группе лечебный патоморфоз, наблюдался у 12/15 больных. У всех больных зафиксирована 2 степень лечебного патоморфоза. Не зафиксировано достоверных различий в степени лечебного патоморфоза на 7 и 14 день после регионарной химиотерапии ($p=0,436$). **Заключение.** Химиоэмболизация печеночной артерии является эффективным методом лечения больных метастазами колоректального рака печени. При применении химиоэмболизации печеночной артерии в комбинации с другими хирургическими методами семидневный временной промежуток является оптимальным.

Ключевые слова: метастазы колоректального рака печени, регионарная химиотерапия, лечебный патоморфоз.

TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLISATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

A.V. Shabunin¹, M.M. Tavobilov¹, O.V. Paklina², D.N. Grekov¹, G.R. Setdikova², P.A. Drozdov²

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia (1)
Botkin Hospital, Moscow, Russia (2)

Aim. To assess effectiveness of chemoembolization of hepatic artery (CEHA) in treatment of patients with metastatic colorectal cancer, and also to determine the optimal interval in combination of CEHA with other treatment methods. **Materials and Methods.** The study includes analysis of the results of treatment of 30 patients with resectable metastases of

colorectal cancer in the liver. The first group included 15 patients with resection made 1 week after CENA. The second group consisted of 15 patients in whom resection operation was made 2 weeks after CENA with subsequent assessment of morphological changes in metastases. **Results.** Therapeutic pathomorphism was recorded in 25/30 patients. In the first group, therapeutic pathomorphism was observed in 13/15 patients. In 11/13 patients, the 2nd degree of therapeutic pathomorphism was recorded. In 2/13 patients – the 1st degree. In the second group, therapeutic pathomorphism was observed in 12/15 patients. In all patients the 2nd degree of therapeutic pathomorphism was recorded. No significant differences in the degree of therapeutic pathomorphism were recorded on the 7th and 14th day after regional chemotherapy ($p=0.436$). **Conclusion.** Hepatic artery chemoembolization is an effective method of treating patients with metastases of colorectal cancer in the liver. In use of chemoembolization of hepatic artery in combination with other surgical methods, the seven-day time interval is optimal.

Keywords: *metastases of colorectal liver cancer, regional chemotherapy, therapeutic pathomorphosis.*

Печень относится к органам, наиболее часто поражаемым метастатическим опухолевым процессом. В большинстве случаев причиной возникновения печеночных метастазов является колоректальный рак [1]. Колоректальный рак занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости. У каждого третьего заболевшего раком толстой кишки на момент постановки диагноза выявляют отдаленные метастазы, в первую очередь, в печени (по данным зарубежных авторов, в 20-50%) [2]. Кроме того, до 55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазов. Печень в 25% наблюдений является единственным органом, пораженным метастазами [3]. В прогностическом отношении только метастазы в головной мозг приводят к более быстрому летальному исходу, чем аналогичные поражения печени [4,5]. По данным различных авторов, без лечения продолжительность жизни при метастатическом поражении печени составляет менее 12 месяцев. При метастазах печени только хирургическое лечение является эффективным методом, дающим удовлетворительные результаты. При этом удается достичь 5-летней выживаемости 20-58% пациентов [6], однако резек-

табельность метастазов печени не превышает 10-30% [7].

При лечении больных неоперабельными метастазами колоректального рака печени радиочастотная абляция (РЧА) является наиболее эффективным методом лечения – 5-летняя выживаемость составляет 17-51% [8-10]. Одним из недостатков метода является высокий риск местных рецидивов, который достигает 25-50% при размере образований более 3 см и до 16% при размере образований до 3 см. Основной причиной развития местного рецидива является неполный коагуляционный некроз после абляции. Частота полных некрозов при размере образования более 5 см составляет менее 50% [11]. Для увеличения площади некроза и снижения риска местных рецидивов используют комбинацию РЧА с химиоэмболизацией печеночной артерии (ХЭПА) [12,13]. В исследованиях, проводимых на кроликах VX2, было показано, что данная комбинация достоверно увеличивает концентрацию белка теплового шока (heat shock protein (HSP)) ($p<0,01$) в перитуморозных тканях, а в частности HSP70, который отвечает за аутокринную индукцию хемокинов опухолевыми клетками (рис. 1) [14].

HSP70, полученные из опухолевых, клеток служат в качестве цитокинов, кото-

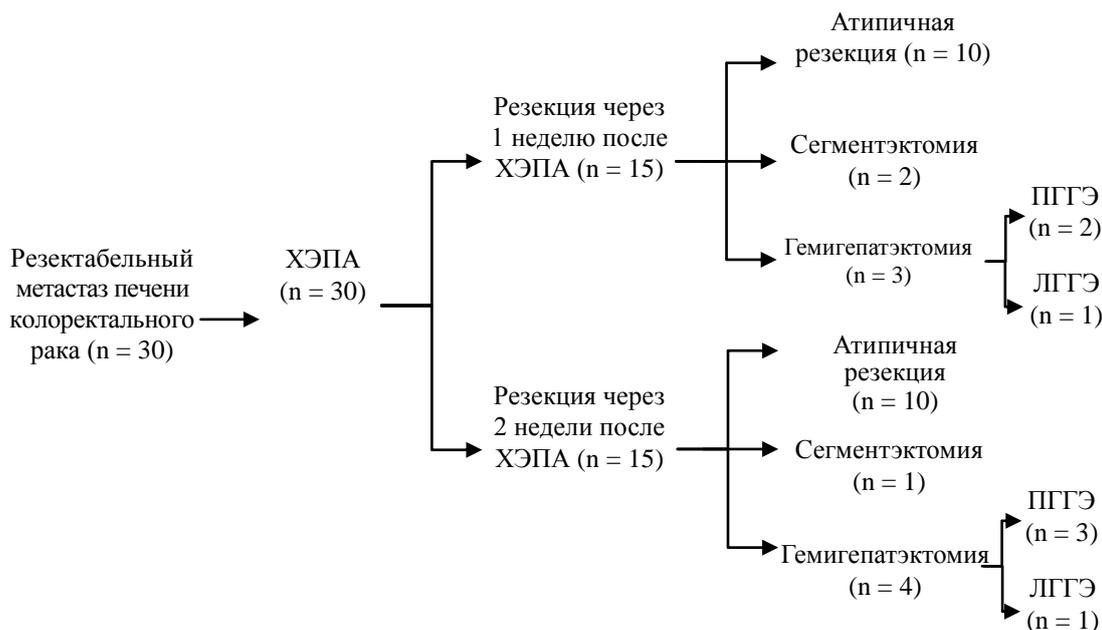


Рис. 1. Протокол исследования для определения оптимального времени для проведения второго этапа лечения

рые стимулируют макрофаги, производящие провоспалительные цитокины и хемокины. Кроме того, HSP70 способны сопровождать опухолевые антигены разрушенных клеток и передавать их в Т-клетки, таким образом, индуцировать противоопухолевый иммунитет. Увеличение концентрации HSP70 в перитуморозных тканях после применения комбинации ХЭПА и РЧА также приводит к значительному увеличению Т-клеток в этой зоне [15].

Результатом увеличения концентрации HSP70 и CD8+ Т-клеток явился достоверно лучший показатель полноты опухолевого некроза после комбинации ХЭПА и РЧА [15]. Недостатком проведенных исследований является то, что абляция проводилась в течение часа после эмболизации. Использовался только ишемический эффект эмболизации, так как время действия химиоэмболизата на опухоль было минимальным.

В мировой литературе имеются данные о комбинации ХЭПА с РЧА только для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) печени [12,13]. Недостатком данных исследований являются разнообраз-

ные временные промежутки между этапами лечения (от нескольких дней до 3 недель). В настоящее время не определена эффективность применения химиоэмболизации печеночной артерии в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени. А также не стандартизирован протокол комбинированного лечения больных неоперабельными злокачественными образованиями печени путем комбинации химиоэмболизации и радиочастотной абляции.

Материалы и методы

В основу проспективного сравнительного рандомизированного исследования включен анализ результатов лечения 30 больных с резектабельными метастазами колоректального рака в печень, находившихся на лечении в отделении хирургии печени и поджелудочной железы в период с 2013 по 2014 г.г., средний возраст составил $61,33 \pm 10,70$ лет. В исследование были включены следующие больные: без тяжелой сопутствующей патологии с резектабельными метастазами колоректального рака печени; размер метастазов был от 3 до 5 см; больные не

получали системную химиотерапию после верификации метастазов печени. Для изучения лечебного патоморфоза в различные сроки после проведения регионарной химиотерапии больные были разделены на две группы. Первую группу составили 15 пациентов, кому резекционное вмешательство выполнено через 1 неделю после проведенной ХЭПА с последующим гистологическим исследованием и определением степени лечебного патоморфоза. Вторую группу составили 15 пациентов, кому резекционное вмешательство выполнено через 2 недели после проведенной ХЭПА с последующим гистологическим исследованием согласно протоколу и определением степени лечебного патоморфоза (рис. 1). В качестве химиоэмболизата использовалась смесь, состоящая из липиодола 10 мл и митомицина С 10 мг. Степень лекарственного патоморфоза оценивали согласно Colorectal Cancer Structured Reporting Protocol (2nd Edition, 2012). Рандомизация больных в группы проводилось методом "урны" (UD 2;1) на этапе планирования регионарной химиотерапии.

Принятие решения о резекционном вмешательстве проводилось на мультидисциплинарном онкоконсилиуме. Резекции печени проводились по общепринятым стандартам и показаниям. В первой группе выполнены следующие вмешательства: атипичная резекция – 10; сегментэктомия – 2; правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) – 2; левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ) – 1. Во второй группе выполнены следующие вмешательства: атипичная резекция – 10; сегментэктомия – 1; правосторонняя гемигепатэктомия (ПГГЭ) – 3; левосторонняя гемигепатэктомия (ЛГГЭ) – 1. При планировании резекции более 3 сегментов печени у всех больных оценивался объем остающейся паренхимы печени (future liver remnant (FLR)). У всех больных FLR был выше необходимых величин (>25% при отсутствии патологии печени (гепатоз, цирроз), >35% при ее наличии). Всем больным выполнены одноэтапные резекции печени.

Далее больным проводилась системная адьювантная химиотерапия. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Описание количественных признаков проводилось в зависимости от их распределения. Для определения вида распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Если распределение признака приближалось к нормальному (гауссову), то для описания количественных данных применяли среднее значение со средним квадратичным отклонением ($M \pm s$), а при сравнении групп по этому признаку использовали параметрические методы (корреляционный анализ Пирсона, t-критерий Стьюдента).

Для анализа данных по количественному признаку использовались непараметрические критерии Манна-Уитни для независимых групп. Полученные результаты обрабатывались при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версия 6.1, Stat Soft Inc. (США). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

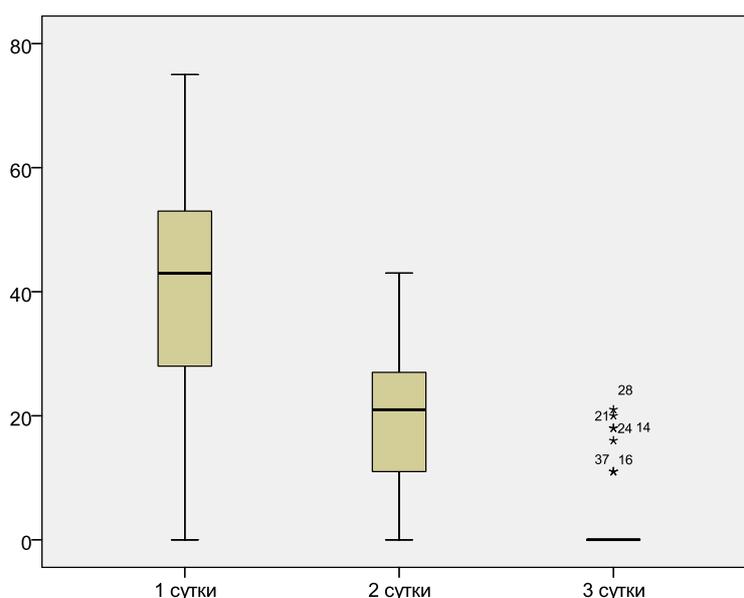
У всех больных после ХЭПА наблюдался постэмболизационный синдром. Болевой синдром наблюдался у 29 из 30 (далее указано как 29/30) больных, гипертермия – у 7/30, повышение уровня трансаминаз – у 25/30 больных.

Средняя интенсивность болевого синдрома на первые сутки после ХЭПА по ВАШ составила $41,37 \pm 15,17$ (0-75) мм. Назначение анальгетиков потребовалось 27/30 больных, у 26/27 болевой синдром был купирован назначением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), у 1/27 больных – наркотическим анальгетиком. На вторые сутки после процедуры интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила $19,97 \pm 9,65$ (0-43) мм. Назначение анальгетиков потребовалось 11/30 больных, болевой синдром у этих больных купировался назначением НПВС. На третьи сутки после процедуры какие-либо болевые ощущения наблюдались у 2/30 больных, средняя интенсивность по ВАШ составила $3,31 \pm 6,75$ (0-21) мм. Назначение анальгетиков не требовалось (рис. 2).

Таблица 1

**Характеристика больных с определением лечебного патоморфоза
после проведения регионарной химиотерапии**

Характеристика	1 группа (n = 15)	2 группа (n = 15)	p
Пол:			
мужской	7	8	0,775
женский	8	7	
Возраст:			
<60 лет	6	6	0,806
>60 лет	9	9	
Первичная опухоль:			
толстая кишка	12	7	0,126
прямая кишка	3	8	
Стадия первичной опухоли:			
1-2 стадия	2	3	0,624
3 стадия	13	12	
N-статус первичной опухоли:			
N+	2	3	0,775
N-	13	12	
Размер метастаза:			
3-4 см	9	8	0,870
4-5 см	6	7	
Уровень РЭА:			
<60 нг/мл	12	12	0,653
> 60 нг/мл	3	3	
Локализация метастаза:			
центральная (S4,5,8)	8	7	0,486
периферическое	7	8	
Время до метастазирования:			
<12 месяцев	9	8	0,089
> 12 месяцев	6	7	
ASA:			
Grade 1	9	6	0,367
Grade 2	6	9	



**Рис. 2. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ
на 1-3 сутки после регионарной химиотерапии**

Гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$ на 1-е сутки после ХЭПА была у 1/30 больного, $\geq 37^{\circ}\text{C}$ – у 6/30 больных. На 2-е сутки гипертермия $\geq 37^{\circ}\text{C}$ была у 3/30 больных, выше 38°C температура не повышалась. На 3-е сутки у всех больных была нормотермия.

У всех больных до проведения ХЭПА уровень трансаминаз был в пределах нормы. На 1-е сутки после процедуры повышение АсАТ было у 24/30 больных, АлАТ – у 25/30 больных. На 1-е сутки средний уровень АсАТ составил $75,28 \pm 41,39$ (16-201) Ед/л, АлАТ – $59,78 \pm 36,47$ (22-207) Ед/л. На 3-е сутки после процедуры повышение АсАТ было у 21/30 больных, АлАТ – у 19/30 больных. На 3-е сутки средний уровень АсАТ составил $40,78 \pm 25,5$ (20-138) Ед/л, АлАТ – $56,13 \pm 39,05$ (21-243) Ед/л. На 5-е сутки после процедуры повышение АсАТ было у 12/30 больных, АлАТ – у 12/30 больных. На 5-е сутки средний уровень АсАТ составил $31,2 \pm 11,54$ (18-69) Ед/л (рис. 6), АлАТ – $32,43 \pm 9,26$ (15-79) Ед/л (рис. 3, 4). Осложнений и летальности после ХЭПА не было.

Проследить степень лечебного патоморфоза удалось у всех включенных в исследование больных.

В первой группе, где резекционное вмешательство проводилось через 7 дней после регионарной химиотерапии лечебный патоморфоз, наблюдался у 13/15 больных. У 11/13 больных зафиксирована 2 степень лечебного патоморфоза, которая заключалась в наличии полей фиброза и скудной воспалительной инфильтрации (рис. 5) на фоне сохраненной опухолевой ткани.

У 2/15 больных лекарственного патоморфоза не зафиксировано. У 2/13 больных зафиксирована 1 степень лечебного патоморфоза, который заключался у одного больного – в виде фиброза отдельно лежащих желез и кальцинатов (рис. 6), у другого больного – в виде миксоматоза, рассеянной воспалительной инфильтрации и очагах некроза.

Во второй группе, где резекционное вмешательство проводилось через 14 дней после регионарной химиотерапии лечебный патоморфоз, наблюдался у 12/15 больных. У всех этих больных зафиксирована 2 степень лечебного патоморфоза. Первая степень лечебного патоморфоза во второй группе больных не зафиксирована. У 3/15 лечебный патоморфоз отсутствовал.

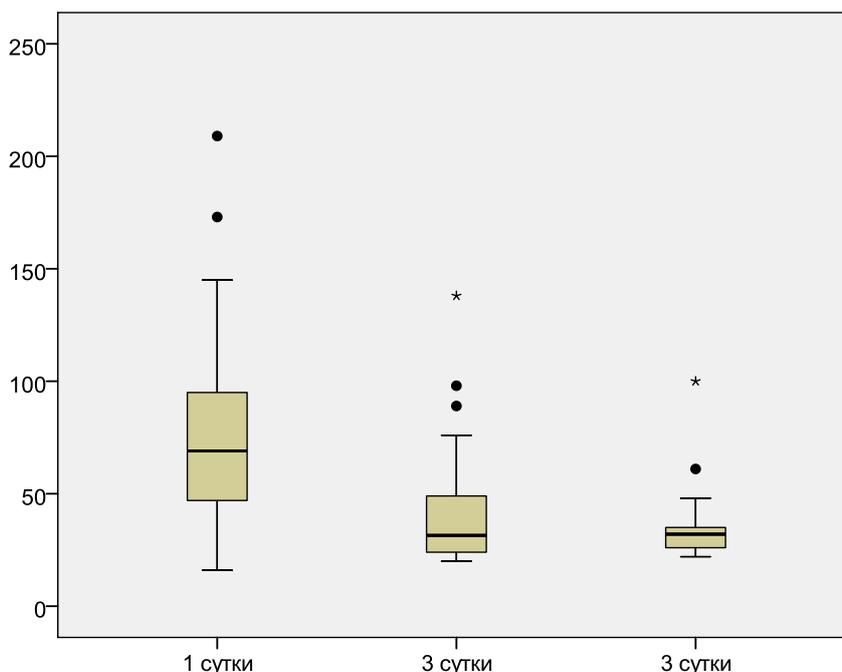


Рис. 3. Уровень АСТ на 1-5 сутки после ХЭПА

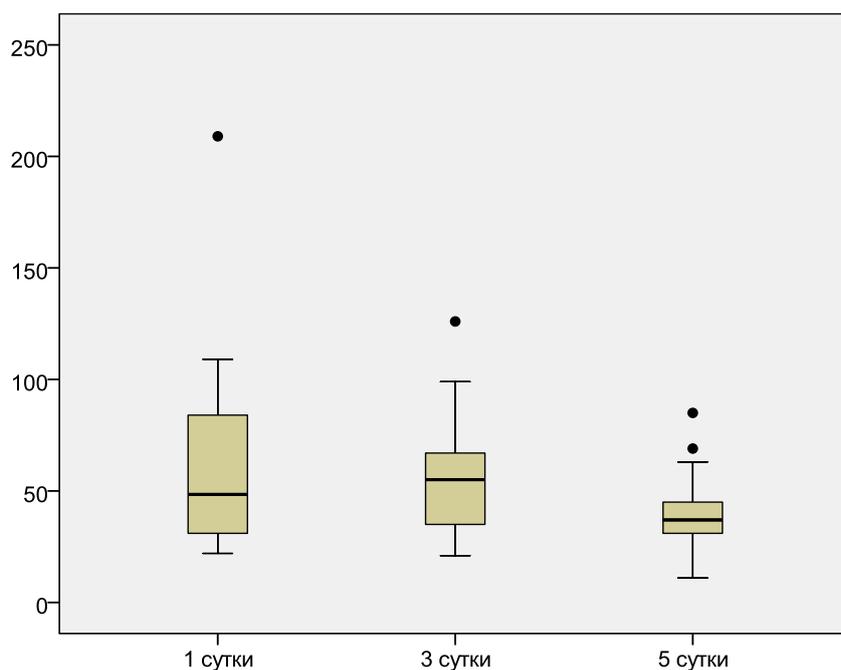


Рис. 4. Уровень АЛТ на 1-5 сутки после ХЭПА

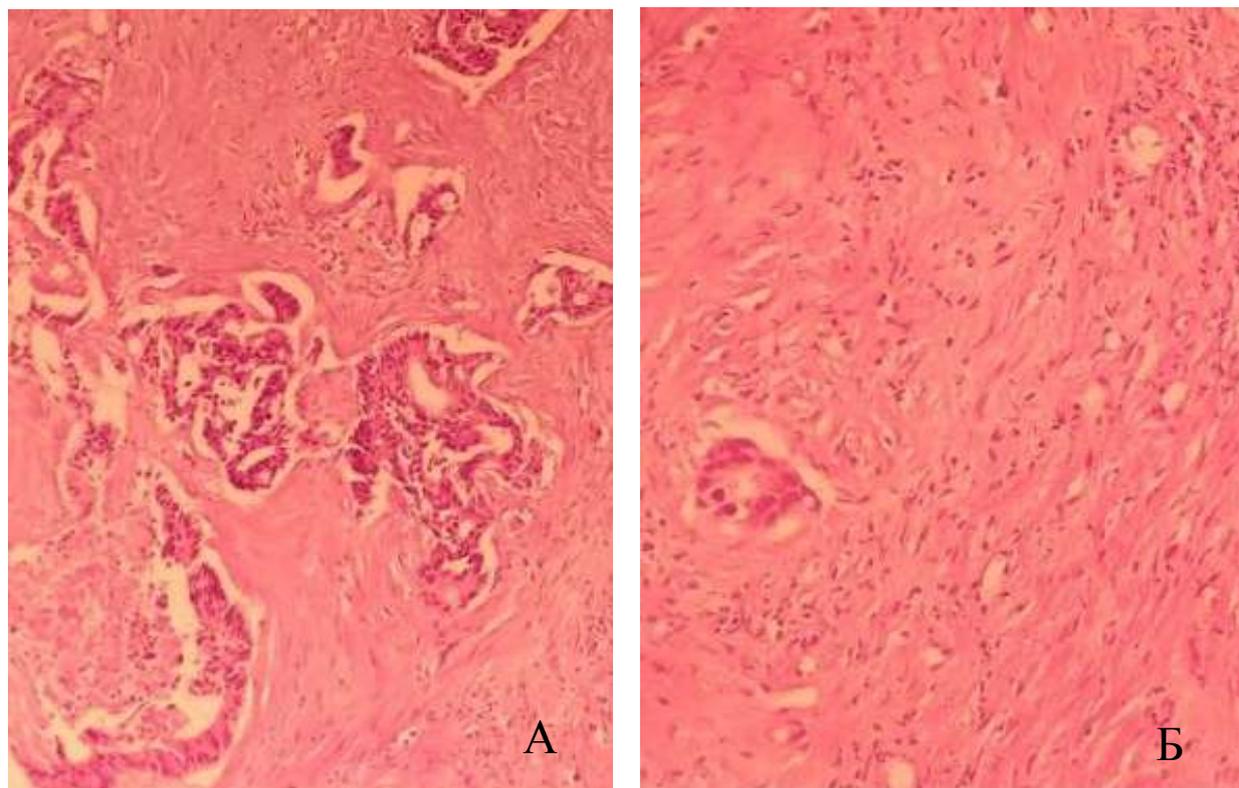


Рис. 5. Метастаз аденокарциномы кишечного типа с наличием полей фиброза (А) и воспалительной инфильтрацией (Б). Вторая степень лечебного патоморфоза (окраска: гематоксилин и эозин, х 400)

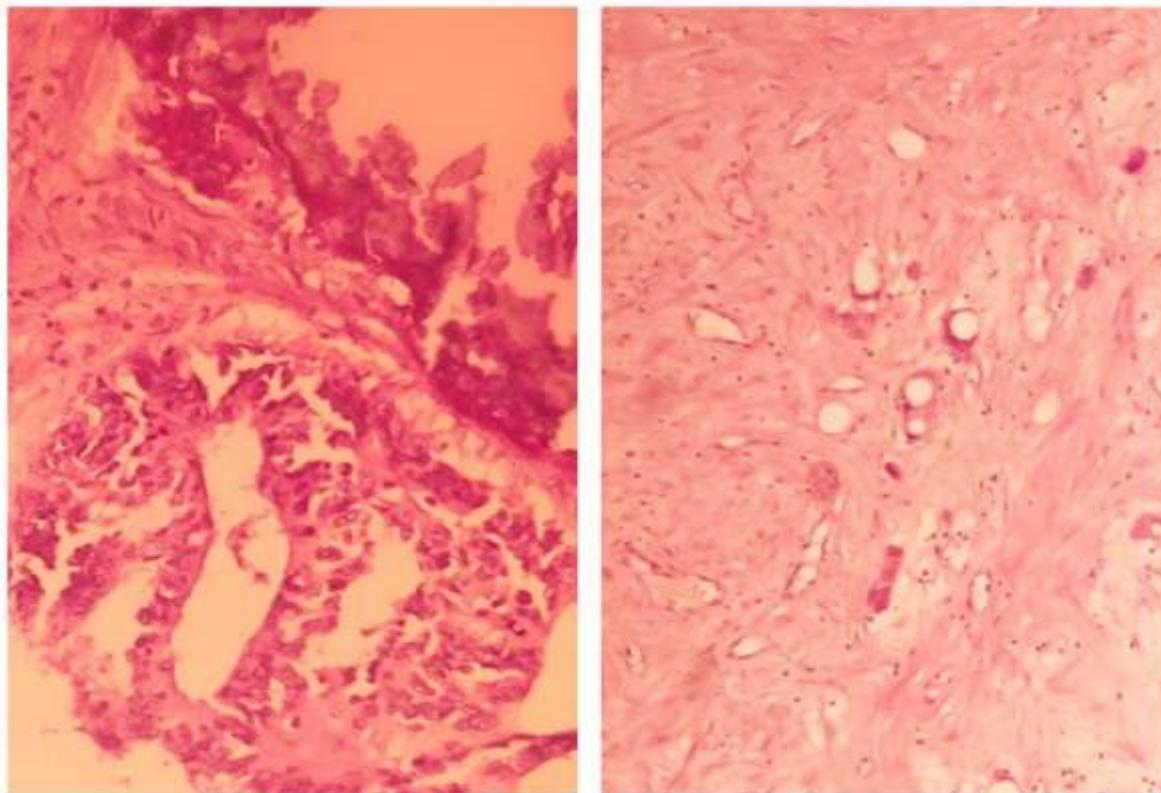


Рис. 6. Метастаз аденокарциномы кишечного типа. Умеренный лечебный патоморфоз (grade 1). Фиброз отдельно лежащих желез и появление кальцинатов.
(окраска: гематоксилин и эозин, x 400)

Описанные выше экспериментальные данные о комбинации методов регионарной химиотерапии и радиочастотной абляции показали лучшие результаты комбинированного подхода по сравнению с монотерапией (ХЭПА или РЧА) [14,15]. Недостатком, на наш взгляд, проведенных исследований является то, что абляция проводилась в течение первого часа после эмболизации. Использовался только ишемический эффект, так как время действия химиоэмболизата на опухоль было минимальным. Этим можно объяснить продолженный опухолевый рост (tumor growth rate – $126,74 \pm 24,46\%$) после лечения и неполный некроз у части исследуемых кроликов (tumor necrotic rate – $94,56 \pm 12,03\%$) (рис. 3).

В начале 2013 года опубликован мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих эффективность комбинации ХЭПА с РЧА

при лечении пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) с применением только абляционного способа лечения. Оно показало, что комбинация ХЭПА с РЧА у пациентов с ГЦР размером более 3 см достоверно ($p < 0,0001$) улучшает результаты 1,3,5-летней выживаемости. Однако, данная комбинация не улучшает результаты лечения у пациентов с ГЦР менее 3 см [16]. Кроме того, описанный выше мета-анализ не нашел статистически достоверного увеличения количества осложнений при комбинации ХЭПА с РЧА, что доказывает безопасность их совместного применения. Недостатком данных исследований являются разнообразные временные промежутки между этапами лечения. Наиболее распространенным является методика, когда абляцию проводят через 1-2 недели после ХЭПА [17]. Это позволяет эффективно купировать постэмболизацион-

ный синдром, тем самым снизить количество осложнений [18]. Ряд авторов предпочитают проводить абляцию через 4 недели [19], а некоторые – через 4-8 недель после регионарной химиотерапии [20]. Имеются исследования, когда оба этапа лечения проводятся в один день [21].

В нашем исследовании лечебный патоморфоз зафиксирован у большинства (25/30) больных. В то же время не зафиксировано достоверных различий в степени лечебного патоморфоза на 7 и 14 день после ХЭПА ($p=0,436$).

Постэмболизационный синдром был зафиксирован у всех больных после регионарной химиотерапии, однако его удалось купировать не позднее 5-7 суток послеоперационного периода. Таким образом, на 7 сутки послеоперационного периода проти-

вопоказаний для дальнейших вмешательств не было ни у одного пациента.

Таким образом, лечебный патоморфоз после химиоэмболизации печеночной артерии развивается и достигает максимальной степени на 7 сутки. Постэмболизационный синдром у всех больных эффективно купируется на 7 сутки после ХЭПА.

Выводы

1. Химиоэмболизация печеночной артерии является эффективным методом лечения больных метастазами колоректального рака печени.

2. При комбинации химиоэмболизации печеночной артерии и методов локальной деструкции в лечении больных неоперабельным метастатическим раком печени 7-дневный временной интервал является оптимальным.

Литература

- Петренко К.Н., Полищук Л.О., Гармаева С.В., и др. Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса (Обзор литературы) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 2. С. 10-18.
- Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Поляков А.Н. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008. №7. С. 20-24.
- Adam R., Bismuth H., Castaing D., et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases // *Annals of Surgery*. 1997. Vol. 225, №1. P. 51-62. doi:10.1097/0000658-199701000-00006
- Дударев В.С. Малоинвазивные технологии в лечении злокачественных опухолей печени // Онкологический журнал. 2007. Т. 1, №2. С. 126-144.
- Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005.
- Abdalla E., Vauthey J., Ellis L., et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases // *Annals of Surgery*. 2004. Vol. 239, №6. P. 818-825. doi:10.1097/01.sla.0000128305.90650.71
- August D.A., Sugarbaker P.H., Schneider P.D. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer // *Cancer*. 1985. Vol. 55, №7. P. 1490-1494. doi: 10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1490::aid-cncr2820550712>3.0.co;2-n
- Agcaoglu O., Aliyev S., Karabulut K., et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients // *World Journal of Surgery*. 2013. Vol. 37, №6. P. 1333-1339. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1
- Kim K., Yoon Y., Yu C., et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases // *Journal of the Korean Surgical Society*. 2011. Vol. 81, №1. P. 25-34. doi:10.4174/jkss.2011.81.1.25
- Solbiati L., Ahmed M., Cova L., et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up // *Radiology*. 2012. Vol. 265, №3. P. 958-968. doi:10.1148/radiol.12111851
- Wood T., Rose D., Chung M., et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications // *Annals of Surgical Oncology*. 2000. Vol. 7, №8. P. 593-600. doi:10.1007/bf02725339

12. Lin J., Wu W., Jiang X., et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a single-center experience // *Chinese Journal of Oncology*. 2013. Vol. 35, №2. P. 144-147. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.02.016
13. Tanaka M., Ando E., Simose S., et al. Radiofrequency ablation combined with trans-arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma // *Hepatology Research*. 2014. Vol. 44, №2. P. 194-200. doi:10.1111/hepr.12100
14. Duan X., Zhou G., Zheng C., et al. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model // *Clinical radiology*. 2014. Vol. 69, №2. P. 186-193. doi:10.1016/j.crad.2013.08.020
15. Duan X., Li T., Zhou G., et al. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates cD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors // *Onco Targets and Therapy*. 2016. Vol. 9. P. 2835-2834. doi:10.2147/OTT.S95973
16. Lu Z., Wen F., Guo Q., et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials // *European Journal of Gastroenterology&Hepatology*. 2013. Vol. 25, №2. P. 187-194. doi:10.1097/MEG.0b013e32835a0a07
17. Tang C., Shen J., Feng W., et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study // *Medicine*. 2016. Vol. 95, №20. P. 3754. doi:10.1097/MD.0000000000003754
18. Li Z., Kang Z., Qian J., et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization for management of hepatocellular carcinoma // *Journal of Southern Medical University*. 2007. Vol. 27, №11. P. 1749-1751.
19. Song M., Bae S., Lee J., et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma // *The Korean journal of internal medicine*. 2016. Vol. 31, №2. P. 242-252. doi:10.3904/kjim.2015.112
20. Zhang L., Yon X., Gan Y., et al. Radiofrequency ablation following first-line transarterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria // *BMC Gastroenterology*. 2014. Vol. 14, №1. P. 11-18. doi:10.1186/1471-230X-14-11
21. Wang Z., Wang M., Duan F., et al. Transcatheter arterial chemoembolization followed by immediate radiofrequency ablation for large solitary hepatocellular carcinomas // *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19, №26. P. 4192-4199. doi:10.3748/wjg.v19.i26.4192

References

1. Petrenko KN, Polishchuk LO, Garmaeva SV, et al. Radiochastotnaya ablyaciya zlokachestvennyh novoobrazovaniy pecheni. Sovremennoe sostoyanie voprosa (Obzor literatury). *Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007;2:10-8. (In Russ).
2. Patyutko YuI, Sagajdak IV, Polyakov AN. Kombinirovannoe lechenie bol'nyh s metastazami kolorektalnogo raka v pechen'. *Hirurgiya. Zhurnal im. NI Pirogova*. 2008; 7:20-4. (In Russ).
3. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 1997;225(1):51-62. doi:10.1097/00000658-199701000-00006
4. Dudarev VS. Maloinvazivnye tekhnologii v lechenii zlokachestvennyh opuholej pecheni. *Onkologicheskij zhurnal*. 2007;1(2):126-44. (In Russ).
5. Patyutko YuI. *Hirurgicheskoe lechenie zlokachestvennyh opuholej pecheni*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2005. (In Russ).
6. Abdalla E, Vauthey J, Ellis L, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 2004;239(6):818-25. doi: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71
7. August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1985;55(7):1490-4. doi:10.1002/1097-0142(19850401)55:7<1490::aid-cnrcr2820550712>3.0.co;2-n
8. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World Journal of Surgery*. 2013;37(6):1333-9. doi:10.1007/s00268-013-1981-1
9. Kim K, Yoon Y, Yu C, et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2011; 81(1):25-34. doi:10.4174/jkss.2011. 81.1.25

10. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology*. 2012;265(3): 958-68. doi:10.1148/radiol.12111851
11. Wood T, Rose D, Chung M, et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Annals of Surgical Oncology*. 2000; 7(8):593-600. doi:10.1007/bf02725339
12. Lin J, Wu W, Jiang X, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Chinese Journal of Oncology*. 2013;35(2):144-7. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.02.016
13. Tanaka M, Ando E, Simose S, et al. Radiofrequency ablation combined with trans-arterial chemoembolization for intermediate hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research*. 2014; 44(2):194-200. doi:10.1111/hepr.12100
14. Duan X, Zhou G, Zheng C, et al. Heat shock protein 70 expression and effect of combined transcatheter arterial embolization and radiofrequency ablation in the rabbit VX2 liver tumour model. *Clinical Radiology*. 2014;69(2): 186-93. doi:10.1016/j.crad.2013.08.020
15. Duan X, Li T, Zhou G, et al. Transcatheter arterial embolization combined with radiofrequency ablation activates cD8+ T-cell infiltration surrounding residual tumors in the rabbit VX2 liver tumors. *Onco Targets and Therapy*. 2016;9:2835-44. doi:10.2147/OTT.S95973
16. Lu Z, Wen F, Guo Q, et al. Radiofrequency ablation plus chemoembolization versus radiofrequency ablation alone for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(2): 187-94. doi:10.1097/MEG.0b013e32835a0a07
17. Tang C, Shen J, Feng W, et al. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Medicine*. 2016;95(20):3754-61. doi:10.1097/MD.0000000000003754
18. Li Z, Kang Z, Qian J, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization for management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Southern Medical University*. 2007;27(11):1749-51.
19. Song M, Bae S, Lee J, et al. Combination transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation therapy for early hepatocellular carcinoma. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(2):242-52. doi:10.3904/kjim.2015.112
20. Zhang L, Yon X, Gan Y, et al. Radiofrequency ablation following first-line transarterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *BMC Gastroenterology*. 2014;14(1):11-8. doi:10.1186/1471-230X-14-11
21. Wang Z, Wang M, Duan F, et al. Transcatheter arterial chemoembolization followed by immediate radiofrequency ablation for large solitary hepatocellular carcinomas. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(26): 4192-9. doi:10.3748/wjg.v19.i26.4192

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы. [Financial support. Budget of Botkin Hospital.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Шабунин А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, Тавобиллов М.М., Греков Д.Н. – сбор и обработка материала, Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. – гистологическое исследование, Дроздов П.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста. [A.V. Shabunin – concept and design of the study, editing. M.M. Tavobilov, D.N. Grekov – acquisition and processing of the material. O.V. Paklina, G.R. Setdikova – histological examination. P.A. Drozdov – acquisition and processing of the material, statistical processing, writing the text.]

Информация об авторах [Authors Info]

Шабунин Алексей Васильевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России, главный врач ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Alexey V. Shabunin – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, MD, Grand PhD, Professor, Head of Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 8917-7732,

ORCID ID 0000-0002-4230-8033,

Researcher ID W-1068-2017.

Тавобилев Михаил Михайлович – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Michael M. Tavobilov – MD, PhD, Associate Professor of Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Liver and Pancreatic Surgery, Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 9554-5553,

ORCID ID 0000-0003-0335-1204,

Researcher ID L-6761-2018.

Паклина Оксана Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Oksana V. Paklina – MD, Grand PhD, Professor, Head of the Pathoanatomical Department, Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 4575-9762,

ORCID ID 0000-0001-6373-1888,

Researcher ID P-6869-2017.

Греков Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной хирургии ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Dmitriy N. Grekov – MD, PhD, Associate Professor of Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Abdominal Surgery, Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 6734-9727,

ORCID ID 0000-0001-8391-1210,

Researcher ID L-6761-2018.

Сетдикова Галия Равиловна – к.м.н., врач-патологоанатом ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Galia R. Setdikova – MD, PhD, Pathologist, Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 6551-0854,

ORCID ID 0000-0002-9524-3798,

Researcher ID I-2628-2018.

***Дроздов Павел Алексеевич** – врач хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. [Pavel A. Drozdov – Surgeon of the Department of Liver and Pancreatic Surgery, Botkin Hospital, Moscow, Russia.]

SPIN 8184-8918,

ORCID ID 0000-0001-8016-1610,

Researcher ID L-6750-2018.

E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Цитировать: Шабунин А.В., Тавобилов М.М., Паклина О.В., Греков Д.Н., Сетдикова Г.Р., Дроздов П.А. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных метастатическим колоректальным раком печени // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №2. С. 245-257. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262245-257.

To cite this article: Shabunin AV, Tavobilov MM, Paklina OV, Grekov DN, Setdikova GR, Drozdov PA. Transarterial chemoembolisation in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2018;26(2):245-57. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262245-257.

Поступила/Received: 18.01.2018
Принята в печать/Accepted: 31.05.2018