

## Радиоэмболизация как метод лечения нерезектабельного первичного и метастатического рака печени

© Д.П. ЛЕБЕДЕВ<sup>1,2</sup>, Д.Н. ПАНЧЕНКОВ<sup>2</sup>, Ю.В. ИВАНОВ<sup>1,3</sup>, Д.А. АСТАХОВ<sup>1,2</sup>,  
Е.А. ЗВЕЗДКИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Ореховый бульвар, д.28, Москва, 115682, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, ул. Делегатская, д.20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, ул. Яузская аллея, д.2, Москва, 107564, Российская Федерация.

*Представлен обзор литературы по одному из методов лечения нерезектабельного первичного и метастатического рака печени, а именно - радиоэмболизации. Подробно описана методика выполнения радиоэмболизации сосудов печени, возможные осложнения, показания и противопоказания к данному методу, перечислено необходимое оборудование и инвентарий. Особое внимание уделено описанию используемых при радиоэмболизации микросфер. Приведен современный обзор клинических исследований, в том числе еще незаконченных, посвященных методу радиоэмболизации при нерезектабельном первичном и метастатическом раке печени.*

**Ключевые слова:** печень; гепатоцеллюлярный рак; метастатический рак; метод радиоэмболизации сосудов печени; клиническое исследование

## Radioembolization as a Method for the Treatment of Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer

© D.P. LEBEDEV<sup>1,2</sup>, D.N. PANCHENKOV<sup>2</sup>, YU.V. IVANOV<sup>1,3</sup>, D.A. ASTAKHOV<sup>1,2</sup>, E.A. ZVEZDKINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal scientific and clinical center of specialized types of medical care and medical technologies, Moscow, Russian Federation.

<sup>2</sup>Moscow state medical and dental University A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

*A review of the literature on one of the methods of treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer, namely radioembolization, is presented. A detailed description of the procedure for performing radioembolization of the liver vessels, possible complications, indications and contraindications to this method, lists the necessary equipment and tools. Particular attention is paid to the description of the microspheres used in radioembolization. A modern review of clinical studies, including those still unfinished, devoted to the method of radioembolization with unresectable primary and metastatic liver cancer is given.*

**Keywords:** liver; hepatocellular carcinoma; metastatic carcinoma; method of radioembolization of the liver; clinical trial

Печень, в силу функционально-анатомических особенностей своего строения, относится к органам, наиболее часто поражаемых как первичным, так и метастатическим опухолевым процессом. На сегодняшний день лечение злокачественных опухолей печени является одной из актуальных проблем клинической онкологии. По данным статистики ВОЗ, рак печени входит в перечень наиболее часто встречаемых злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости в мире гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает 5-е место, а в структуре онкологической смертности - 3-е, уступая только раку легкого и желудка [1].

Еще недавно возможности медицины в лечении неоперабельного первичного и метастатического рака печени были крайне ограничены, что обуславливало неблагоприятный прогноз этого заболевания. Однако, в настоящее время, появились обнадеживающие результаты нескольких зарубежных исследований, по-

священных новому методу лечения данной патологии – радиоэмболизации (РЭ). Данный метод позволяет удалять злокачественные клетки, не повреждая окружающие ткани. Широко применяющаяся радиотерапия (лучевая терапия) подразумевает использование ионизирующего излучения, которое уничтожает раковые клетки и способствует уменьшению размеров опухоли. В отличие от наружной или дистанционной радиотерапии, при которой излучение поступает к опухоли извне, при РЭ обеспечивается селективное подведение частиц, содержащих радиоактивные источники в сосуды, кровоснабжающие опухоль и ее метастазы. Подобный вид лучевой терапии является частным случаем регионарной радионуклидной терапии.

Первые положительные результаты применения РЭ были получены почти 20 лет назад в США [3,4,5], однако только в 2016 г. она стала методом выбора в лечении неоперабельного рака печени. Эффективность методики внутриартериального облучения злокаче-

ственных образований печени обусловлена их гиперваскуляризацией. В норме кровоснабжение печени на 70-75% осуществляется через воротную вену, однако опухоли печени, размер которых превышает 3 мм, получают 80-100% крови из печеночной артерии.

Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) к настоящему времени одобрено всего два препарата для РЭ. В конце 1999 г. была доказана эффективность стеклянных микросфер TheraSphere® (производство MDS Nordion Inc., Канада) и резиновых микросфер SIR-Spheres® (производство Sirtex Medical Ltd., Австралия). Начиная с 2004 г. FDA санкционировала клиническое применение этих микросфер в качестве препаратов первой линии в терапии ГЦР и метастазов колоректального рака в печени.

В последние два года РЭ стала широко применяться в крупных медицинских центрах в мире, в настоящее время данный метод лечения начал внедряться и в России [6,7,8].

#### *Методика проведения РЭ*

Многогранный характер терапии, необходимость участия в лечении пациентов врачей различных специальностей, возможно, является основным препятствием (наряду с высокой стоимостью РЭ) для повсеместного внедрения данной методики. Метод РЭ требует мультидисциплинарного сотрудничества специалистов различных областей – в интервенционной радиологии, радиационной физике, медицинской и хирургической онкологии, гепатологии и ядерной медицине - для оценки состояния больных и выбора оптимального метода лечения. Такое решение принимается только после совместной оценки врачей, исследующих опухоли, включая различные функциональные направления.

Выполнение РЭ осуществляется специально подготовленным интервенционным радиологом, специализирующимся в данной области. Также необходимо обеспечить контроль за техникой выполнения процедур, работой всей операционной бригады, включая интервенционного радиолога, анестезиолога, врача-радиолога, специалиста по радиационной физике, интервенционного технолога, сестринского персонала и радиоизотопных технологов.

Процедура РЭ состоит из двух этапов, занимающих по времени от 1 до 2 часов, с перерывом между ними 7-14 дней. В ходе первого этапа, под местной анестезией и внутривенной седацией, в рентгеноперационной, после обработки операционного поля, производится пункция и катетеризация по методике Селдингера периферической артерии (чаще используются бедренная, лучевая или плечевая артерии). На проводнике катетер последовательно устанавливается в чревном стволе и в общей печеночной артерии, осуществляется ангиография артериального русла печени для определения сосудов, питающих опухоли. Далее,

по катетеру вводится радиоактивный индикатор для расчета эффективной дозы лечения и оценки степени артериовенозного шунтирования крови через опухоли. По окончании процедуры инструменты извлекаются, осуществляется тщательный гемостаз в месте доступа, накладывается асептическая повязка. Первый этап также можно рассматривать как моделирование последующей терапии. Как правило, период восстановления после первого этапа меньше суток.

Во время второго этапа осуществляется непосредственная РЭ микросферами, наполненными радионуклидами для проведения оптимального радиоэмболизационного лечения. Следует отметить, что послеоперационный период второго этапа кардинально отличается от первого. Это связано с возникновением постэмболизационного синдрома - симптомокомплекса, развивающегося у пациентов, перенесших внутрисосудистые закрывающие операции. Клиническая картина обусловлена болевыми ощущениями различной интенсивности в зоне выполненного вмешательства, незначительным повышением температуры тела до субфебрильных цифр, слабостью, а при выполнении эмболизации висцеральных артерий - тошнотой и рвотой. Средняя продолжительность постэмболизационного синдрома варьирует от нескольких часов до одних суток, иногда - до 3-5 суток после операции. В настоящее время все нежелательные и побочные последствия РЭ могут быть успешно купированы медикаментозными препаратами. Учитывая введение при операции радиоактивного изотопа, в течение недели после РЭ следует ограничить контакты больного с окружающими, поскольку организм пациента является источником излучения. В течение семи дней пациенту категорически не рекомендуется: тесный контакт с детьми и беременными женщинами; пользоваться общественным транспортом, когда подразумевается нахождение с другими пассажирами более двух часов подряд.

#### *Риски при проведении РЭ*

Так как оба этапа являются хирургическим эндоваскулярным вмешательством, имеются общие предоперационные риски его выполнения: острая и хроническая почечная недостаточность; наличие указаний в анамнезе об аллергических реакциях на рентгенконтрастные препараты; тяжелые нарушения свертывающей системы крови; выраженные врожденные или приобретенные поражения сосудистой системы.

К интра- и послеоперационным рискам, присущим эндоваскулярным вмешательствам относятся:

- любая процедура, сопровождающаяся нарушением целостности кожных покровов, несет риск инфекции в месте доступа, в данном случае риск развития воспаления в точке пункции артерии составляет 1 на 1000 вмешательств;

- любая пункционная или катетеризационная процедура сопряжена с рисками диссекции стенки сосуда, ее разрыва, кровотечения, образования обшир-

ных гематом, острого тромбоза сосуда в месте доступа или в области операции, формирования сужения сосуда в точке пункции в отдаленном периоде;

- любое внутрисосудистое введение рентгенконтрастных препаратов может сопровождаться развитием аллергических реакций немедленного типа, вплоть до анафилактического шока;

- любая эндоваскулярная операция, при которой вводятся эмболизирующие агенты, может сопровождаться нецелевой эмболизацией, с развитием ишемических повреждений соседних органов и тканей.

К специфическим рискам, связанным с работой с открытыми источниками ионизирующего излучения, можно отнести: развитие лучевого поражения легких, при высоких степенях артериовенозного шунтирования в печени; двойное, ишемическое и лучевое поражение слизистой оболочки желудка и 12-ти перстной кишки, с образованием язвенных дефектов; попадание микросфер в сосудистое русло поджелудочной железы, с развитием различных нарушений в ее работе; образование абсцессов в печени при выраженном некрозе опухолевых узлов в сочетании с инфекцией; развитие лимфопении; потенциальный риск негерметичности в системе для введения микросфер, насыщенных радиоизотопом, с попаданием источника ионизирующего излучения на кожные покровы, слизистые и во внешнюю среду.

#### *Показания к выполнению РЭ*

Несомненными преимуществами использования микросфер, насыщенных радиоизотопом, при лечении злокачественных опухолей являются: возможность подвергнуть опухолевую ткань высокой дозе ионизирующего излучения; неизбирательность воздействия ионизирующего излучения, что позволяет получать циторедуктивный эффект у устойчивых к химиотерапии опухолей; в сравнении в дистанционной лучевой терапией суммарное облучение организма при РЭ значительно ниже (на порядок); проведение операции не требует кожных разрезов и швов; операция выполняется под местной анестезией и легкой внутривенной седацией; может применяться в случаях, когда селективная химиоэмболизация противопоказана.

Учитывая всю сложность выполнения данного эндоваскулярного вмешательства, сопутствующие риски и возможные осложнения, принимая во внимание, что современными международными классификациями до конца не определено место РЭ в алгоритме лечения первичных и вторичных злокачественных поражений печени, основываясь на положительном 10-летнем опыте применения данного вида лечения у нескольких тысяч пациентов во всем мире и в нашей стране, в настоящее время РЭ можно рекомендовать пациентам с ГРЦ, холангиокарциномой, метастазами в печень колоректального рака, метастазами в печень рака молочной железы, легких, нейроэндокринных опухолей.

РЭ применима как паллиативный метод лечения для опухолей, которые невозможно удалить хирур-

гически и которые не отвечают на химиотерапию. В этом случае ионизирующее воздействие позволяет замедлить рост опухоли и, таким образом, на время снизить проявление симптомов заболевания и повысить качество жизни пациентов. Согласно статистике, улучшение функции печени наблюдается у 70% пациентов после РЭ.

Также РЭ может быть использована в комбинации с другими методами лечения. Ее применяют, чтобы уменьшить слишком большие для хирургического удаления опухоли. После уменьшения новообразования в размерах у части пациентов появляется возможность проведения резекций. РЭ в комбинации с химиотерапией используется для максимально возможного уничтожения раковых клеток. Недавние исследования показывают, что химиотерапия в комбинации с РЭ в терапии первой линии дает лучшие результаты при метастазах в печень колоректального рака, чем использование одной только химиотерапии.

#### *Противопоказания к выполнению РЭ*

В настоящее время считается, что РЭ не следует проводить пациентам с терминальными стадиями основного заболевания, пациентам с объемом поражения печеночной паренхимы более 70% и при наличии механической желтухи. Тяжелая печеночная и почечная недостаточность, выраженные нарушения свертываемости крови при невозможности их коррекции тоже являются противопоказаниями к этому методу лечения. В ряде случаев при нарушениях функции печени РЭ проводится, но с меньшей дозой излучения и выполняется поэтапно, для минимизации нагрузки на орган.

Необходимая аппаратура для выполнения РЭ. Эндоваскулярные операции такого уровня сложности должны выполняться в современной рентгенооперационной, оснащенной стационарной ангиографической установкой экспертного класса. Аппарат должен быть укомплектован цифровым детектором с размером диагонали не менее 30 см. Кроме основных режимов записи рентгеновского изображения, у ангиографического аппарата необходимо наличие режимов: «Subtraction», «Roadmapping», «Ротационная ангиография» с возможностью 3D-реконструкции. В рентгенооперационной должно быть полностью укомплектовано рабочее место анестезиолога, включая дыхательно-наркозный аппарат и дефибриллятор. Лечебное учреждение, на базе которого будут проводиться такие операции, должно иметь собственные отделения ультразвуковой диагностики, КТ и МРТ диагностики и отделение радионуклидной диагностики. Обязательно наличие сертификата лечебного учреждения на работу с источниками ионизирующего излучения.

#### *Необходимый инструментарий для выполнения РЭ*

Для выполнения как первого, так и второго этапов операции требуется наличие одноразового рентгенохирургического инструментария, включающего:

стандартную ангиографическую пункционную иглу и интродьюсер 5F (для доступа через бедренную или плечевую артерии);

набор для минидоступа 5F (при работе через лучевую или локтевую артерии);

ангиографический проводник J-типа, диаметром 0,035 дюйма, длиной не менее 150 см;

ангиографический катетер, с моделируемой концевой частью типа: «Cobra», «Hook», «SIM2», диаметром 5F, длиной не менее 100 см (для доступа через бедренную или плечевую артерии);

ангиографический катетер, с моделируемой концевой частью типа: «Cobra», «MP», «JR», диаметром 5F, длиной не менее 125 см (для доступа через лучевую или локтевую артерии);

ангиографический проводник с гидрофильным покрытием, диаметром 0,014 дюйма, длиной не менее 180 см;

микрокатетер, с моделируемой концевой частью типа: «Straight», «Angle 45», диаметром не более 2.4F, длиной не менее 150 см;

шприцы емкостью 20 мл, 10 мл и 2 мл;

трехходовой краник;

Y-коннектор.

#### *Применяемые при РЭ микросферы*

Изотоп Иттрия 90 (Y-90) является чистым β-излучателем с периодом полураспада 64,1 часа и энергией дезинтеграции 0,9367 МэВ. Распадается в стабильный Цирконий 90. β-частицы проникают в окружающие ткани в среднем на 2,5 мм, но не более 11 мм. Эти свойства делают Y-90 почти идеальным изотопом для локальной лучевой терапии. Механизм действия микросфер заключается в создании высокой дозы облучения опухоли (120-200 Гр) при небольшой дозе на неповрежденную ткань печени (20-30 Гр). Для достижения этого эффекта микросферы необходимо ввести максимально селективно в артерии, питающие новообразование, и одновременно избежать их попадания по коллатералям или шунтам в соседние органы.

На сегодняшний момент на медицинском рынке представлены два продукта, отличающиеся друг от друга по ряду параметров: стеклянные и резиновые микросферы с изотопом Иттрия-90. В 2017 г. впервые в клинической практике были использованы полимерные микросферы с изотопом Гольмия-166. Также появились сведения о начале клинических испытаний отечественных стеклянных микросфер с изотопом Иттрия-90 (ООО «Бебиг», Москва).

Микросферы TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Канада, в настоящее время препарат принадлежит международной компании BTG, Великобритания) изготавливаются из специального стекла, где Y-90 является его неотъемлемой составной частью. Частицы имеют размеры в пределах 20-30 мкм, что позволяет им задерживаться в кровотоке на уровне прекапилляров и не вызывать окклюзии крупных артериальных ветвей. Каждый миллиграмм препарата содержит от 22 000 до

73 000 микросфер. Доза препарата рассчитывается от объема печени. Расчеты отправляются на фирму-изготовитель. После получения препарата определяют дату и время РЭ по таблице, прилагаемой изготовителем. Препарат поступает в специальном контейнере с соблюдением принципов ALARA (As Low As Reasonably Achievable – принцип программы по радиационной безопасности «Так низко, насколько разумно достижимо»). После выполнения процедуры TARE (Trans Arterial Radio Embolization) контейнер используется для сбора всего использованного инструментария и операционного белья и отправляется в спецхранилище на 3 недели, до полного распада препарата.

Микросферы SIR-Spheres® (производство Sirtex Medical Ltd., Австралия) изготовлены из резины, в которую импрегнирован Y-90. Размеры микросфер варьируют от 20 до 60 мкм, средний диаметр 32,5 мкм. Доза препарата подбирается в соответствии с методом расчета площади поверхности тела, предоставленным изготовителем. Объем опухоли и общий объем печени определяются путем объемной оценки изображений КТ. Общий вес печени получается из КТ-объемных измерений, предполагая, что плотность органа составляет в среднем 1 кг/л. Вычисляется чистое количество вводимой радиоактивности - полученная активность минус остаточная активность в системе введения и катетере. Поглощенная в печени доза предполагает гомогенное распределение и полное поглощение радиоактивности в печени.

QuiremSpheres® (Quirem Medical B.V., Нидерланды) - следующее поколение микросфер для РЭ, единственные имеющиеся на рынке микросферы, которые содержат радиоактивный изотоп Holmium-166, который является не только высокоэнергетическим бета-излучающим изотопом, но имеет дополнительно и гамма-излучение. Наличие в спектре гамма-компонента позволяет визуализировать микросферу с помощью однофотонной эмиссионной КТ и МРТ, что дает возможность точной оценки лечения непосредственно после процедуры РЭ, позволяя клиницистам количественно оценить распределение микросфер в печени.

В дополнение к уникальным возможностям визуализации, гольмий-166 также имеет более короткий период полураспада, чем иттрий-90 – 26,8 часов против 64,1 часа. В перспективе, это должно привести к усилению радиобиологического эффекта за счет высокой начальной мощности дозы.

QuiremSpheres® были использованы в первый раз за пределами исследовательской установки, в клинической практике, в марте 2017 г., в университетской клинике Carl Gustav Carus в Дрездене, у пациента с печеночными метастазами колоректального рака.

#### *Обзор клинических исследований по РЭ*

В совместных клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) 2012 г. в разделе, посвященном транс-

катетерным методам лечения гепатоцеллюлярной карциномы было записано, что «...Внутриканальное облучение с помощью стеклянных сфер с I-131 или Y-90 показало обнадеживающие противоопухолевые результаты при хорошем профиле безопасности, но в качестве стандартной терапии не рекомендуется. Необходимы дальнейшие исследования для оценки сравнительной эффективности метода у данной группы больных (данные 2A; рекомендация 2B) ...» [9].

Поиск по базе данных Национальной медицинской библиотеки США ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) сведений о проводимых в настоящее время клинических исследованиях и имеющихся регистрах по РЭ дает следующие результаты (табл. 1).

В 48 исследованиях РЭ выполнялась или планируется выполнить с помощью TheraSphere®, в 41 исследовании - SIR-spheres®, а в 3 исследованиях будет применяться QuiremSpheres®.

В 6 из 7 опубликованных окончательных результатах применялась TheraSphere®. Количество пациентов составляло 9 (NCT01581307), 11 (NCT00605150), 25 (NCT01253148), 42 (NCT01290536), 50 (NCT01177007) и 151 (NCT00511862) человек. Это были закрытые, одноцентровые, нерандомизированные исследования, спонсируемые производителем или самой клиникой. В основном исследовались вопросы безопасности процедуры, в том числе и радиационной, эффект воздействия на разный спектр опухолей, анализировались ближайшие и отдаленные (до 6-12) месяцев результаты.

В настоящее время проводятся следующие крупные исследования, посвященные оценке применения TheraSphere®.

STOP-HCC (NCT01556490) – открытое, проспективное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование применения TheraSphere® для лечения пациентов с нерезектабельным ГЦР. Промежуточный отчет публиковался последний раз 6 марта 2018 г. Имеется публикация в JMIR Research Protocols от 15 августа 2018 г. [10].

YES-P (NCT01887717) – открытое, проспективное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование, в котором сравниваются результаты стандартного лечения Сорафенибом и использование TheraSphere® у пациентов с

ГЦР стадии С (по BCLC), имеющих тромбоз воротной вены. В настоящее время идет 3 фаза, общее количество пациентов в исследовании – 36. Промежуточный отчет публиковался последний раз 28 марта 2018 г.

EPOCH (NCT01483027) – открытое, проспективное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование применения TheraSphere® для лечения пациентов с печеночными метастазами колоректального рака. В настоящее время проводится 3 фаза, общее количество пациентов в исследовании – 420. Промежуточный отчет публиковался последний раз 2 марта 2018 г.

На базе Иллинойского университета 23 февраля 2018 г. создан регистр больных раком печени, в лечении которых применены TheraSphere® - READ90Y™ Registry. Ожидаемая наполняемость регистра – 1000 пациентов.

Исследования, посвященные применению SIR-Spheres® при ГЦР.

SARAH (NCT01482442) – открытое, проспективное, многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование применения SIR-Spheres® у пациентов с ГЦР стадии С в сравнении со стандартной терапией Sorafenib. Общее количество пациентов в исследовании составило 496 человек. Протокол исследования был опубликован в 2014 г. [11]. Промежуточный отчет публиковался последний раз 16 января 2017 г. [12].

SIRveNIB (NCT01135056) – аналогичное предыдущему исследованию, выполненное в Азии в период с июля 2010 г. по 31 июля 2018 г. Общее количество пациентов в исследовании – 360 человек. Результаты 3 фазы исследования были опубликованы в 2016 г. [13]. Окончательные результаты и выводы были опубликованы в 2018 г. [14].

SORAMIC (NCT01126645) – первое крупномасштабное, одноцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование для сравнения эффективности и безопасности комбинации Sorafenib и SIR-Spheres® по сравнению с монотерапией Sorafenib в паллиативном лечении ГЦР. Общее количество пациентов в исследовании в настоящее время – 529. Промежуточный отчет публиковался последний раз 5 декабря 2016 г. Идет 2 фаза. Исследования закончено в марте 2018 г., его результаты пока еще не опубликованы.

**Таблица 1.**

**Table 1.**

<b>Ключевые слова / Keywords</b>		
<b>TARE, SIRT, TheraSphere, SIR-spheres, QuiremSpheres, Yttrium, Holmium</b>		
Общее количество исследований / Total number of studies		92
Из них /From them	исследование еще не началось / the study has not yet begun	32
	исследование в активной фазе / the study in the active phase	13
	заморожено, отозвано, прекращено досрочно / frozen, withdrawn, terminated early	17
	исследование закончено / research completed	30
	из них: результаты опубликованы / of these: the results are published	7

Три крупных рандомизированных контролируемых исследования - SIRFLOX, FOXFIRE и FOXFIRE Global анализировали применение микросфер SIR-Spheres® в дополнение к химиотерапии при метастатическом колоректальном раке.

SIRFLOX (NCT00724503) – рандомизированное многоцентровое исследование, в ходе которого был оценен эффект добавления SIRT с использованием микросфер SIR-Spheres® к стандартному режиму химиотерапии FOLFOX в качестве терапии первой линии у пациентов с нерезектабельными метастазами в печень от первичной колоректальной аденокарциномы. Исследование завершено в ноябре 2016 г. Общее количество пациентов в исследовании – 532. Имеются 2 публикации результатов этого исследования [15,16].

FOXFIRE и FOXFIRE Global – рандомизированные, контролируемые клинические исследования, аналогичные исследованию SIRFLOX. Исследование FOXFIRE набрало 364 пациента из Великобритании, а глобальное исследование FOXFIRE - 209 пациентов по всему миру. Было принято решение, что основная конечная точка общей выживаемости будет оценена в совместном анализе всех трех исследований, в него вошли данные 1103 пациентов. В 2017 г. были опубликованы результаты 3 фазы совместного анализа [17]. Также имеется публикация в JMIR Research Protocols от июня 2017 г. [18].

Самые крупные исследования, посвященные применению SIRT, идущие в настоящее время.

Стартовавшее в декабре 2016 г. одноцентровое, нерандомизированное исследование (NCT03033446) влияния добавления Nivolumab после применения SIRT в терапии гепатоцеллюлярной карциномы. Исследование проводится в National Cancer Centre (Сингапур). Набираемое количество пациентов – 40. Ожидаемое время окончания исследования – декабрь 2019 г. Идет 2 фаза. Промежуточный отчет публиковался последний раз 13 сентября 2018 г.

NASIR-HCC (NCT03380130) – в Испании 11 сентября 2017 г. началось аналогичное предыдущему, открытое, многоцентровое, нерандомизированное исследование воздействия SIRT и Nivolumab на гепатоцеллюлярную карциному. Уже участвуют 9 клиник из Испании. Набираемое количество пациентов – 40. Ожидаемое время окончания исследования – октябрь 2019 г. Идет 2 фаза. Промежуточный отчет публиковался последний раз 13 апреля 2018 г.

SIRCCA (NCT02807181) – открытое, проспективное, многоцентровое, рандомизированное исследование применения SIR-spheres® для лечения пациентов с холангиокарциномой. Оно стартовало в январе 2017 г. В настоящее время идут 2 и 3 фазы, общее количество пациентов в исследовании – 180. Окончание исследования – июнь 2021 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 7 ноября 2018 г.

19 июня 2014 г. стартовало одноцентровое, нерандомизированное исследование (NCT02167711) при-

менения SIRT с последующей стандартной химиотерапией в лечении холангиокарциномы. Набираемое количество пациентов – 30. Ожидаемое время окончания исследования – октябрь 2019 г. Идет 2 фаза. Промежуточный отчет публиковался последний раз 23 апреля 2018 г.

Идет набор в стартовавшее 31 июля 2015 г. одноцентровое, нерандомизированное исследование (NCT02512692) преимуществ сочетанного применения SIRT с Gemcitabine и Cisplatin перед стандартной химиотерапией в лечении холангиокарциномы. Набираемое количество пациентов – 24. Ожидаемое время окончания исследования – август 2021 г. Идет 2 фаза. Промежуточный отчет публиковался последний раз 6 сентября 2018 г.

Исследования, посвященные применению SIRT в случае метастатического поражения печени.

Стартовавшее в октябре 2016 г. исследование (NCT02602327) применения SIR-spheres® совместно с Tas-102 для лечения пациентов метастазами в печень опухолей толстой и прямой кишок, устойчивых к химиотерапии. В настоящее время идет 1 фаза. Набираемое количество пациентов – 24. Ожидаемое время окончания исследования – сентябрь 2020 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 15 июня 2018 г.

SIRUM (NCT01473004) – открытое, одноцентровое исследование применения SIR-spheres® для лечения пациентов с печеночными метастазами увеальной меланомы. Оно стартовало в 31 октября 2011 г. В настоящее время идет 2 фаза, запланированное количество пациентов в исследовании – 480. Окончание исследования – 1 января 2020 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 21 ноября 2018 г.

SirTas (NCT02936388) – одноцентровое, рандомизированное исследование посвященное сравнению лечебного эффекта применения SIR-spheres® у пациентов с печеночными метастазами увеальной меланомы и лечебного эффекта применения селективной внутриартериальной химиотерапии деградирующими микросферами EmboSept® с Cisplatin. Оно стартовало в январе 2016 г. В настоящее время идет 2 фаза, запланированное количество пациентов в исследовании – 108. Окончание исследования – декабрь 2018 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 18 октября 2016 г.

Применению комбинированной терапии, сначала SIR-spheres®, а затем Ipilimumab и Nivolumab для лечения пациентов с печеночными метастазами увеальной меланомы посвящено исследование (NCT02913417), стартовавшее в октябре 2016 г. В нем принимают участие 3 клиники из США. В настоящее время идут 1 и 2 фазы, запланированное количество пациентов в исследовании – 18. Окончание исследования – июнь 2021 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 6 августа 2018 г.

Два крупнейших регистра собирают сведения о пациентах, которым была проведена SIRT.

CIRT (NCT02305459) – регистр пациентов, открытый Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) в ноябре 2014 г. В настоящее время наполненность регистра – 1051 пациент.

REZIN-USA (NCT02685631) – регистр, открытый в июле 2015 г. На данный момент в него предоставили свои данные 39 клиник из США. Ожидаемая наполняемость регистра – 1000 пациентов.

Также уже открыты или ждут регистрации следующие национальные регистры.

REZIN-Taiwan (NCT03292991) – открытый в июне 2015 г. Регистр организован на базе Taipei Veterans General Hospital (Тайвань). Ожидаемая наполняемость регистра – 100 пациентов.

CIRT-FR (NCT03256994) – открытый 1 августа 2017 г. Регистр организован на базе 5 французских клиник. Ожидаемая наполняемость регистра – 200 пациентов.

Ожидают своей регистрации национальные регистры Австралии, Германии, Вьетнама и Великобритании.

Исследования, посвященные применению QuiremSpheres® при ГЦР:

- HEPAR (NCT01031784) – одноцентровое, нерандомизированное исследование безопасности применения микросфер QuiremSpheres® при первичном и метастатическом поражении печени, выполненное University Medical Center Utrecht (Нидерланды) в период с декабря 2009 г. по декабрь 2011 г. Количество пациентов в исследовании – 15 человек. По итогам 1 фазы имеются публикации по дизайну исследования в 2010 г. [19] и по расчету максимальной переносимой дозы облучения в 2012 г. [20].

HEPAR-2 (NCT01612325) – продолжение предыдущего исследования, выполненное тем же University Medical Center Utrecht (Нидерланды) в период с мая 2012 г. по август 2015 г. Количество пациентов в исследовании – 56 человек. Исследовалось влияние повышенных доз радиации на послеоперационные размеры опухолей и общую токсичность процедуры. Промежуточный отчет публиковался последний раз 27 августа 2015 г. Результаты исследования опубликованы в диссертации J. F. Prince (ISBN 978-90-393-6489-5; 2016 г.).

HEPAR PLUS (NCT02067988) – новое исследование, начатое тем же University Medical Center Utrecht (Нидерланды) в феврале 2014 г. Оно посвящено комбинированному лечению пациентов с печеночными метастазами нейроэндокринных опухолей, когда после системной терапии 177-Lu-DOTATATE будет применена РЭ QuiremSpheres®. Ожидался набор 48 пациентов к январю 2018 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 27 октября 2016 г. Результаты 2 фазы исследования были опубликованы в 2018 г. [21].

SIM (NCT02208804) – еще одно исследование, проведенное University Medical Center Utrecht (Ни-

дерланды) с ноября 2014 г. по ноябрь 2017 г. Оно заключалось в оценке эффективности выполнения РЭ с использованием Surefire Infusion System в сравнении с использованием микрокатетера с одним торцевым отверстием. В настоящее время идут 2 и 3 фазы. Промежуточный отчет публиковался последний раз 9 ноября 2016 г. Результаты были опубликованы в 2016 г. [22].

HEPAR Primary (NCT03379844) – многоцентровое, нерандомизированное исследование безопасности применения микросфер QuiremSpheres® у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Исследование основано на взаимодействии University Medical Center Utrecht (Нидерланды) и Erasmus Medical Center Rotterdam (Нидерланды), при этом набор и лечение пациентов будут происходить сразу в обоих центрах. Исследование стартовало 21 августа 2017 г. Ожидаемое количество пациентов в исследовании – 30 человек. Ожидаемое окончание исследования – 1 августа 2021 г. Идет 2 фаза. Промежуточный отчет публиковался последний раз 20 декабря 2017 г.

HORA EST HCC (NCT03437382) – одноцентровое, нерандомизированное исследование безопасности применения микросфер QuiremSpheres® при ранних стадиях ГЦР по BCLC в сочетании с чрезкожной радиочастотной абляцией. Исследование проводит Leiden University Medical Center (Нидерланды). Начало исследования – 1 июля 2018 г. Ожидаемое количество пациентов в исследовании – 20 человек. Ожидаемое окончание исследования – 1 августа 2020 г. Промежуточный отчет публиковался последний раз 8 августа 2018 г.

При содействии Terumo Europe N.V. был открыт регистр пациентов с нерезектабельным первичным раком печени и метастатическим поражением печени, для лечения которых были применены QuiremSpheres® – Horel66 (NCT03563274). Регистр организован на базе 4 клиник из Австрии, Германии, Нидерландов и Испании. Открытие регистра состоялось 14 ноября 2018 г. Ожидаемая наполняемость регистра – 100 пациентов. Предполагаемая дата полной наполняемости – май 2021 г.

Накопленный в этих исследованиях практический опыт, тщательная обработка полученных результатов позволили значительно расширить показания к применению РЭ у пациентов с первичным раком печени. Это нашло свое отражение и в клинических рекомендациях по лечению гепатоцеллюлярного рака Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2018 г. В разделе «Transarterial therapies» записано, что «... применение TARE/SIRT с использованием Иттрия-90 было изучено у пациентов стадии А по Барселонской клинической классификации рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) с целью обеспечения «моста» к трансплантации печени, у пациентов стадии В сравнено по эффективности с трансартериальной химиоэмболизацией, а у пациентов стадии С проведено сравнение с терапией Сорафенибом. Те-

кущие результаты показали хорошую безопасность этих процедур и возможность контролировать рост опухоли, но не смогли показать увеличение общей выживаемости в сравнении с лечением Сорафенибом у пациентов групп В и С. Подгруппа пациентов, хорошо подходящая к проведению TARE/SIRT еще должна быть дополнительно определена (степень доказательства – умеренная) ...» [2].

Таким образом РЭ к настоящему времени показала и доказала свои возможности в терапии нерезектабельного первичного рака печени и печеночными метастазами других опухолей. Хотя ее место в алгоритме лечения таких пациентов пока не определено, хорошие

результаты получены у пациентов и А, и В, и С стадий по ВCLC. Особенно обнадеживающими являются результаты исследований, посвященные совместному использованию РЭ с системной и локальной химиотерапией, абляцией и иммунотерапией. Получение в ближайшее время результатов крупных рандомизированных исследований по РЭ позволит клиницистам расширить свои возможности в борьбе с онкологическими заболеваниями.

## Дополнительная информация

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы

- Bernard W, Stewart and Christopher P. Wild. Published by the International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08. *World Cancer Report*. 2014; 17-19.
- Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2018. p. 195-197.
- Andrews JC, Suzette C. Walker, Robert J. Ackermann. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med*. 1994; 35 (10): 1637-1644.
- Cao X, He N, Sun J. Hepatic radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres for treatment of primary liver cancer. *Chin Med J (Engl)*. 1999; 112 (5): 430-432.
- Herba MJ. Radioembolization for hepatic metastases. *Semin Oncol*. 2002; 29 (2): 152-159.
- Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю. Локорегиональные интервенционнордиологические технологии в лечении гепатоцеллюлярного рака. *Фарматека*. 2012; S1: 30-37.
- Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Иванова А.А. Arterial radioembolization of liver malignancies with yttrium-90 glass microspheres: first experience. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014; 8: 4: 59-66.
- Лядов В.К., Каприн А.Д., Рерберг А.Г. Терапия неоперабельного гепатоцеллюлярного рака селективной трансартериальной радиоэмболизацией микросферами иттрия-90. *Онкология*. 2018; 7: 3: 55-60.
- Josep M. Llovet, Michel Ducreux. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56 (4): 908-943.
- Chauhan N. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018; 7 (8): 11234.
- Valérie Vilgrain, Mohamed Abdel-Rehim, Annie Sibert. Radioembolisation with yttrium 90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 474.
- Valérie Vilgrain, Helena Pereira, Eric Assenat. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH). *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1624-1636.
- Mihir Gandhi, Su Pin Choo, Choon Hua Thng. Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB): study protocol for a phase III randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2016; 16: 856.
- Pierce KH, Chow, Mihir Gandhi, Say-Beng Tan. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (19): 1913-1921.
- Peter Gibbs, Val Gebski, Mark Van Buskirk. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. *BMC. Cancer*. 2014; 14: 897.
- G. A. van Hazel, V. Heinemann, N. K. Sharma. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab)

## References

- Bernard W, Stewart and Christopher P. Wild. Published by the International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08. *World Cancer Report*. 2014; 17-19.
- Peter R. Galle, Alejandro Forner, Josep M. Llovet. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2018. p. 195-197.
- Andrews JC, Suzette C. Walker, Robert J. Ackermann. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med*. 1994; 35 (10): 1637-1644.
- Cao X, He N, Sun J. Hepatic radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres for treatment of primary liver cancer. *Chin Med J (Engl)*. 1999; 112 (5): 430-432.
- Herba MJ. Radioembolization for hepatic metastases. *Semin Oncol*. 2002; 29 (2): 152-159.
- Dolgushin BI, Virshke ER, Kosyrev VYu. Locoregionally interventionmacedonia technology in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Farmateka*. 2012; S1: 30-37.(in Russ.)
- Tarazov PG, Polikarpov AA, Ivanova AA. Arterial radioembolization of liver malignancies with yttrium-90 glass microspheres: first experience. *Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya*. 2014; 8: 4: 59-66. (in Russ.)
- Lyadov VK, Kaprin AD, Rerberg AG. Therapy of inoperable hepatocellular cancer by selective transarterial radioembolization by yttrium-90 microspheres. *Onkologiya*. 2018; 7: 3: 55-60. (in Russ.)
- Josep M. Llovet, Michel Ducreux. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56 (4): 908-943.
- Chauhan N. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2018; 7 (8): 11234.
- Valérie Vilgrain, Mohamed Abdel-Rehim, Annie Sibert. Radioembolisation with yttrium 90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 474.
- Valérie Vilgrain, Helena Pereira, Eric Assenat. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH). *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1624-1636.
- Mihir Gandhi, Su Pin Choo, Choon Hua Thng. Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB): study protocol for a phase III randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2016; 16: 856.
- Pierce KH, Chow, Mihir Gandhi, Say-Beng Tan. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (19): 1913-1921.
- Peter Gibbs, Val Gebski, Mark Van Buskirk. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. *BMC. Cancer*. 2014; 14: 897.
- G. A. van Hazel, V. Heinemann, N. K. Sharma. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (15): 1723-1731.



- Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (15): 1723-1731.
17. Harpreet S. Wasan, Peter Gibbs, Navesh K. Sharma. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1159-1171.
  18. Virdee PS, Moschandreass J, GebSKI V. Protocol for Combined Analysis of FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global Randomized Phase III Trials of Chemotherapy +/- Selective Internal Radiation Therapy as First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JMIR Res Protoc.* 2017; 6 (3): 43.
  19. Maarten L.J. Smits, Johannes F.W. Nijssen, Maurice A.A.J. van den Bosch Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2010; 29: 70.
  20. Maarten L.J. Smits, Johannes F.W. Nijssen, Maurice A.A.J. van den Bosch Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase I, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (10): 1025-1034.
  21. Arthur J.A.T. Braat, Dik J. Kwekkeboom, Boen L.R. Kam Additional hepatic 166Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with 177Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). *BMC Gastroenterology.* 2018; 18: 84.
  22. Andor F. van den Hoven, Jip F. Prince, Rutger C.G. Bruijnen Surefire infusion system versus standard microcatheter use during holmium-166 radioembolization: study protocol for a randomized controlled trial *Trials.* 2016; 17: 520.

### Информация об авторах

1. Лебедев Дмитрий Петрович - врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, e-mail: lebedevdp@gmail.com
2. Панченков Дмитрий Николаевич - д.м.н., профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, e-mail: dnpanchenkov@mail.ru
3. Иванов Юрий Викторович - д.м.н., профессор, зав. отделением хирургии; ведущий научный сотрудник, Заслуженный врач РФ, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, e-mail: ivanovkb83@yandex.ru
4. Астахов Дмитрий Анатольевич - к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ; врач онколог отделения онкологии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России; Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, e-mail: astakhovd@mail.ru
5. Звездкина Елена Александровна - к.м.н., врач отделения рентгенологии с кабинетами МРТ, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: zvezdkina@yandex.ru

### Information about the Authors

1. Dmitry Petrovich Lebedev - doctor of endovascular diagnosis and treatment, Federal scientific and clinical center of specialized types of medical care and medical technologies of FMBA of Russia; Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov", e-mail: lebedevdp@gmail.com
2. Dmitry Nikolaevich Panchenkov - M.D., Professor, head of the laboratory of minimally invasive surgery NIMSI, Moscow state medical and dental University named after A. I. Evdokimov, e-mail: dnpanchenkov@mail.ru
3. Yuri Viktorovich Ivanov - M.D., Professor, head. Department of surgery; leading researcher, Honored doctor of the Russian Federation, Federal scientific and clinical center of specialized types of medical care and medical technologies of FMBA of Russia; Central research Institute of tuberculosis " of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation, e-mail: ivanovkb83@yandex.ru
4. Dmitry Anatolievich Astakhov - Ph.D., leading researcher of the laboratory of minimally invasive surgery NIMSHI; oncologist Department of Oncology, Federal research and clinical center for specialized types of medical care and medical technologies FMBA of Russia; Moscow state medical dental University named A. I. Evdokimov; e-mail: astakhovd@mail.ru
5. Zvezdkina Elena Aleksandrovna - Ph.D., physician of the Department of radiology and office MRI, Federal research clinical center of specialized types of medical care and medical technologies FMBA of Russia, e-mail: zvezdkina@yandex.ru

### Цитировать:

Лебедев Д.П., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Астахов Д.А., Звездкина Е.А. Радиоэмболизация как метод лечения нерезектабельного первичного и метастатического рака печени. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2019; 13: 1: 61-69. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-13-1-61-69.

### To cite this article:

Lebedev D.P., Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Astakhov D.A., Zvezdkina E.A. Radioembolization as a Method for the Treatment of Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer. *Journal of experimental and clinical surgery* 2019; 13: 1: 61-69. DOI: 10.18499/2070-478X-2019-13-1-61-69.