

Собственные исследования

DOI: 10.18 027/2224-5057-2019-9-1-42-46

Цитирование: Снежко Т. А., Владимирова Л. Ю., Черняк М. Н., Шатова Ю. С., Миташок И. С. Опыт применения трансартериальной химиоэмболизации печеночной артерии в комплексном лечении больных метастатическим раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2019;9(1):42–46

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т. А. Снежко, Л. Ю. Владимирова, М. Н. Черняк, Ю. С. Шатова, И. С. Миташок

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме: Локальные методы лечения могут дополнять традиционную системную лекарственную терапию метастатического рака молочной железы. Целью исследования была оценка токсичности, непосредственных результатов лечения и определение общей выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в печень, которым выполнялась трансартериальная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ) в сочетании с традиционной химиотерапией таксанами. Шестьдесят пациентов были разделены на 2 группы: 34 пациентки получили комбинированное лечение в виде системной полихимиотерапии с последующим выполнением 1–2 процедур ТАХЭ с использованием микросфер НераSphere, липиодола, доксорубицина 30 мг/м² и 5-фторурацила 600 мг/м², тогда как 26 пациенток получали только химиотерапию. Группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возраст, начальная стадия, биологический подтип и предшествующее лечение ($p > 0,05$). Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Непосредственный ответ на терапию по критериям RECIST в группе химиотерапия + ТАХЭ был следующим: частичный ответ — 7 (20,6%), стабилизация — 23 (67,6%), прогрессирование — 4 (11,8%). Побочные эффекты ТАХЭ были контролируемы. 3-летняя общая выживаемость по Каплану — Мейеру в группе химиотерапия + ТАХЭ составила 63,2%, в группе контроля — 43,8% ($p = 0,039$). Таким образом, метод ТАХЭ может быть включен в протокол лечения пациентов с метастазами рака молочной железы с частичным ответом или стабилизацией после химиотерапии для консолидации полученного эффекта.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в печень, химиоэмболизация печеночной артерии.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и остается основной онкологической патологией у женского населения (20,9%) [1]. За период с 2005 по 2015 годы отмечен прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 21% (среднегодовой темп прироста составляет 1,91%). В структуре онкологической смертности женского населения злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес и составляют 16,7% [1,2]. Лекарственная терапия является обязательной составляющей лечения РМЖ, позволяя существенно увеличить число излеченных больных на ранних стадиях заболевания и значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с распространенным или метастатическим РМЖ, когда полное излечение невозможно [2,3].

Основной целью лечения метастатического РМЖ является увеличение продолжительности жизни, уменьшение симптомов, связанных с опухолью, поддержание или улучшение качества жизни пациентов [4]. До 80% больных РМЖ на разных этапах развития заболевания имеют метастатическое поражение печени [2,5,6]. Сочетание современной системной лекарственной терапии, направленной на уменьшение объема опухолевой массы, в том числе с целью достижения операбельного состояния, и ло-

кальных методов лечения (хирургическое удаление метастазов в печени, радиочастотная абляция) обладает признанной эффективностью [5,6]. Однако такой вариант лечения применим только у ограниченного числа больных (5–15%). Рецидив злокачественной опухоли в течение ближайших 3–5 лет после резекции печени наблюдается у 70–90% больных, и лишь у трети из них возможно повторное выполнение хирургического лечения [7]. Кроме того, трудности представляет преодоление лекарственной устойчивости к современным цитостатикам и препаратам для эндокринотерапии. Это определяет актуальность поиска новых мини-инвазивных и эффективных методов терапии, что послужило стимулом к разработке внутрисосудистых вмешательств под рентгенологическим контролем.

Внедрение локальных методов воздействия на метастатические очаги, таких как трансартериальная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ), открыло новые возможности контроля над метастазами в печень [8,9,10]. Применение данного способа лечения позволяет решить сразу несколько задач, таких как достижение оптимальной концентрации и длительности воздействия лекарственного противоопухолевого средства непосредственно в опухолевом узле, индукция ишемического некроза ткани опухоли вследствие нарушения васкуляризации. В то же время при данном методе лечения системная токсичность цитостатиков минимальна в связи с их низкой концентрацией в си-

стемном кровотоке. Эффективность рентгеноэндоваскулярной ТАХЭ обусловлена различиями в кровоснабжении нормальной ткани печени и опухолевого узла. Нормальная паренхима печени имеет двойное кровоснабжение: основной объем крови поступает из воротной вены (70%), из печеночной артерии — 30%. В то же время кровоснабжение опухолевых узлов (до 95% кровотока) осуществляется из ветвей печеночной артерии [10]. Эта особенность сосудистой архитектоники позволяет селективно вводить высокие дозы цитостатика непосредственно в метастатический очаг, что значительно снижает вероятность его токсического воздействия на здоровую ткань печени.

Для обеспечения длительного нахождения цитостатика в ткани опухоли используют различные вещества, обладающие выраженной способностью к абсорбции (так называемые препараты-носители). Широкое применение в клинической практике получил липидол, представляющий собой йодированный сложный эфир, получаемый из масла маковых зерен, который обладает способностью создавать стойкую эмульсию с химиопрепаратами [11,12]. Стандартная методика химиоэмболизации («масляная» эмболизация) — введение эмульсии липиодола с химиопрепаратом с последующей окклюзией просвета артерий взвесью гемостатической губки или ненасыщаемыми микросферами. Несомненное достоинство липиодола — глубокое проникновение цитостатиков в опухоль (даже гиповаскулярную), недостаток — сравнительно быстрый период выведения препарата из очага [12].

Также при ТАХЭ эффективно используются насыщаемые микросферы. Например, сверхабсорбирующие Herasphere (Biosphere Medical Inc., Франция) представляют собой биосовместимые, гидрофильные нерезорбируемые микросферы, изготовленные из акрилового сополимера. Они обладают уникальным свойством впитывать жидкости в объемах, в 64 раза превышающих объем микросфер в сухом виде. Изначальный размер частиц варьирует от 30 до 200 мкм, в насыщенном виде значительно увеличивается, и достигает 120–800 мкм. Эмболизация микросферами заключается в следующем: сферы насыщаются препаратом во флаконе (могут использоваться только доксорубин или иринотекан), и эмболизация производится только сферами. Проблема эмболизации насыщаемыми сферами состоит в том, что диаметр сфер затрудняет возможности для глубокого проникновения в ткань опухоли, попытки уменьшения диаметра сфер часто приводят к острому некрозу эмболизированного участка; при этом эмболизация обеспечивает длительное постепенное высвобождение препарата [12]. Комбинация методик (замена в обычной эмболизации губки или простых сфер насыщаемыми) позволяет добиться как глубокого проникновения эмульсии в ткань опухоли, так и длительного контакта за счет медленного высвобождения доксорубина из насыщаемых микросфер [11]. Кроме того, к преимуществам можно отнести и возможность сочетать эмульсию фторурацила с липидолом и эмболизацию микросферами с доксорубином.

Материалы и методы

В ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в период с 2015 по 2018 годы проведено открытое проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование с участием 60 больных метастатическим раком молочной железы с поражением печени. Целью исследования была оценка токсичности, непосредственных результатов лечения и определение общей выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в печень, которым выполнялась транс-

артериальная химиоэмболизация печеночной артерии (ТАХЭ) в сочетании с традиционной химиотерапией таксанами. Диагноз был подтвержден путем трепан-биопсии первичной опухоли и метастазов в печени, с последующим проведением морфологического и иммуногистохимического исследований. По результатам инструментальных методов исследования (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование), выполненным до начала терапии, метастатические очаги признаны нерезектабельными. Больные были разделены на 2 группы: 34 пациентки вошли в основную группу (1-я группа), в которой после проведения 6–12 курсов системной химиотерапии таксанами выполнялись 1–2 процедуры ТАХЭ (доксорубин 30 мг/м², 5-фторурацил 600 мг/м², 10 мл липиодола и 1–2 мл микросфер Herasphere диаметром 300–500 мкм). В группу контроля (2-я группа) вошли 26 пациенток, которые получали только химиотерапию (таксан-содержащие режимы), от 6 до 12 курсов. Возраст больных варьировал от 32 до 66 лет, средний возраст пациенток основной группы — 49,4 года, группы контроля — 55 лет. Среди выявленных биологических подтипов рака молочной железы преобладал люминальный В HER2-негативный подтип (54,4% в 1-ой группе и 52% во 2-ой группе). Первично метастатический рак молочной железы с нерезектабельными метастазами в печень диагностирован у 3 человек 1-ой группы (8,8%) и у 6 (23,1%) человек 2-ой группы. Прогрессирование первичного процесса после ранее проведенной терапии отмечалось у большинства больных, в первой группе у 91,2% (31 человек), во второй группе — 76,9% (20 человек). Изолированное метастатическое поражение печени встречалось сравнительно редко (8 пациенток (23,5%) в основной группе и 4 пациентки (15,4%) в группе контроля), значительно чаще отмечалось сочетание с метастатическим поражением других органов — костей, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, мягких тканей. Так, олигометастатическое поражение внутренних органов отмечено у 26 человек (76,5%) 1-ой группы и 22 человек (84,6%) 2-ой группы. Размеры метастатических очагов составляли от 2,7 см до 7,3 см, среднее количество — 7,5. Анализируя топические характеристики метастазов в печени, мы отметили, что билобарное поражение встречалось наиболее часто (у 33 больных (91,7%) в 1-ой группе и 22 больных (84,7%) во 2-ой группе). Большая часть больных ранее получали терапию, 32 больным (83,4%) основной группы и 17 больным (65,4%) из группы контроля было проведено комплексное лечение по поводу рака молочной железы с включением системной химиотерапии. Таким образом, обе группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам: возраст, начальная стадия, биологический подтип и предшествующее лечение ($p > 0,05$).

Все пациентки на первом этапе лечения получали системную химиотерапию с включением таксанов. Основной схемой была монотерапия доцетакселом в режиме 75–100 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 недели, ее получали 46 больных (76,6%). Двое больных (5,8%) в основной группе и 3 (11,5%) в контрольной группе получали терапию по схеме паклитаксел 175 мг/м² внутривенно капельно + карбоплатин АUC 5–6 внутривенно капельно каждые 3 недели. Девяти пациенткам (15%) проводилась монотерапия паклитакселом. Четырнадцать больных (23,3%) имели гиперэкспрессию HER2/neu в опухоли, в связи с чем получали дополнительно к химиотерапии трастузумаб в режиме 6 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 недели.

Методика ТАХЭ заключалась в следующем: выполнялась пункция, катетеризация по Сельдингеру лучевой либо бедренной артерии. Преимущественно использовались катетеры формы Headhunter 5F при трансрадиальном доступе и катетеры форм C2

Собственные исследования

или Motarjeme (Terumo, Merit Medical) при феморальном доступе. Через проводник ангиографический катетер последовательно вводился в брюшную аорту. Выполнялась аорто-артериография (ангиографический комплекс Philips (Нидерланды) Allura Xper FD20 с пакетом опций OncoSuite (в том числе EmboGuide)), позволяющая уточнить анатомию печеночной артерии, ее индивидуальные особенности, коллатеральное кровоснабжение органа, оценить техническую возможность селективной катетеризации сосудов, питающих опухоль, выявить особенности метастатического очага (точная локализация, распространенность, васкуляризация, состояние портальной вены и наличие артерио-портальных шунтов). Затем селективно катетеризировался чревный ствол и последовательно микрокатетером Masters Parkway HF 2,6F (Asahi Intecc) суперселективно катетеризировались сегментарные (субсегментарные) артерии, кровоснабжающие метастатические очаги. Приготовленная эмульсия липиодола и 5-фторурацила 600 мг/м² дозированно вводилась в микрокатетер до возникновения рефлюкса. Затем после насыщения микросфер химиопрепаратом доксорубин в дозе 30 мг/м² (НераSphere диаметром 300-500µм) через микрокатетер в артерию, кровоснабжающую очаг, вводилась взвесь микрочастиц, насыщенных доксорубицином. В завершение процедуры выполнялась контрольная ангиография от уровня общей печеночной артерии и чревного ствола.

Основными противопоказаниями для включения в исследование были такие критерии, как поражение более 70% паренхимы печени, частичный или полный тромбоз ствола воротной вены, тяжелая сердечно-сосудистая, дыхательная или почечная недостаточность, противопоказания к ангиографии, беременность и низкая ожидаемая продолжительность жизни (менее 3 месяцев). Непосредственный ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями RECIST с помощью МРТ и/или СРКТ. Трехгодичная выживаемость оценивалась по методу Каплан-Мейера.

Полученные результаты

Тридцати четырём пациенткам основной группы было выполнено 46 процедур ТАХЭ. Эмболизации подвергалось максимальное количество метастатических очагов: в обязательном порядке — прогрессирующие на фоне системной терапии очаги, при возможности — все наиболее крупные. Непосредственный ответ на лечение оценивался на основании результатов клинко-рентгенологического и магнитно-резонансного методов обследования согласно критериям RECIST. В основной группе частичная регрессия отмечена в 20,6% случаев (7 больных), стабилизация — в 67,6% случаев (23 больных), прогрессирование наблюдалось в 11,8% случаев (4 больных). Полный ответ не отмечен ни в одном случае. В группе контроля полный ответ также достигнут не был. Частичная регрессия зарегистрирована у 23% больных (6 человек), стабилизация — у 57,7% (15 человек), прогрессирование отмечено у 19,2% больных (5 человек). Также мы оценили непосредственный ответ на лечение со стороны только метастатических очагов в печени. Так, в основной группе больных отмечено следующее: частичный ответ — 15 больных (44,1%), стабилизация — 17 больных (50%), прогрессирование — 2 больных (5,8%). В контрольной группе непосредственный ответ очагов в печени выглядел следующим образом: частичный ответ — 4 больных (15,3%), стабилизация — 17 больных (65,38%) прогрессирование — 5 больных (19,23%). Таким образом, в основной группе удалось достичь контроля над очагами в печени у 94,1% больных против 80,6% больных в группе сравнения, причем отмечено достоверное отличие в достижении

частичного ответа на лечение (44,1% в основной группе против 15,3% в группе сравнения, $p < 0,05$). Достигнутый ответ в печени сохранялся в течение 13,4 месяцев в группе ТАХЭ против 9,3 месяцев в группе больных, получающих только химиотерапию ($p < 0,05$).

Все отмеченные побочные эффекты системной химиотерапии были стандартными, контролируруемыми, купировались согласно стандартам сопроводительной терапии. Постэмболизационный синдром после выполнения ТАХЭ наблюдался в 60,9% случаев (после 28 процедур), купировался на фоне консервативной терапии в течение 2–7 суток, желтуха (паренхиматозная и/или механическая) не отмечалась. Побочные эффекты также были контролируемы, тошнота и рвота I степени тяжести отмечены у 8 больных (23,5%), болевой синдром I–II степени отмечался в течение 2–3 суток после выполнения процедуры у 3 больных (8,8%). Осложнения устранялись назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и антиэметиков. После выполнения процедуры на 1–3 сутки отмечались изменения лабораторных показателей: лейкопения I–II степени (15 случаев — 32,6%), лейкоцитоз от $12,4 \cdot 10^9/л$ до $17,5 \cdot 10^9/л$ (7 случаев — 15,2%), повышение уровня трансаминаз I–II степени (33 случая — 71,7%). Через 10–14 дней после проведения манипуляции лабораторные показатели достигали нормальных значений.

Медиана наблюдения за больными составила 17 месяцев. 3-летняя общая выживаемость была оценена методом Каплана — Мейера и составила для основной группы больных 63,2%, для группы контроля — 43,8% ($p = 0,039$). Таким образом, у больных в группе системной химиотерапии в сочетании с ТАХЭ доксорубицином и 5-фторурацилом достигнуто достоверное улучшение общей выживаемости. Полученные результаты, вероятно, связаны с лучшим объективным ответом на проводимое лечение со стороны очагов в печени за счет выполнения ТАХЭ, что позволило повысить эффективность лечения.

Обсуждение

Применение новейших рентгенэндоваскулярных методов лечения в дополнение к традиционным методам лечения метастатического рака молочной железы представляет несомненный интерес для изучения. Активное внедрение локальных методик воздействия на опухолевые очаги позволит в дальнейшем эффективно уничтожать злокачественные клетки с приобретенной лекарственной устойчивостью, поможет достичь улучшения качества жизни больных и увеличить показатели безрецидивной и общей выживаемости. Все это может быть достигнуто с минимальной токсичностью, которой по результатам многочисленных исследований обладают эндоваскулярные методы терапии [11,12]. Однако стоит отметить, что наилучших результатов методика ТАХЭ позволяет добиться у пациенток с частичным ответом или стабилизацией, достигнутых предшествующим противоопухолевым лечением. Нуждаются в дальнейшем изучении такие параметры, как оптимальные критерии отбора больных для локальных методов лечения, необходимое количество процедур, интервалы между процедурами, наилучшие комбинации цитостатиков для локального введения. Таким образом, методика ТАХЭ безопасна и эффективна, после дальнейшего изучения может быть использована в лечении пациенток с метастатическим поражением печени при РМЖ.

Информация об авторах

Татьяна А. Снежко, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: tatyana_snezhko@mail.ru

Любовь Ю. Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Максим Н. Черняк, врач по рентгеноэндovasкулярной диагностике и лечению, отделение абдоминальной онкологии № 1 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: m.n.chernyak@mail.ru

Юлиана С. Шатова, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей мягких тканей и костей ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: shat5@rambler.ru

Ирина С. Миташок, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: imitashok@mail.ru

DOI: 10.18 027 / 2224-5057-2019-9-1-42-46

For citation: Snezhko T. A., Vladimirova L. Yu., Chernyak M. N., Shatova Yu. S., Mitashok I. S. Hepatic artery in combined treatment of patients with metastatic breast cancer // Malignant Tumours 2019;9(1):42–46 (In Russ.)

HEPATIC ARTERY IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

T. A. Snezhko, L. Yu. Vladimirova, M. N. Chernyak, Yu. S. Shatova, I. S. Mitashok

Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Abstract: Local therapy can complement traditional systemic drug therapy for metastatic breast cancer. The objective of the study was to assess toxicity, immediate results of the treatment and to determine the overall survival rate in patients with breast cancer with metastases to the liver, who underwent transarterial chemoembolization (TACE) of the hepatic artery in combination with traditional chemotherapy with taxanes. Sixty patients were divided into 2 groups: 34 patients received combined treatment (systemic chemotherapy with the following TACE (1–2 procedures) with HepaSphere microspheres, lipiodol, doxorubicin 30 mg/m² and 5-fluorouracil 600 mg/m²), while 26 patients received chemotherapy only. The groups were comparable in terms of their main clinical parameters: age, initial stage, biological subtype, and previous treatment (p>0.05). Median follow-up period was 17 months. The immediate response to the therapy according to the RECIST criteria in the chemotherapy+TACE group was the following: partial response — 7 (20.6%), stabilization — 23 (67.6%), disease progression — 4 (11.8%). Adverse effects of TACE were manageable. Kaplan-Meier 3-year-survival rate was 63.2% in the chemotherapy+TACE group versus 43.8% in the control group (p=0.039). Thus, TACE method can be included to the treatment protocol for the patients with metastatic breast cancer with partial response to chemotherapy or stabilization of the disease progression after chemotherapy for consolidation of the result.

Key words: breast cancer, metastases to the liver, hepatic artery chemoembolization

Information about the authors

Tatyana A. Snezhko, MD, PhD, oncologist in the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: tatyana_snezhko@mail.ru

Lyubov Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Head of the Division of Cancer Drug Therapy, Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Maxim N. Chernyak, specialist in interventional radiology in the Department of Abdominal Oncology No. 1 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: m.n.chernyak@mail.ru

Yuliana S. Shatova, MD, PhD, DSc, leading research associate in the Department of Soft Tissue and Bones Cancer of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: shat5@rambler.ru

Irina S. Mitashok, head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 of the Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: imitashok@mail.ru

Литература / References

1. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Матишов Д. Г. Фундаментальные исследования. 2013. № 7–3. С. 504–510.
2. Аутогемохимиотерапия в паллиативном лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением печени. Сидоренко Ю. С., Холодный М. Д., Владимирова Л. Ю., Николаева Н. В., Капуза Е. А., Абрамова Н. А. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2004. № 2. С. 48b-48.
3. Комбинация карбоплатина с паклитакселом в лечении больных метастатическим раком молочной железы. Владимирова Л. Ю., Саманева Н. Ю., Льянова А. А., Мягкова В. С., Абрамова Н. А., Попова И. Л. и др. // Евразийский онкологический журнал. 2014. № 3 (3). С. 252–253.
4. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии». Божок А. А., Топузов Э. Э., Зикиряходжаев А. Д., Сухотько А. С., Хайленко В. А., Шатова Ю. С., Климов Н. А., Палтуев Р. М. // Опухоли репродуктивной системы. 2016. Т. 12. № 4. С.17–24.
5. Abbott D. E., Brouquet A., Mittendorf E. A. et al. Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012, Volume 151, Number 5, p. 710–716
6. Elias D., Lasser P., Spielmann M. et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1991; 172 (6): 461–464.
7. Kostov D. V., Kobakov G. L., Yankov D. V. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. *J. Breast. Cancer.* 2013; 16 (2): p. 184–192.
8. Liapi E, Georgiades CC, Hong K, et al. Transcatheter arterial chemoembolization: current technique and future promise. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007; 10 (1):2–11
9. Giroux M-F., Baum R. A, Soulen M. C. Chemoembolization of liver metastasis from breast carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* Volume 15, Issue 3, March 2004. p. 289–291.
10. Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии: научно-практическое издание. Под ред. А. М. Гранова, М. И. Давыдова. СПб: Фолиант; 2007; 342 с.
11. Sung W. Cho et al. Transcatheter arterial chemoembolization is a feasible palliative locoregional therapy for breast cancer liver metastases. *International Journal of Surgical Oncology*, Volume 2010, Article ID 251 621, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/251621>
12. Wang M., Zhang J., Ji S., Shao G. et al. Transarterial chemoembolisation for breast cancer with liver metastasis: A systematic review. *Breast.* 2017 Dec; 36:25–30. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.001