

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫМИ МЕТОДАМИ

Горбатов А. В., Латкин О. Е., Прохорихин А. А., Зубарев Д. Д., Чернявский М. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Горбатов Артем Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: a.gorbatyh@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.07.2022
и принята к печати 23.09.2022.

Резюме

Мультидисциплинарное развитие медицины в последние десятилетия привело к улучшению понимания молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний. Представление о злокачественных новообразованиях как о гетерогенных объектах, имеющих в своем составе клетки с разным генетическим фоном, позволило объяснить селективную эффективность одного типа лечения к определенной части клеток опухоли у пациента. Как следствие, были разработаны многочисленные таргетные методы, которые в настоящее время являются краеугольным камнем в лечении различных злокачественных новообразований, отдельно или в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, хирургией и интервенционной радиологией.

Интервенционная онкология находится на стыке диагностики и лечения. Ее методы — минимально инвазивны, адаптированы к характеристикам пациента. В настоящее время активно разрабатываются персонализированные процедуры, способные выявлять раковые клетки, избирательно достигать и лечить их, а также оценивать доставку и поглощение лекарств, чтобы вносить коррективы в проводимое лечение на основе полученных данных о процедурах и в итоге прогнозировать ответ. Здесь мы рассмотрим интервенционные онкологические процедуры и инновационные методы, которые находятся в стадии разработки, такие как трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ), масляная трансартериальная химиоэмболизация (сТАСЕ), катетерная внутриартериальная доставка наночастиц, и др. Таким образом, интервенционная онкология обладает уникальными возможностями для избирательного воздействия на опухолевые поражения не только в диагностических целях, но и для широкого спектра минимально инвазивных чрескожных методов лечения.

Ключевые слова: внутриартериальная доставка наночастиц, интервенционная онкология, масляная трансартериальная химиоэмболизация, селективная лучевая терапия, трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер.

Для цитирования: Горбатов А.В., Латкин О.Е., Прохорихин А.А., Зубарев Д.Д., Чернявский М.А. Современный взгляд на лечение онкологических заболеваний эндоваскулярными методами. Трансляционная медицина. 2022;9(4):33-40. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40

MODERN VIEW ON THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES BY ENDOVASCULAR METHODS

Artem V. Gorbatykh, Oleg E. Latkin, Aleksei A. Prokhorikhin,
Dmitrii D. Zubarev, Mikhail A. Chernyavsky

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Artem V. Gorbatykh,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: a.gorbatykh@mail.ru

Received 30 July 2022; accepted
23 September 2022.

Abstract

In recent decades, the multidisciplinary development of medicine has led to an improved understanding of the molecular mechanisms of the development of oncological diseases. The idea of malignant neoplasms as heterogeneous objects containing cells with different genetic backgrounds made it possible to explain the selective effectiveness of one type of treatment for a certain part of the tumor cells in a patient. Numerous targeted therapies have formed the cornerstone in the treatment of various malignancies, alone or in combination with other treatments such as chemotherapy, radiation therapy, surgery and interventional radiology.

Interventional oncology covers both diagnostics and treatment. Its methods are minimally invasive and highly specific to the patient. Currently, personalized procedures are actively developed and allow to detect cancer cells, selectively contact and treat them. Another important problem is to evaluate drug delivery and uptake in order to make adjustments to the treatment based on the received data from the procedures and, ultimately, to predict the response. Here we will consider such interventional oncological procedures and innovative methods that are under development as transarterial chemoembolization (TACE), oily transarterial chemoembolization (cTACE), catheter intra-arterial delivery of nanoparticles etc. Thus, interventional oncology has unique opportunities for selective impact on tumor lesions not only for diagnostic purposes, but also for a wide range of minimally invasive percutaneous treatments.

Key words: interventional oncology, intra-arterial delivery of nanoparticles, selective internal radiation therapy, transarterial chemoembolization, transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres, transarterial oily chemoembolization.

For citation: Gorbatykh AV, Latkin OE, Prokhorikhin AA, Zubarev DD, Chernyavskiy MA. Modern view on the treatment of oncological diseases by endovascular methods. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(4):33-40. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40

Список сокращений: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ФТА — фототермическая абляция, BCLC — Барселонская классификация рака печени, DEB-TACE — трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер, HIFU — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, IRE — необратимая электропорация, SIRT — селективная внутренняя лучевая терапия, TACE — трансартериальная химиоэмболизация.

Введение

За последние десятилетия, благодаря мультидисциплинарному развитию медицины, улучшилось наше понимание различных заболеваний на молекулярном уровне, в частности в области онкологии [1]. Например, мы узнали, что злокачественные новообразования представляют собой гетерогенные объекты, содержащие клетки с различным генетическим и эпигенетическим ланд-

шафтом [2], и что первичные опухоли и связанные с ними отдаленные метастазы также могут резко различаться с молекулярной точки зрения. Таким образом, один тип лечения может быть эффективным только у части пациентов с одним и тем же заболеванием или может быть направлен только на определенную часть раковых клеток у одного и того же больного [3]. Как следствие, были разработаны многочисленные таргетные методы, которые в настоящее время являются краеугольным камнем в лечении различных злокачественных новообразований, отдельно или в сочетании с другими видами лечения, такими как химиотерапия, лучевая терапия, хирургия и интервенционная радиология [4, 5].

Интервенционная онкология — быстро развивающаяся область интервенционной радиологии. Эта дисциплина позволяет одновременно проводить диагностику, терапию и мониторинг эффективности лечения в режиме реального времени [5]. Благодаря использованию самых передовых технологий, обеспечивающих лучшую визуализацию, интервенционная онкология играет все более важную роль в лечении онкологических больных. В этом обзоре мы рассмотрим различные методики, применяемые в интервенционной онкологии, а также будущие направления в этой области.

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE)

Трансартериальная химиоэмболизация (TACE) является одним из первых методов, который использовался в области интервенционной радиологии, сочетая диагностику опухолей печени с одновременным лечением опухоли и оценкой динамики заболевания в режиме реального времени [6, 7]. С момента первых разработок TACE широко используется при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и в настоящее время является стандартом лечения пациентов с нерезектабельным заболеванием на промежуточной стадии в соответствии с Барселонской классификацией рака печени (BCLC) [10, 11]. Более того, TACE все чаще выполняется у пациентов с метастатическим поражением печени [12].

Суть TACE заключается в том, что в артерию, питающую опухоль, вводят химиопрепарат с эмболизирующим агентом, это позволяет достичь высокой концентрации лекарственного вещества, которая не может быть достигнута при системной доставке, таким образом максимизируя концентрацию в опухолевом образовании при минимизации системной токсичности [13].

Масляная трансартериальная химиоэмболизация (сTACE)

Во время этой методики вводят эмульсию, состоящую из противоракового агента (например, доксорубина, наиболее часто используемого цитотоксического агента), смешанного с липидом (Guerbet, Париж, Франция), химическим веществом на основе макового масла [14]. Помимо этой способности переносчика лекарств, липидол сочетает в себе другие уникальные свойства. Он рентгеноконтрастен и, таким образом, позволяет точно контролировать доставку эмульсии во время скопии. Более того, липидол обладает уникальной способностью избирательно поглощаться и долго задерживаться при ГЦК и других гиперартериализированных опухолях печени [7, 9]. Таким образом, помимо его роли в эмболизации, липидол можно вводить отдельно в печеночную артерию в качестве агента, для поиска опухоли.

Была проведена обширная работа по изучению важнейших параметров опухоли, таких как аномальная сосудистая сеть опухоли, размер, плотность, расстояние от раковых клеток, повышенная проницаемость сосудов и задержка макромолекул опухолью и внеклеточный матрикс [15]. Ранние работы показали, что эмульсии вода-в-масле обладают более высоким эмболическим эффектом и свойствами переносчика лекарственного средства с более длительным временем высвобождения лекарственного средства, в отличие от эмульсии масло-в-воде [16]. В недавнем доклиническом исследовании сравнивали использование классической эмульсии (соотношение масла/воды: 1/1 и эмульсии с более высоким соотношением масла/воды: 3/1). Последний показал более высокие результаты накопления в опухолях по сравнению с прилежащей здоровой печенью, более высокие внутриопухолевые и более низкие системные концентрации доксорубина [17]. Во время приготовления эмульсии непрерывные и инкрементальные инъекции доксорубина в липидол приводили к почти 100 % образованию эмульсии типа вода-в-масле и имели повышенную стабильность по сравнению с болюсными инъекциями [18].

Трансартериальная химиоэмболизация с применением насыщенных сфер (DEB-TACE)

Сферы с лекарственным покрытием также могут использоваться для DEB-TACE. При DEB-TACE сферы насыщают противоопухолевым препаратом, они суспендируются в йодсодержащей растворимой контрастной среде и вводятся в опухолевые ткани-мишени. DEB-TACE позволяет точно доставлять лекарство к опухоли с пониженной системной

токсичностью. После захвата внутриопухолевыми сосудами, а также сосудами, питающими опухоль, на периферии опухоли противораковый агент элюируется в окружающие ткани [19]. Таким образом, регионарная противораковая эффективность достигается за счет синергетического сочетания целевого отложения гранул в опухолевой ткани с достижением высокой концентрации лекарственного средства вместе с эмболическим эффектом самих гранул. Действительно, эмболизация не только предотвращает быстрое вымывание лекарств, но и является основным триггером гибели раковых клеток [20]. В более новых платформах DEB используется меньший размер микрочастиц, поскольку испытания *in vitro* и доклинические модели продемонстрировали механические преимущества по сравнению с частицами большего размера. Хотя проникновение лекарственного средства, по-видимому, относительно не зависит от размера микрочастиц, более мелкие гранулы проникают глубже в ткани-мишени, обеспечивая лучшее пространственное разрешение и плотность по сравнению с более крупными гранулами, потенциально обеспечивая лучшее покрытие опухоли лекарственным средством [21].

Катетерная внутриартериальная доставка наночастиц

В терапии онкологических заболеваний наноплатформы имеют двойное преимущество: они являются специфическими зондами для визуализации опухолевого поражения и в то же время носителями лекарств. Преимущество этой стратегии заключается в доставке высоких доз наночастиц локально, потенциально преодолевая проблемы, связанные с биораспределением и поглощением опухолью. В модели рака печени у кроликов полые наночастицы золота [(64) Cu-меченый PEG-NAuNS] смешивали с липидодом и внутриартериально доставляли в печеночную артерию [22]. Другие тераностические наноплатформы, такие как наночастицы гидроксипатита (используемые в качестве вектора для генной терапии), доксорубин, загруженный в наночастицы суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) [23, 24], или пористые магнитные нанокластеры (Dox-pMNC) [25], смешанные с липидодом, успешно использовались для внутриартериального лечения рака печени. Альтернативной стратегией является использование наночастиц SPIO, нагруженных доксорубином, которые дополнительно соединяются вместе с поливиниловым спиртом для формирования композита для TACE [26]. В совокупности эти многообещающие результаты подчеркивают потенциал наноплатформ для преодо-

ления проблем системного введения и достижения значимых результатов в локорегионарной доставке после их применения в клинике.

Селективная внутренняя лучевая терапия (SIRT)

Селективная внутренняя лучевая терапия (SIRT), также называемая радиоэмболизацией, в основном используется для лечения ГЦК. Пациенты с промежуточной стадией заболевания (BCLC B), которые не подходят для TACE или прогрессируют после TACE, имеют большие опухоли и макроваскулярную инвазию в воротную вену, считаются хорошими кандидатами для данной процедуры [27]. Кроме того, использование SIRT особенно интересно для больных с ГЦК, которые являются кандидатами на хирургическое вмешательство, в частности, у пациентов с планируемой расширенной резекцией печени или для тех, кто внесен в список для трансплантации [28]. SIRT обладает способностью не только лечить опухоль-мишень, но и увеличивать объем необработанной печени. Более того, можно вводить абляционные дозы облучения, достигая лучевой сегментэктомии, гепатэктомии или лобэктомии [29]. Кроме того, у пациентов с ограниченным поражением печени, которые не являются кандидатами на операцию или термическую абляцию, SIRT может быть альтернативной терапией с использованием абляционных доз облучения. Кроме того, SIRT все чаще назначают пациентам с нерезектабельной холангиокарциномой и вторичным раком печени с многообещающими результатами [30].

Радиоэмболизация основана на введении радиоактивных соединений, таких как липиодол, меченый ¹³¹йодом, или микросферы, содержащие иттрий-90 (⁹⁰Y), причем последний является более широко используемым изотопом для лечения рака печени. ⁹⁰Y представляет собой чистый β -излучатель с незначительным проникновением в ткани (в среднем 2,5 мм), поэтому пациента не нужно изолировать для радиозащиты, и его можно выписать в тот же день после процедуры. В течение 2 недель после лечения большая часть излучения (> 95 %) проникает в ткани-мишени [31]. В отличие от TACE, основной противораковый эффект осуществляется за счет самого облучения. В настоящее время доступны два типа микросфер для ⁹⁰Y-радиоэмболизации, изготовленные из стекла (TheraSphere, Biocomposables UK Ltd., Farnham, United Kingdom) и полимера (SIR-Spheres; Sirtex Medical Ltd, Австралия). Несмотря на разные физико-механические свойства и свойства активности, обе системы показали одинаковую эффективность в клинических испытаниях [32].

Необратимая электропорация (IRE)

Необратимая электропорация (IRE) использует электрические импульсы для создания наноразмерных дефектов в клеточной мембране. Эти микроотверстия создают гомеостатический дисбаланс и последующую гибель клеток. Ранние данные показали, что эта абляционная техника способна сохранять важные структуры, такие как желчные протоки, нервы и сосуды. Более того, IRE вселил надежду на достижение большей местной эффективности вблизи крупных сосудов по сравнению с другими методами абляции (РЧА, MBA) [33]. Многие виды рака, такие как рак печени, легких, поджелудочной железы, простаты и почек, лечили с помощью IRE. Кроме того, IRE кажется особенно многообещающим в условиях комбинированной терапии с химиотерапией или платформами на основе нанотехнологий. Действительно, нанодефекты клеточной мембраны, вызванные электропорацией, не только приводят к нарушению гомеостаза, но также могут использоваться в качестве каналов для максимального поглощения клетками противоопухолевых препаратов. В ортотопической мышинной модели рака поджелудочной железы у животных, получавших комбинацию IRE и системного гемцитабина, наблюдалась значительно более высокая концентрация препарата в поджелудочной железе по сравнению с животными, получавшими только системный гемцитабин [34]. В крысиной модели гепатомы N1S1 животные получали системную инъекцию наночастиц SPIO, нагруженных доксорубицином (DOX-SPIO), с последующей электропорацией опухолевых поражений печени. Повышенное поглощение опухолью тераностических наночастиц было продемонстрировано с помощью MPT (SPIO вызывает заметное снижение интенсивности T2-взвешенного сигнала тканей, в которых он накапливается) и гистологии. Точно так же электропорация увеличивала поглощение опухолью наночастиц оксида железа в доклинической модели рака поджелудочной железы [35].

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU)

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) — еще одна доступная абляционная технология, в которой используется экстракорпоральный источник сфокусированной ультразвуковой энергии и создается коагуляционный некроз в фокальной области без повреждения нормальных окружающих тканей [36]. HIFU показал многообещающие результаты в нескольких испытаниях на различных органах, таких как печень, почки

и мозг. При заболеваниях печени HIFU используется для лечения нерезектабельной ГЦК на поздних стадиях или метастазов в печени. Было доказано, что HIFU на поражениях ГЦК безопасен и эффективно улучшает качество жизни вместе с удовлетворительным ответом опухоли [37]. Ретроспективный анализ, сравнивающий TACE с TACE + HIFU, показал лучшие показатели ответа опухоли и медиану выживаемости в группе комбинированного лечения. С помощью HIFU удалось добиться снижения показателей выбывания из списков ожидания на трансплантацию печени, что обеспечило эффективный локальный контроль над опухолью. Подобно, например, электропорации, HIFU можно использовать в комбинированном лечении, например, для увеличения внутриопухолевой доставки лекарственного средства. Интересная комбинированная стратегия была описана в доклинической модели с использованием термочувствительных липосом (TSL), нагретых неинвазивным HIFU, что привело к увеличению проницаемости TSL, локальной доставке доксорубицина и, в свою очередь, к улучшению реакции опухоли [38].

Фототермическая абляция (ФТА)

Фототермическая (ФТА) абляция — процедура, при которой источник света фокусируется на опухоли, а поглощенная энергия преобразуется в тепло. Этот процесс может быть оптимизирован за счет доставки/отложения в опухоли плазменных фототермических сенсibilизаторов, таких как наночастицы золота [39]. И сенсibilизаторы, и световод должны достигать опухоли. Проникновение светового излучения в ткани ограничено, но эффект можно усилить за счет пункции области опухоли и установки световода в непосредственной близости к опухоли. Большинство исследований, связанных с ФТА, по-прежнему основаны на экспериментах *in vitro* или на животных моделях. Например, описан метод фототермической терапии метастазов колоректального рака в печень с помощью золотых наностержней под ИК-контролем. В этом исследовании были разработаны оптические/магнитно-резонансные и рентгеноконтрастные наночастицы, состоящие из золота. После системного введения наночастицы преимущественно осаждались в опухолях из-за повышенного эффекта проникновения и удерживания, но доставляемая доза оставалась низкой [39]. После доставки наночастиц была проведена абляция ФТА под визуальным контролем, а патологоанатомический анализ печени установил термическое повреждение, которое в основном ограничивалось опухолью, при этом окружающие ткани не затрагивались. В другом исследовании ис-

пользовались наночастицы золота (HAuNS), загруженные паклитаксолом, которые были доставлены непосредственно в печеночную артерию с последующим лазерным облучением (чрескожная фототермическая терапия) опухолей, что позволило добиться усиленного противоракового эффекта. Эффективность лечения была обусловлена высокой локорегионарной доставкой паклитаксела в результате наноэмболизации и фототермическим эффектом, опосредованным самими наночастицами, что приводило не только к внутриопухолевому нагреву, но и к высвобождению цитотоксического препарата. Важным вопросом остается, как добиться специфического и значительного накопления наночастиц в опухолях по сравнению с соседними тканями. Это было рассмотрено в другом исследовании, в котором изучалось влияние последовательного внутриартериального введения агента, разрушающего сосуды, под названием комбретастатин А-4 фосфат натрия (СА4Р), с последующей инъекцией полых золотых наносфер, покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ), содержащих доксорубин (HAuNS) в смеси с липидолом. Было установлено, что предварительная обработка СА4Р индуцировала эффект захвата PEG-HAuNS при ГЦР, который впоследствии использовался для ФТА, тем временем запуская доставку доксорубина в опухоль [40]. Потенциал систем доставки на основе нанотехнологий в ФТА является многообещающим, учитывая наличие множества доступных платформ [39]. Однако внедрение этого подхода в клинику потребует дальнейших исследований для преодоления таких ограничений, как биосовместимость, специфическое отложение в ткани-мишени, эффективность нагревания и стоимость самой процедуры.

Перспективы

Интервенционная онкология обладает уникальными возможностями для избирательного воздействия на опухолевые поражения не только в диагностических целях, но и для широкого спектра минимально инвазивных чрескожных методов лечения, таких как термическая абляция, которые все чаще используются для лечения ГЦК и других солидных злокачественных новообразований. Термическая абляция все чаще используется в различных клинических сценариях, где ее можно комбинировать с другими методами лечения, чтобы максимизировать эффективность при одновременном снижении токсичности. Действительно, абляционные технологии обладают способностью точно воздействовать на опухолевые клетки *in situ*, изменяя микроокружение опухоли, проницаемость

клеток и васкуляризацию тканей, а также оптимизировать доставку лекарств и поглощение тканями-мишенями. Таким образом, абляции можно использовать в неoadъювантном или адъювантном режимах, чтобы максимизировать противораковую эффективность системной или местной химиотерапии, иммунотерапии и/или нанотерапии [37].

Выбор методики ТАСЕ позволяет лучше идентифицировать опухолевые поражения и сверхселективно достигать их. Появление 3D-визуализации в ангиосистеме будет развиваться дальше с новыми инструментами. Тем не менее, ТАСЕ несет ответственность за каскад вредных эффектов, таких как активация проангиогенных факторов в ответ на гипоксический стресс, что приводит к плохим результатам [38].

Использование наночастиц предлагает множество возможностей в условиях ТАСЕ, где суперселективное введение высоких доз лекарств позволяет преодолеть проблемы, с которыми сталкивается системная терапия.

Аналогично ТАСЕ предпринимаются усилия для максимально эффективного таргетного лечения опухоли во время SIRT. Селективность позволяет вводить в опухоль большие дозы радиации, не затрагивая паренхиму печени. Для получения противоопухолевого эффекта необходимо достижение определенного порога дозы, который определяется при персонализированных дозиметрических измерениях.

Многие платформы для терапии рака находятся в стадии разработки и включают системы на основе оксидов железа и марганца, кремнезема и наночастиц золота. Наночастицы оксида железа и оксида марганца можно комбинировать с различными цитотоксическими агентами, моноклональными антителами или миРНК [39]. Наночастицы золота также могут служить платформой для создания многофункциональных нанозондов, повышающих чувствительность опухолевых тканей к лучевой или фототермической терапии. Углеродные нанотрубки можно использовать для доставки различных терапевтических агентов или проведения генной терапии.

В заключение, находясь на перекрестке диагностики и лечения, интервенционная онкология имеет уникальные возможности для того, чтобы играть растущую роль в персональном лечении онкологических больных. Многие тераностические системы в настоящее время находятся в стадии разработки и помогут интервенционным онкологам проводить еще более точные минимально инвазивные эндоваскулярные и чрескожные процедуры под рентгеноскопическим контролем,

адаптированные к индивидуальным особенностям пациента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
2. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(2):81–94. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.166.
3. Easwaran H, Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. *Mol Cell*. 2014; 54(5):716–727. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.05.015.
4. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature*. 2004; 432(7015):294–297. DOI: 10.1038/nature03095.
5. Adam A, Kenny LM. Interventional oncology in multidisciplinary cancer treatment in the 21(st) century. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(2):105–113. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.211.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
7. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 68(2):723–750. DOI: 10.1002/hep.29913.
8. Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology*. 2013; 266(2):407–430. DOI: 10.1148/radiol.12112544.
9. Duran R, Chapiro J, Scherthaner RE, et al. Systematic review of catheter-based intra-arterial therapies in hepatocellular carcinoma: state of the art and future directions. *Br J Radiol*. 2015; 88(1052):20140564. DOI: 10.1259/bjr.20140564.
10. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016; 64(1):106–116. DOI: 10.1002/hep.28453.
11. Trédan O, Galmarini CM, Patel K, et al. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(19):1441–1454. DOI: 10.1093/jnci/djm135.
12. Idée JM, Guiu B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88(3):530–549. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.003.
13. Deschamps F, Farouil G, Gonzalez W, et al. Stabilization Improves Theranostic Properties of Lipiodol®-Based Emulsion During Liver Trans-arterial Chemo-embolization in a VX2 Rabbit Model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017; 40(6):907–913. DOI: 10.1007/s00270-017-1616-2.
14. Deschamps F, Harris KR, Moine L, et al. Pickering-Emulsion for Liver Trans-Arterial Chemo-Embolization with Oxaliplatin. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018; 41(5):781–788. DOI: 10.1007/s00270-018-1899-y.
15. Fuchs K, Duran R, Denys A, et al. Drug-eluting embolic microspheres for local drug delivery — State of the art. *J Control Release*. 2017; 262:127–138. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.016.
16. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol*. 2016; 34(17):2046–2053. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0821.
17. Caine M, Zhang X, Hill M, et al. Comparison of microsphere penetration with LC Bead LUMI™ versus other commercial microspheres. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018; 78:46–55. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.10.034.
18. Tian M, Lu W, Zhang R, et al. Tumor uptake of hollow gold nanospheres after intravenous and intra-arterial injection: PET/CT study in a rabbit VX2 liver cancer model. *Mol Imaging Biol*. 2013; 15(5):614–624. DOI: 10.1007/s11307-013-0635-x.
19. Lee IJ, Ahn CH, Cha EJ, et al. Improved drug targeting to liver tumors after intra-arterial delivery using superparamagnetic iron oxide and iodized oil: preclinical study in a rabbit model. *Invest Radiol*. 2013; 48(12):826–833. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31829c13ef.
20. Mouli SK, Tyler P, McDevitt JL, et al. Image-guided local delivery strategies enhance therapeutic nanoparticle uptake in solid tumors. *ACS Nano*. 2013; 7(9):7724–7733. DOI: 10.1021/nn4023119.
21. Jeon MJ, Gordon AC, Larson AC, et al. Transcatheter intra-arterial infusion of doxorubicin loaded porous magnetic nano-clusters with iodinated oil for the treatment of liver cancer. *Biomaterials*. 2016; 88:25–33. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.021.
22. Liang Q, Wang YX, Ding JS, et al. Intra-arterial delivery of superparamagnetic iron-oxide nanoshell and polyvinyl alcohol based chemoembolization system for the treatment of liver tumor. *Discov Med*. 2017; 23(124):27–39.
23. Duran R, Mirpour S, Pekurovsky V, et al. Preclinical Benefit of Hypoxia-Activated Intra-arterial Therapy with Evofosfamide in Liver Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(2):536–548. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0725.

24. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 151(6):1155–1163.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029.
25. Theysohn JM, Ertle J, Müller S, et al. Hepatic volume changes after lobar selective internal radiation therapy (SIRT) of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol*. 2014; 69(2):172–178. DOI: 10.1016/j.crad.2013.09.009.
26. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):172–85. DOI: 10.1159/000443167.
27. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JJ. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56(2):464–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.07.012.
28. Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A, et al. Resin Versus Glass Microspheres for 90Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry. *J Nucl Med*. 2017; 58(8):1334–1340. DOI: 10.2967/jnumed.116.184713.
29. Wagstaff PG, Buijs M, van den Bos W, et al. Irreversible electroporation: state of the art. *Onco Targets Ther*. 2016; 9:2437–2446. DOI: 10.2147/OTT.S88086.
30. Bhutiani N, Agle S, Li Y, et al. Irreversible electroporation enhances delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2016; 114(2):181–186. DOI: 10.1002/jso.24288.
31. Srimathveeravalli G, Abdel-Atti D, Pérez-Medina C, et al. Reversible Electroporation-Mediated Liposomal Doxorubicin Delivery to Tumors Can Be Monitored With 89Zr-Labeled Reporter Nanoparticles. *Mol Imaging*. 2018; 17:1536012117749726. DOI: 10.1177/1536012117749726.
32. Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles. *Radiology*. 2011; 259(1):39–56. DOI: 10.1148/radiol.11100155.
33. Cheung TT, Fan ST, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: an effective bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(20):3083–3089. DOI: 10.3748/wjg.v19.i20.3083.
34. de Smet M, Heijman E, Langereis S, et al. Magnetic resonance imaging of high intensity focused ultrasound mediated drug delivery from temperature-sensitive liposomes: an in vivo proof-of-concept study. *J Control Release*. 2011; 150(1):102–110. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.10.036.
35. Parchur AK, Sharma G, Jagtap JM, et al. Vascular Interventional Radiology-Guided Photothermal Therapy of Colorectal Cancer Liver Metastasis with Theranostic Gold Nanorods. *ACS Nano*. 2018; 12(7):6597–6611. DOI: 10.1021/acsnano.8b01424.
36. Li J, Zhou M, Liu F, et al. Hepatocellular Carcinoma: Intra-arterial Delivery of Doxorubicin-loaded Hollow Gold Nanospheres for Photothermal Ablation-Chemoembolization Therapy in Rats. *Radiology*. 2016; 281(2):427–435. DOI: 10.1148/radiol.2016152510.
37. Duran R, Namur J, Pascale F, et al. Vandetanib-eluting Radiopaque Beads: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy in a Rabbit Model of Liver Cancer. *Radiology*. 2019; 293(3):695–703. DOI: 10.1148/radiol.2019190305.
38. Bize P, Duran R, Fuchs K, et al. Antitumoral Effect of Sunitinib-eluting Beads in the Rabbit VX2 Tumor Model. *Radiology*. 2016; 280(2):425–435. DOI: 10.1148/radiol.2016150361.
39. Ahmed N, Fessi H, Elaissari A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discov Today*. 2012; 17(17-18):928–934. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.03.010.

Информация об авторах:

Горбатов Артем Викторович, к.м.н., заведующий НИЛ интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Латкин Олег Евгеньевич, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Прохорихин Алексей Андреевич, к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии, главный научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Artem V. Gorbatykh, MD, PhD, head of Interventional Surgery Research Laboratory, interventional cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Oleg E. Latkin, resident of Cardiovascular surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksei A. Prokhorikhin, MD, PhD, interventional cardiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitrii D. Zubarev, MD, PhD, head of interventional cardiology department, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail A. Chernyavsky, MD, head of Research Department for Vascular and Interventional Surgery, cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre.