

© Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.А. Алентьев, А.А. Кочаткова, А.В. Слободяник, 2011

УДК 616.35-006.6-033.2:616.36]-089

Б.М. КОТИВ, І.І. ДЗІДЗАВА, С.О. АЛЕНТЬЄВ, А.А. КОЧАТКОВА, А.В. СЛОБОДЯНИК
Військово-медична академія імені С.М. Кірова Міністерства оборони Російської Федерації, кафедра госпітальної хірургії, Санкт-Петербург, Російська Федерація

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ В ПЕЧІНКУ

Проведено аналіз результатів комбінованого лікування метастатичного колоректального раку з ізольованим ураженням печінки у 88 пацієнтів. Хворим з резектабельними метастазами (n=28) у печінку до операції проводили масляні хіміоемболізації печінкової артерії (1-3 курси) і воротної печінкової вени з використанням Eloxatin, згодом їм здійснювали резекцію печінки в різному об'ємі з наступною ад'ювантною ділянковою хіміотерапією (3-6 курсів масляної хіміоемболізації або хіміоінфузії в печінкову артерію Eloxatin) в комбінації з Xeloda перорально. Медіана виживання в цій групі пацієнтів склала 46,4 місяців. У хворих з нерезектабельними метастазами в печінку використовували ділянкову хіміотерапію. Використання наведеної вище схеми дозволило здійснити радикальну резекцію печінки у 12% пацієнтів з частковою відповіддю. Медіана виживання на тлі ділянкової хіміотерапії із застосуванням Eloxatin і Xeloda склала 24,9 місяців. У цій групі пацієнтів повна відповідь досягнута у 6,7% випадках, часткова відповідь отримана у 53,3%, стабілізація спостерігалася у 36,7% випадків, у 2 пацієнтів відмітили прогресування хвороби. Комбіноване лікування колоректальних метастазів у печінку, що складається з резекції печінки в комбінації з доопераційною і ад'ювантною ділянковою хіміотерапією, дозволило досягти збільшення терміну виживання.

Ключові слова: метастатичний колоректальний рак, резекція печінки, ділянкова хіміотерапія, хіміоемболізація

Б.Н. КОТИВ, И.И. ДЗИДЗАВА, С.А. АЛЕНТЬЕВ, А.А. КОЧАТКОВА, А.В. СЛОБОДЯНИК

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

Проведен анализ результатов комбинированного лечения метастатического колоректального рака с изолированным поражением печени у 88 пациентов. Пациентам с резектабельными метастазами (n=28) печени до операции проводили масляную химиоэмболизацию собственной печеночной артерии (1-3 курса) и воротной вены с использованием Eloxatin, впоследствии им осуществляли резекцию печени в различном объеме с последующей вспомогательной региональной химиотерапией (3-6 курсов масляной химиоэмболизации или химиоинфузии в собственную печеночную артерию Eloxatin) в комбинации с Xeloda перорально. Медиана выживания в настоящей группе пациентов составила 46,4 месяцев. У больных с нерезектабельными метастазами в печень использовали региональную химиотерапию. Использование вышеприведенной схемы позволило осуществить радикальную резекцию печени у 12% пациентов с частичным ответом. Медиана выживания на фоне региональной химиотерапии с применением Eloxatin и Xeloda составил 24,9 месяцев. В этой группе пациентов полный ответ был достигнут в 6,7% случаях, частичный ответ был получен у 53,3%, стабилизация наблюдалась в 36,7%, у 2 пациентов отметили прогрессирование болезни. Комбинированное лечение колоректальных метастазов в печень, состоящее из резекции печени в комбинации с дооперационной и ад'ювантной региональной химиотерапией, позволило достичь увеличения срока выживания.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, резекция печени, региональная химиотерапия, химиоэмболизация

Вступлення. Колоректальний рак відноситься к числу найбільш широко розповсюджених форм злоякісних пухолей людини і в розвинутих країнах займає друге місце серед причин смерті у онкологічних хворих [1]. Синхронні і метакронні метастази в печінку виникають у 50% пацієнтів. При цьому ізольоване ураження печінки стає причиною смерті у 30% хворих [1, 2]. Хірургічний метод є визначальним в лікуванні метастатичного раку товстої кишки з ізольованим ураженням печінки. Однак к моменту діагностики резекція печінки можлива тільки у 10% пацієнтів. Крім того, у 80%

пацієнтів, перенеслих резекцію, в віддаленому періоді спостерігається прогресування метастатичного ураження печінки [1, 2, 3].

На нинішній момент результати ізольованого хірургічного лікування метастазів колоректального раку в печінку добре вивчені. Благодяря застосуванню сучасних методів діагностики і оперативного лікування вдається досягти п'ятирічної виживаності в 30-40% [1, 2, 3]. Однак подальше покращення результатів лікування даної групи хворих може бути пов'язано з використанням комбінованих методів лікування. В якості етапу комбінованого

терапии некоторыми авторами используется адьювантная и неадьювантная химиотерапия [2, 4, 5]. При этом перспективным является регионарное введение современных цитостатиков – селективная артериальная химиоинфузия в печеночную артерию и масляная химиоэмболизация печеночной артерии [4, 5, 6, 7, 8].

Цель исследования. Изучить ближайшие и отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с метастазами в печень.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов с изолированными метастазами колоректального рака в печень. Возраст больных колебался от 36 до 75 лет, объем опухоли от 25%

до 75% ткани печени. Распределение больных по объему поражения печени по классификации L. Gennari et al., (1984) представлено в табл. 1. У 74 больных метастатическое поражение печени было выявлено через 2-18 мес. после удаления первичной опухоли толстой кишки. У 14 пациентов определялись синхронные метастазы в печень.

У 28 больных в результате обследования опухолевое поражение печени признано первично резектабельным. Всего было выполнено 34 резекции печени различного объема. Виды оперативных вмешательств представлены в табл. 2. У 60 пациентов с множественными билобарными метастазами печени опухоль была нерезектабельной.

Таблица 1

Распределение больных с метастатическим поражением печени по классификации L. Gennari et al., (1984)

| Стадия | Число больных, абс. (%) |
|---|-------------------------|
| I стадия (H ₁ s) | 22 (25) |
| II стадия (H ₂ s; H ₁ m,b) | 30 (34) |
| III стадия (H ₂ m,b; H ₃ s,m,b,i) | 36 (41) |
| IV стадия | 0 |

Таблица 2

Виды оперативных вмешательств

| Вид вмешательства | Число операций, абс. (%) |
|---|--------------------------|
| Правосторонняя гемигепатэктомия | 10 (29,4) |
| Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия | 3 (8,8) |
| Левосторонняя гемигепатэктомия | 5 (14,7) |
| Левосторонняя лобэктомия | 6 (17,7) |
| Резекции | 2 (5,9) |
| Другие виды резекций (гемигепатэктомия плюс резекция сегментов оставшейся доли) | 8 (23,5) |

При выявлении синхронных метастазов в печень по возможности выполнялось simultанное оперативное вмешательство – резекция кишки и резекция печени (7 пациентов).

При выявлении метакронных резектабельных метастазов в предоперационном периоде осуществлялась масляная химиоэмболизация печеночной артерии (от 1 до 3 курсов), у 3 – в сочетании с предоперационной эмболизацией правой ветви воротной вены. Резекция печени производилась через 2-4 недели после последнего курса химиотерапии.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась регионарная адьювантная химиотерапия – масляная химиоэмболизация печеночной артерии или артериальная химиоинфузия (3-6 курсов). Всего выполнено 168 эндоваскулярных вмешательств.

При неоперабельном поражении печени проводилась лечебная регионарная химиотерапия (селективная артериальная химиоинфузия в печеночную артерию, масляная химиоэмболизация печеночной артерии и ветвей воротной вены) с использованием до 2001г. фарморубицина у 26 больных, а в последующем оксалиплатина (элоксатина) в

сочетании с пероральным приемом капецитабина (кселоды) (34 пациента) курсами один раз в 4-8 недель. Всего было выполнено 302 процедуры.

Рентгеноэндоваскулярное вмешательство осуществлялось по стандартной методике [4, 5]. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру с последующей диагностической ангиографией, оценкой артериальной анатомии печени, локализации и числа питающих опухоль сосудов, объема поражения печени, состояния воротной системы. Для выполнения масляной химиоэмболизации производилась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий и введение эмульсии, содержащей один из цитостатиков (100-200 мг элоксатина, 50 – 100 мг фарморубицина) в 5 – 10 мл масляного контрастного вещества (сверхжидкий липиодол) (рис. 1). В случае проведения лечебной или предоперационной регионарной химиотерапии масляная химиоэмболизация дополнялась механической окклюзией печеночной артерии мелко нарезанной гемостатической губкой. При выполнении адьювантной химиотерапии механическая окклюзия не использовалась.

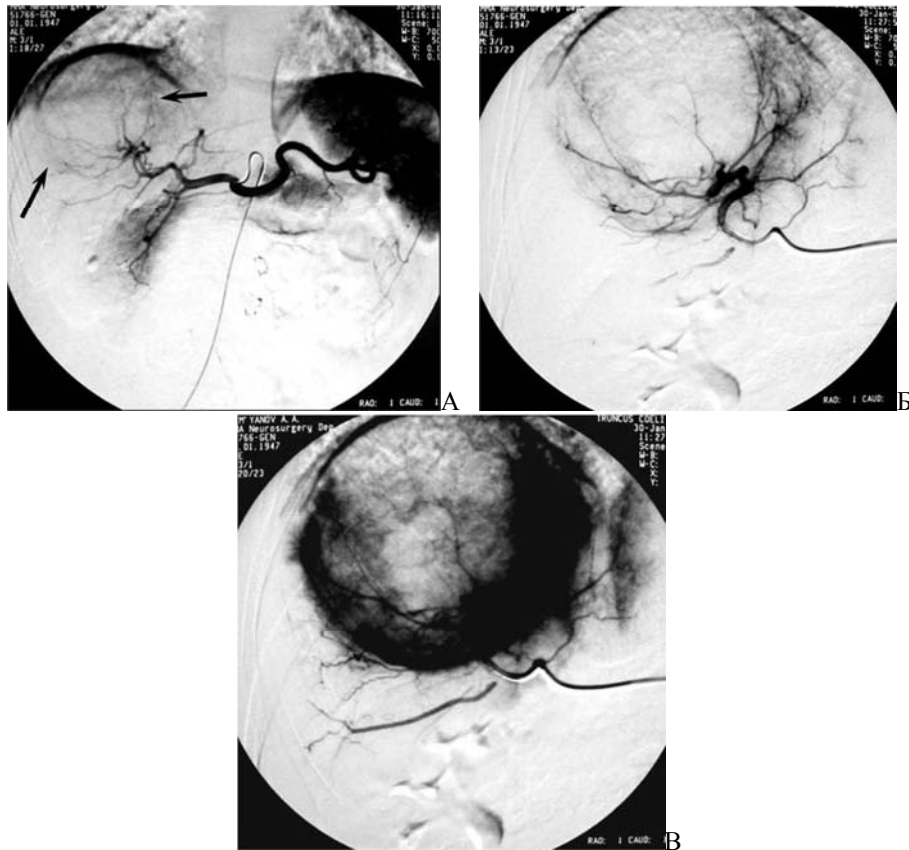


Рис. 1. Суперселективная масляная химиоэмболизация метастаза колоректального рака в правой доле печени. Целиакограмма: метастаз указан стрелками (А), суперселективная катетеризация артерии, кровоснабжающей опухоль (Б), масляная химиоэмболизация опухоли (В).

Для проведения селективной артериальной химиоинфузии осуществлялась катетеризация собственной печеночной артерии с длительным введением химиопрепаратов с помощью инфузомата. Использовались те же дозировки и сроки введения, что и для системной химиотерапии. Предпочтение отдавалось схемам с использованием элосатина и кселоды (XELOX).

У 4 больных лечебная регионарная химиотерапия состояла из артериальной и портальной масляной химиоэмболизации. Через 2 нед после масляной химиоэмболизации печеночной артерии осуществляли под ультразвуковым контролем чрескожную чреспеченочную пункцию воротной вены (рис. 2а) с введением

эмульсии, содержащей 100 мг элосатина в 10 мл масляного контрастного вещества (химиоэмболизация воротной вены) [4, 5, 8]. В 3 случаях для регионарной химиотерапии использовался хирургически имплантируемый порт (рис. 2б). Противопоказаниями к внутрисосудистым вмешательствам считался тотальный тромбоз воротной вены, а также объем поражения более 75% ткани печени. Всего у 88 пациентов выполнено 470 эндоваскулярных процедур. Контроль эффективности лечения осуществлялся с использованием УЗИ, КТ, МРТ и совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) [9].

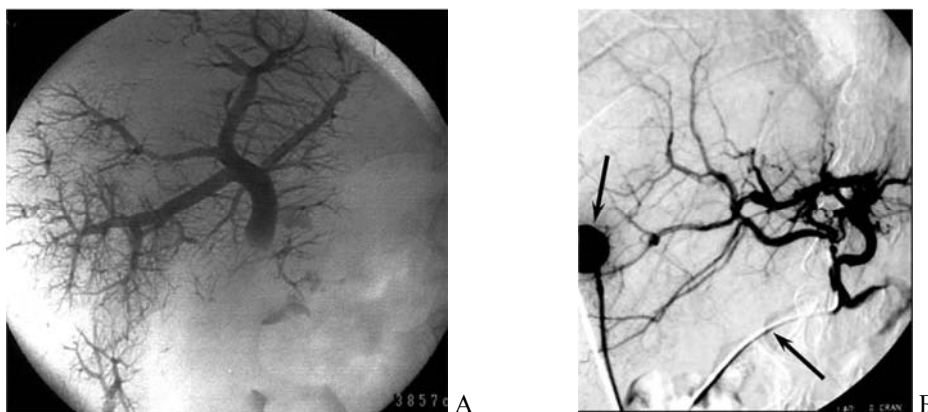


Рис. 2. А – масляная химиоэмболизация воротной вены, чрескожная чреспеченочная портограмма; Б – селективная артериальная химиоинфузия через интраоперационно установленный в собственную печеночную артерию порт (стрелки), артериогаптограмма

Результаты исследований и их обсуждение. Предоперационная регионарная химиотерапия выполнена 21 больному с метастазами в печень и 4 пациентам, у которых первично метастатическое поражение признано нерезектабельным. Предоперационная (неoadьювантная) регионарная химиотерапия во всех случаях не сопровождалась явлениями системной токсичности. Осложнений, связанных с техническим выполнением процедур, не было. Постэмболизационный синдром после масляной химиоэмболизации печеночной артерии наблюдался у всех пациентов, включал боли в правом подреберье, повышение температуры тела до 37.5°C , тошноту, рвоту. Эти симптомы, а также по-

вышение показателей печеночных ферментов купировались на фоне консервативной терапии в течение 2-7 сут. После химиоэмболизации ветвей воротной вены постэмболизационный синдром не наблюдался.

Количество процедур предоперационной регионарной химиотерапии зависело от ответа опухоли на терапию и колебалось от 1 до 3. В случае полного ответа (рис. 4) химиотерапия прекращалась и больному выполнялась резекция печени. При частичном ответе или стабилизации перед операцией производилось 3 сеанса регионарной химиотерапии. При появлении признаков прогрессирования регионарная химиотерапия отменялась, и больной готовился к оперативному лечению.

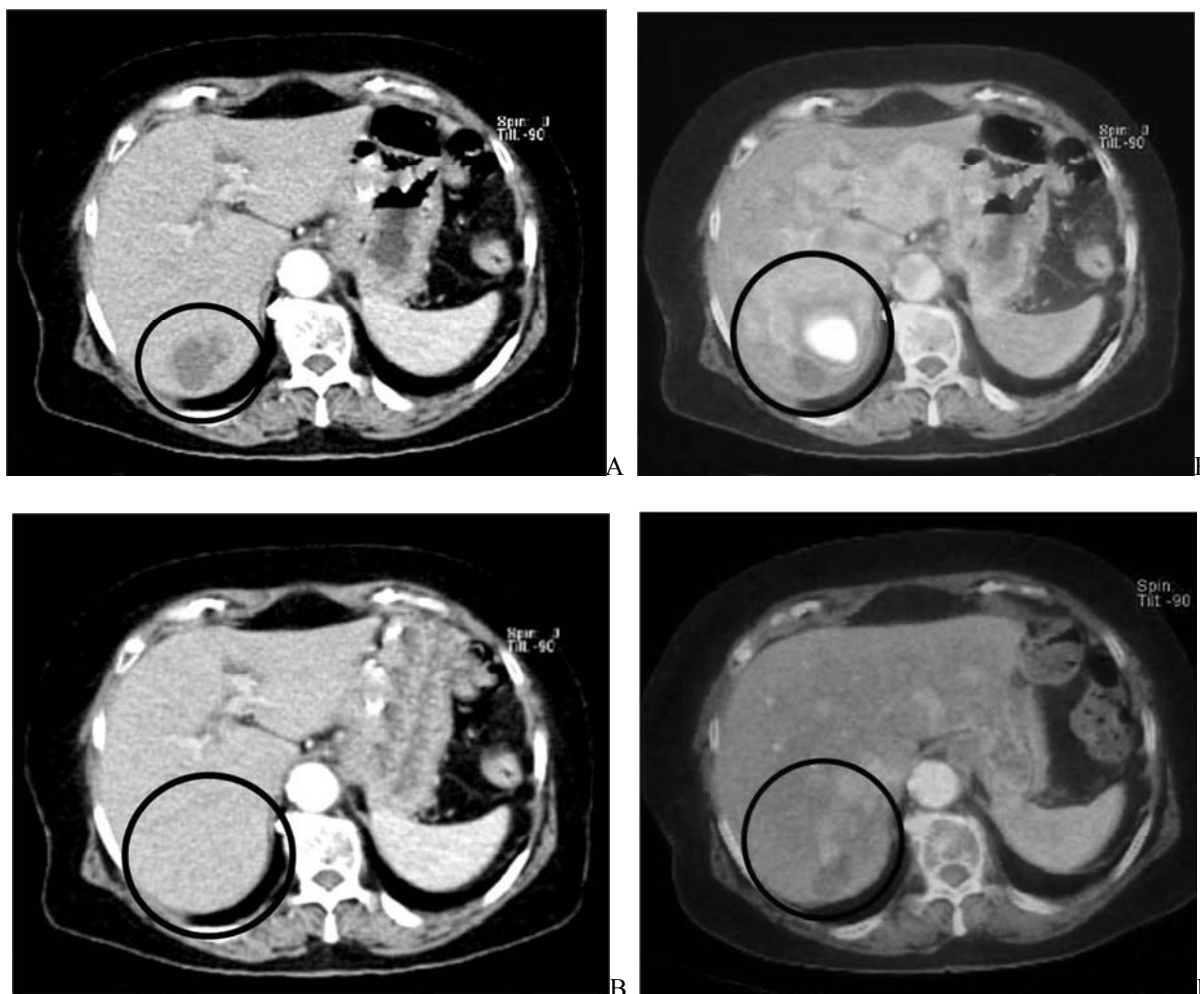


Рис. 4. Метастаз колоректального рака в печень. Компьютерные томограммы и совмещенные ПЭТ/КТ изображения до (А, Б) и через 2 мес. после (В, Г) масляной химиоэмболизации правой печеночной артерии. Полный ответ на предоперационную регионарную химиотерапию. Исчезновение метастаза в правой доле печени при КТ, нормальный уровень накопления ^{18}F ДГ в проекции очага при ПЭТ.

Результаты контролировались с помощью УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ/КТ. После первой процедуры предоперационной регионарной химиотерапии отмечен

один полный ответ (рис. 4), частичный ответ на лечение наблюдался у 16 больных (рис. 5), стабилизация – у 7 пациентов, прогрессирование – в одном случае.

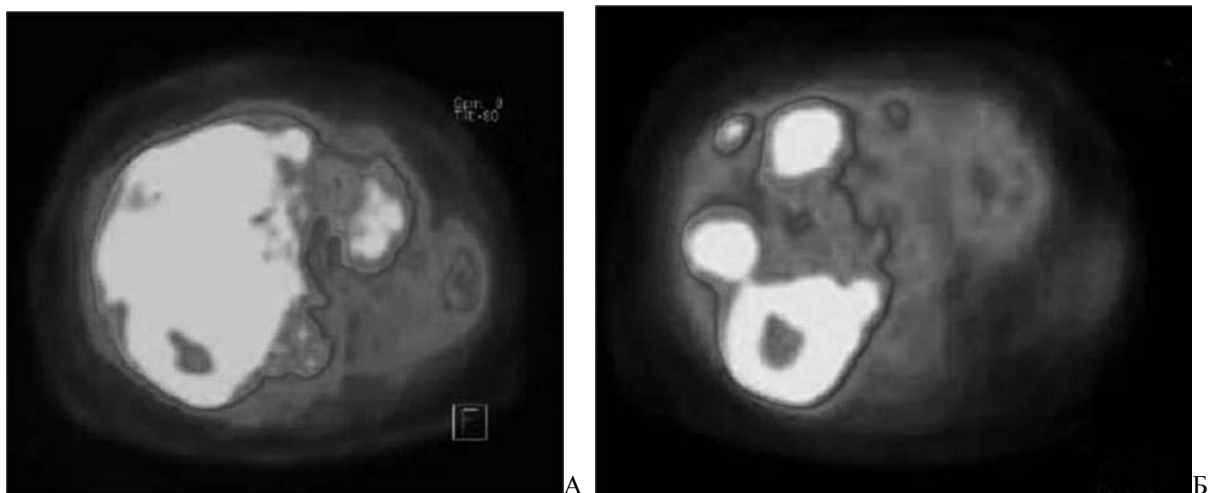


Рис. 5. Множественные метастазы колоректального рака в печень. Совмещенные ПЭТ/КТ изображения до (А) и через 2 мес. после (Б) масляной химиоэмболизации собственной печеночной артерии. Частичный ответ на регионарную химиотерапию. Уменьшение размеров метастазов и снижение интенсивности накопления ^{18}F ДГ в проекции очагов при ПЭТ.

Проведение регионарной химиотерапии в предоперационном периоде не привело к значимому увеличению частоты послеоперационных осложнений. Не выявлялись также какие-либо специфические послеоперационные осложнения, связанные с химиотерапией. При гистологическом исследовании резецированной печени признаков химического гепатита не выявлено ни у одного больного. В то же время, в метастатических очагах определялась III-IV степень лечебного патоморфоза опухолевых клеток. Кроме того, лечебный патоморфоз различной степени выявлялся и в пораженных опухолью лимфоузлах печеночно-двенадцатиперстной связки, которые удалялись во время лимфодиссекции.

Резекции печени различного объема выполнены у 7 больных одновременно с радикальным удалением первичной опухоли прямой или толстой кишки и у 25 пациентов после неoadьювантной регионарной химиотерапии. Всего было выполнено 34 резекции, в том числе и 2 ререзекции печени. При этом у 28 больных опухоль была первично резектабельной, у 4 – стала резектабельной после частичного ответа на эндоваскулярное лечение. Объем оперативных вмешательств представлен в табл. 2. После операции всем больным выполнялась адьювантная регионарная химиотерапия.

В отдаленном периоде результаты прослежены у 32 пациентов с резекцией печени. У 16 больных отмечено развитие метастазов в оставшейся доле печени, что потребовало возобновления регионарной химиотерапии. У двух пациентов выполнена ререзекция печени с хорошим клиническим результатом. У 3 больных диагностированы внепеченочные метастазы. Данной группе больных проводилась системная химиотерапия. Медиана выживаемости при комбинированном лечении составила 46,4 мес. Выживаемость пациентов, которым

удалось выполнить резекцию печени благодаря частичному ответу на регионарную химиотерапию, значимо не отличалась от основной группы.

Лечебная регионарная терапия проводилась до появления полного ответа, либо до выявления признаков диссеминации опухолевого процесса. В случае развития прогрессирования опухолевого поражения печени производилась смена схемы регионарной химиотерапии на следующую. При появлении внепеченочных метастазов пациенты переводились на системную химиотерапию.

Осложнений, связанных с техническим выполнением лечебной регионарной химиотерапии не наблюдалось. У 10 больных с нерезектабельными метастазами печени на фоне регионарной химиотерапии отмечались явления системной гематологической и неврологической токсичности легкой и средней степени тяжести (1-2 степень по СТС NCIC) (более 5 курсов артериальной химиоинфузии или химиоэмболизации с использованием элоксатина), которые не требовали отмены лечения и купировались на фоне соответствующей терапии. Отмечено единичное наблюдение кардиоваскулярной токсичности 3 степени (по СТС NCIC) после 8 курсов масляной химиоэмболизации с использованием фарморубина, что потребовало смены химиопрепарата.

У одной пациентки после масляной химиоэмболизации правой печеночной артерии развился тотальный некроз метастазов правой доли печени с формированием постэмболизационного абсцесса печени (рис. 6), что потребовало выполнения чрескожного чрепеченочного дренирования полости под ультразвуковым контролем.

При лечебной регионарной химиотерапии у больных с нерезектабельными метастазами в печень с использованием фарморубина медиана

выживаемости составила 18,5 мес. Применение элоксатина позволило увеличить выживаемость до 24,9 мес. Полный ответ зафиксирован суммарно у

4 пациентов (6,7%), частичный ответ у 32 (53,3%), стабилизация у 22 (36,7%), прогрессирование у 2 больных (3,3%).

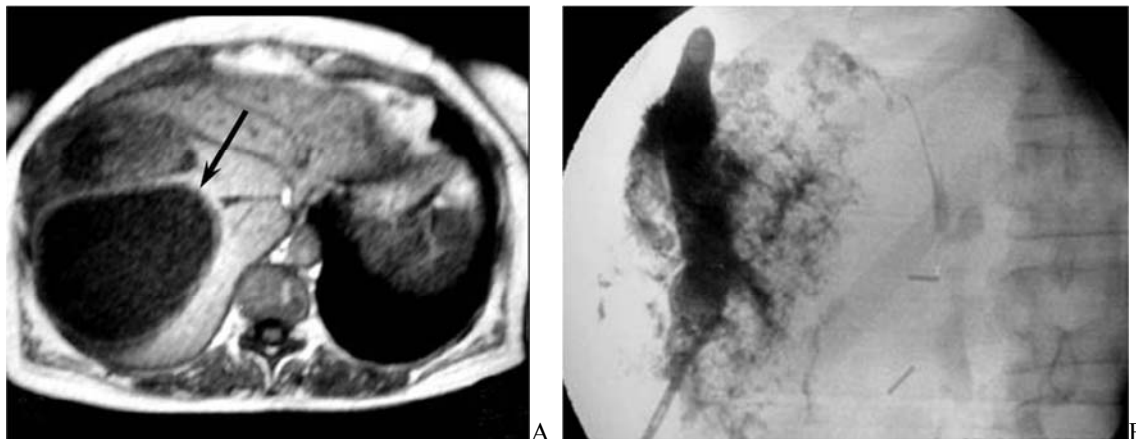


Рис. 6. Тотальный некроз метастазов правой доли печени с формированием постэмболизационного абсцесса печени (стрелка): компьютерная томограмма – А; чрескожное чреспеченочное дренирование абсцесса под ультразвуковым контролем, фистулограмма – Б.

На фоне проводимой регионарной химиотерапии элоксатином у 4 больных с частичным ответом удалось выполнить радикальную резекцию печени.

У 3 пациентов из 4 с полным ответом в сроки от 6 до 24 мес отмечен рецидив заболевания, который проявился у двух больных повторным развитием метастазов в печени, у одного – метастазами в легкие. Ранняя диагностика рецидива стала возможной благодаря применению позитронно-эмиссионной томографии, которая свидетельствовала о появлении опухолевой метаболической активности, при этом компьютерная томография еще не фиксировала наличия очагового образования. Данным пациентам возобновлялась лечебная химиотерапия (при поражении печени – регионарная, при поражении легких – системная) с использованием химиопрепаратов второй линии (иринотекан плюс бевацизумаб). Одна пациентка с полным ответом наблюдается в течение 4 лет, рецидива заболевания не отмечено.

Резекция печени на настоящий момент является основным методом в лечении метастазов колоректального рака в печень. Однако, несмотря на значительное усовершенствование операционной техники, появление новых технологий в гепатохирургии пятилетняя выживаемость при чисто хирургическом лечении на протяжении последних 20 лет стабильно держатся на уровне около 30%. Главной причиной неудовлетворительных результатов лечения являются местные рецидивы заболевания в культе печени.

Одним из возможных путей улучшения результатов лечения метастатического колоректального рака может являться применение регионарной химиотерапии не только в лечебном, но и в неоадьювантном, адьювантном режимах [7, 8, 10, 11]. Основными задачами регионарной химиотерапии являю-

тся: уменьшение размеров опухоли, увеличение частоты резектабельности, уменьшение риска раковой диссеминации во время резекции печени, подавление роста клинически не определяемых метастазов в культе печени и регионарных лимфоузлах.

По мнению некоторых авторов [7, 12] неоадьювантная химиотерапия может увеличивать риск послеоперационных осложнений после резекции печени в том числе и в связи с развитием химического гепатита. Однако наши данные свидетельствуют, что применение современных химиопрепаратов, таких как элоксатин, не вызывает значимого токсического повреждения печени.

Кроме того, проведенное исследование свидетельствует, что регионарная химиотерапия эффективно воздействует не только на метастатические очаги в печени, но и на лимфоузлы в воротах печени, что также должно улучшить результаты лечения.

Длительная лечебная регионарная химиотерапия может сопровождаться рядом осложнений, которые чаще всего купируются на фоне консервативной терапии. В единичных случаях требуются малоинвазивные вмешательства.

Полные ответы на регионарную химиотерапию в большинстве случаев сопровождаются рецидивом заболевания и требуют постоянного контроля для своевременного возобновления лечения. Наиболее информативным в диагностике прогрессирования заболевания оказалась совмещенная ПЭТ/КТ, позволяющая на ранних сроках определить необходимость возобновления лечения, причем не только после эндоваскулярных вмешательств, но и после резекции печени.

Выводы. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень, включающее резекцию печени на фоне предоперационной и адьювантной регионарной химиотерапии позволя-

ет достичь удовлетворительных показателей выживаемости. Применение элоксатина для регионарной химиотерапии в сочетании с кселодой у неоперабельных пациентов повышает эффектив-

ность лечения в сравнении с фарморубицином. Использование совмещенной ПЭТ/КТ позволяет с высокой точностью оценивать и прогнозировать результаты комбинированного лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарин А.М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. — М.: КМК, 2006 — 266 с.
2. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко. — М.: Практическая медицина, 2005. — 312 с.
3. Операции на печени: руководство для хирургов / В.А. Вишневский, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао, Р.З. Икрамов. — М.: Миклош, 2003 — 164 с.
4. Гранов Д.А. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д.А. Гранов, П.Г. Таразов — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2002. — 288 с.
5. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно-практическое издание; гл. ред.: А.М. Гранов, М.И. Давыдов; ред.: П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, Б.И. Долгушин, В.Н. Полысалов, А.А. Поликарпов. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. — 344 с.
6. Резекции печени с неoadьювантной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака / К.Г. Мамонтов, А.Г. Котельников, А.Ф. Лазарев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2007. — Т.12, №3. — С. 137 — 138.
7. Предоперационная эмболизация воротной вены при злокачественных опухолях печени / П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, В.И. Сергеев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2002. — Т.7, №1. — С. 7—13.
8. Лучевая диагностика заболеваний печени: Руководство для врачей; под ред. Г.Е. Труфанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 280 с.
9. Adam A. Interventional radiology in the treatment of hepatic metastases / Adam A. // *Cancer Treat. Rev.* — 2002. — Vol. 28, № 2. — P. 93—99.
10. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy / P.A. Clavien, N. Selzner, M. Morse [et al.] // *Surgery*. — 2002. — Vol. 131, № 4. — P. 433—442.
11. Nakano H. Blue liver syndrome: is it risky or insignificant for hepatectomy of colorectal cancer liver metastases? / Nakano H. // *Hepato-Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 54. — P. 23.

B.N. KOTIV, I.I. DZIDZAVA, S.A. ALENTYEV, A.A. KOCHATKOVA, A.V. SLOBODYANYK

Military Medical Academy by S.M. Kirov of Ministry of Defence of Russian Federation, Department of Hospital Surgery, St.Petersburg, Russian Federation

COMBINED TREATMENT OF COLORECTAL METASTASES IN LIVER

The analysis of outcomes of combined treatment of metastatic colorectal cancer with isolated defeat of liver of 88 patients is offered. Patients with resectable liver metastases (n=28) underwent to preoperative oil chemoembolization of hepatic artery (1-3 courses) and portal vein with application of Eloxatin, afterwards them carry out resection of liver in various volume with following adjuvant regional chemotherapy (3-6 courses oil chemoembolization or chemoinfusion in hepatic artery of Eloxatin) in combination with Xeloda per os. The mediana of survival at the present group of patients was 46,4 months. The patients with unresectable liver metastases underwent to treatment regional chemotherapy. Employment of latter scheme allowed to carry out radical resection of liver in 12% cases with partial response. The mediana of survival in background of regional chemotherapy with application of Eloxatin and Xeloda was 24,9 months. In present group of patients the full response was fixed in 6,7% cases, the partial response was got in 53,3%, stabilization observed in 36,7% and 2 patients had progressive disease. The combined treatment of liver colorectal metastases inserting of liver resection in combination with preoperative and adjuvant regional chemotherapy allow to achieve the improvement of survival rate.

Key words: metastatic colorectal cancer, resection of liver, regional chemotherapy, chemoembolization

Стаття надійшла до редакції: 20.05.2011 р.