https://doi.org/10.25512/DIR.2020.14.2.07

МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОНКОРАДИОЛОГИИ

*К.Л. Мурашко – врач-радиолог[1]
В.Г. Сорокин – ассистент кафедры[2], врач по РЭДЛ ОРДЛ РЦС[3]
Д.Г. Громов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой[2]

[1]УО «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»
240047 Республика Беларусь, г. Гомель, ул.Склезнева, 19\55
[2]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1
[3]ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева
105187 Российская Федерация, г. Москва, ул. Фортунатовская, 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- онкорадиология
- рак печени
- очаговые образования печени
- локальное воздействие
- ультразвук
- интервенционная радиология
- химическая аблация
- криоаблация
- микроволновая аблация
- радиочастотная аблация

АННОТАЦИЯ:
В настоящей статье представлен обзор литературы, посвящённый роли методов локального воздействия на злокачественные и метастатические поражения печени путем использования химической, крио-, микроволновой и радиочастотной аблаций.
Цель: провести анализ отечественных и зарубежных источников литературы, отражающих возможности применения методов локального воздействия на очаговые образования печени.
Материал исследования: в статье представлен анализ 37 отечественных и зарубежных публикаций, содержащих информацию об использовании методов локального воздействия на узловую патологию печени, депонированных в ресурсах PubMed и информационного портала eLIBRARY.RU.
Результаты: выделены наиболее важные аспекты способов химической, крио-, микроволновой и радиочастотной аблаций, используемых для локального воздействия на очаговые образования печени.
Заключение: анализ различных публикаций о методиках, применяемых для локальной деструкции опухолей, не дает четкого ответа на вопрос о том, какой из методов является предпочтительным, однако в статье приведено описание каждого из методов аблации, выделены положительные и отрицательные аспекты их влияния на очаги поражения печени. Также остаётся открытым вопрос о включении малоинвазивных методов в схемы комбинированной и комплексной противоопухолевой терапии при очаговых поражениях печени.
Современные подходы и совершенствование техник лечения злокачественных образований печени расширяют показания для использования малоинвазивных методик. Квалифицированный отбор пациентов, выбор оптимального метода локального воздействия на опухоль и последующее динамическое наблюдение за пациентами уменьшают количество рецидивов, увеличивают процент общей выживаемости пациентов и улучшают качество их жизни.

Для цитирования: *Мурашко К.Л., Сорокин В.Г., Громов Д.Г. «МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОЧАГОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОНКОРАДИОЛОГИИ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ, 2020;14(2):60–66.*

METHODS OF LOCAL ABLATION OF FOCAL LIVER TUMORS, USED IN ONCORADIOLOGY

*Murashko K.L. – MD[1]
Sorokin V.G. – MD[2,3]
Gromov D.G. – MD, PhD, professor[2]

[1]*Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary*
19\55, Sklezneva str., Gomel, Belarus, 240047
[2] *Pirogov Russian National Research Medical University*
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997
[3]*City Hospital named after F.I.Inozemtsev*
1, Fortunatovskaya str., Moscow, Russian Federation, 105187

KEY-WORDS:

- oncoradiology
- liver cancer
- focal liver formation
- local exposure
- ultrasound
- interventional radiology
- chemical ablation
- cryoablation
- microwave ablation
- radiofrequency ablation

ABSTRACT:
Aim: was to analyze domestic and foreign literature sources, reflecting the possibility of applying local ablation methods of focal liver tumors.
Material and methods: article presents an analysis of domestic and foreign 37 publications containing information on the use of methods of local ablation of nodular pathology of liver, deposited in resources of PubMed and information portal eLIBRARY.RU.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to): *Мурашко Константин Леонидович Murashko Konstantin L.) e-mail: kostya199172@gmail.com*

Results: most important aspects of performing of methods of chemical, cryo-, microwave, and radiofrequency ablations, used in treatment of local liver tumors were presented.
Conclusion: analysis of various publications on methods of local destruction of tumors does not give a clear answer to the question of which method is preferred, however, article describes each of ablation methods, highlighting positive and negative aspects of their effect on lesions of the liver. The question of the inclusion of minimally invasive methods in schemes of combined and complex antitumor therapy for focal liver lesions also remains open.
Modern approaches and improving techniques of treatment of liver malignancies, expand indications for the use of minimally invasive techniques. Competent selection of patients, selection of the optimal method of local ablation of tumor and subsequent dynamic monitoring of patients reduce the number of relapses, increase the percentage of overall survival of patients and improve their quality of life.

Введение

Первичные злокачественные и метастатические поражения печени представляют собой крайне опасные для жизни заболевания, при этом метастатические поражения встречаются в 20 раз чаще, чем первичные новообразования [1].

Самым неблагоприятным в отношении метастатического поражения печени является колоректальный рак. На момент диагностики у 20% больных с первичным колоректальным раком уже имеются метастазы в печень (синхронная форма), а ещё у 50% они развиваются в дальнейшем (метахронная форма) [2]. По данным других источников, даже после радикального хирургического лечения колоректального рака, метастазы в печень могут возникнуть почти у 55% больных. Без хирургического лечения продолжительность жизни таких пациентов составляет 2-6 месяцев [2, 3].

По секционным данным от метастазов в печень рака различной локализации умирают более 50% пациентов [4]. В ряде случаев встречаются изолированные метастазы в печени, при этом все большую популярность приобретает концепция, рассматривающая их, как отдельное самостоятельное заболевание.

Высокая распространённость заболевания и крайняя актуальность данной проблемы привели к увеличению хирургической активности в плане лечения очаговых поражений печени. Становится крайне важным: определить – какой группе пациентов следует выполнять радикальные операции, а кому подойдут малоинвазивные высокотехнологичные вмешательства, позволяющие достичь не менее эффективных клинических результатов без обширных инвалидизирующих вмешательств.

На сегодняшний день основным методом лечения онкопатологии остается хирургический. Однако, редкая возможность резектабельности опухолей печени (всего у 10-20% больных) вкупе с высокой вероятностью рецидива (более 60%) требуют поиска новых, более эффективных, в том числе малоинвазивных, способов лечения данной патологии [5].

Внедрение малоинвазивных технологий началось с 1991 года. Изначально они применялись исключительно с целью циторедуктивного воздействия на злокачественные образования у неоперабельных пациентов [6]. Постепенно, по мере накопления опыта показания к их применению значительно расширились, и в настоящее время малоинвазивные методики рассматривают, как альтернативу хирургического лечения операбельных больных с высокой степенью операционного риска. Однако до сих пор не выработана стратегия в отношении показаний и противопоказаний к малоинвазивным вмешательствам у онкологических пациентов, нет объективных критериев оценки полноты деструкции очаговых новообразований. Малоизученными остаются морфологические изменения в тканях после проведения малоинвазивных вмешательств, их семиотика при инструментальном обследовании.

В связи с вышеизложенным ниже представлено обобщение разрозненных данных о возможностях применения основных методов локального воздействия на очаговые образования печени.

Химическая аблация

Химическая аблация – метод, основанный на введении химически активного соединения (этиловый спирт, уксусная кислота и др.) в опухолевый очаг под контролем ультразвукового и лучевого наведения [7]. Метод предложен N. Sugiura с соавт. в 1983 году в Японии [8]. Целью было уменьшение частоты местных рецидивов после резекций печени. Процедура введения химического агента достаточно проста и не требует длительной госпитализации. В настоящее время показанием к применению считают наличие у пациента гепатоцеллюлярного рака I или II стадии, который развился на фоне цирроза печени. Однако, данный метод малоэффективен в лечении вторичного поражения печени при колоректальном раке [7-9].

Принцип метода заключается в чрескожном пункционном введении химического агента в патологический очаг, в результате чего развивается коагуляционный некроз опухолевой ткани. Минусом методики является частая необходимость повторной манипуляции для достижения полного некроза опухоли. Показаниями к

Статья поступила в редакцию декабре 2019 года

введению химического агента являются: отягощенный соматический статус пациента; невозможность проведения хирургического лечения; регионарный рецидив после резекции печени [9, 10].

Противопоказаниями к выполнению химической абляции считаются:

- поражение, превышающее 30% объема печени;
- наличие более 5 метастатических очагов; размеры очага менее 5 см;
- нарушения свертываемости крови; тяжелое соматическое состояние пациента, в том числе, по причине развития осложнений опухолевого процесса (асцит, желтуха, холангит);
- невозможность выбора «безопасной» траектории позиционирования иглы;

наличие метастатических очагов в других органах [11, 12].

Трассу введения иглы выбирают таким образом, чтобы толщина паренхимы печени от места прокола капсулы до опухоли была не менее 3 см. Одномоментно вводится не более 30 мл спирта [10, 11].

Критерии эффективности манипуляции:

- уменьшение размеров очага, уменьшение или полное отсутствие васкуляризации в проекции очага по данным УЗИ, КТ, МРТ или ангиографии;
- снижение показателя альфа-фетопротеина в сыворотке крови относительно исходных цифр через месяц после выполнения процедуры [7].

По данным литературы частота полной деструкции опухоли при первичных поражениях печени менее 5 см в диаметре составляет 75%, при новообразованиях печени более 5 см – 60%. Достаточно высокий процент остаточной опухоли (около 25%) является существенным минусом данной методики [7].

Общая частота таких осложнений как болевой синдром, лихорадка до 39,0 ˚С, сдвиги в общем клиническом и биохимическом анализах крови, внутрибрюшные кровотечения, субкапсулярная гематома, составляет порядка 10% [9].

Криоаблация

Применение криохирургии, как элемента оперативного вмешательства, началось с появления первых криогенных систем, работающих на жидком азоте при температуре минус 196 ˚С. Впервые метод был применен в 1970 году в нейроонкологии [13-15].

Механизм криоаблации заключается в повреждающем действии на ткани в зоне воздействия криозонда [16, 17]. В центральной зоне происходит прямое повреждение клеток с последующим некрозом, а также иммуномодуляция. В транзиторной зоне гибель клеток осуществляется путем апоптоза. Повреждение центральной зоны происходит главным образом благодаря клеточной дегидратации при охлаждении до температуры ниже минус 185˚С. При быстром охлаждении тканей, жидкость, расположенная во внеклеточном пространстве, замерзает быстрее, чем внутриклеточная жидкость, охлаждению которой препятствует клеточная мембрана. Дополнительным фактором, приводящим к повреждению клеточных органелл, является кристаллизация внутриклеточной жидкости с последующим оттаиванием кристаллов, фрагментацией и нарушением целостности клеточной мембраны. Ишемическое повреждение клеток в центральной зоне обусловлено разрушением эндотелия микроциркуляторного русла [17-19].

К преимуществу метода относится возможность неоднократного криогенного воздействия на очаг. Методика носит паллиативный характер, а результаты клинического применения остаются неудовлетворительными, что выражается в высокой частоте рецидивов заболевания [20-22].

Показаниями к проведению криодеструкции можно считать все случаи опухолевого поражения печени, когда выполнение резекции невозможно или противопоказано [23, 24]. Техника криодеструкции относительно проста. В опухолевую ткань вводятся криозонды, количество которых зависит от объема очага. Воздействие на зону производится при температуре от минус 185°С до минус 195°С в течение15-20 минут [15, 17].

Основным недостатком криоаблации является ее высокая стоимость, обусловленная высокой ценой аппликаторов и необходимостью использования достаточно дорогих газов (аргона и гелия), которые в процессе работы выделяются в атмосферу и требуют дозаправки баллонов [19, 21].

В структуре всех послеоперационных осложнений преобладают экссудативные плевриты (30%) [22]. Ослабление эффекта криовоздействия в очагах опухоли, прилежащих к крупным сосудам, повышает вероятность неполной деструкции опухолей [23]. Послеоперационные осложнения – наружные желчные свищи, холангит составляют менее 10 % [22, 23].

При воздействии на большой объем ткани печени возможно развитие системного воспалительного ответа, называемого криошоком. Так же частым осложнением криоаблации является кровотечение из места пункции, вследствие невозможности коагуляции пункционного канала [25].

Микроволновая аблация

Чрескожная микроволновая аблация была впервые применена для лечения опухолей печени в 1994 году [26]. Причиной долгого внедрения методики были проблемы транспортировки и реализации микроволновой энергии в тканях, в связи с чем невозможно было создать установки необходимой мощности и диаметра [27]. Принцип микроволновой аблации заключается в том, что микроволновой аппликатор выполняет функцию антенны, излучающей электромагнитную энергию непосредственно на весь объем тканей, что приводит к их прямому нагреву [24, 28]. Диапазон излучения 915 МГц или 2,45 ГГц вызывает высокочастотные

колебания молекул (главным образом воды) при этом происходит преобразование кинетической энергии в тепловую. Микроволны способны беспрепятственно проникать в любые ткани даже через обезвоженные и обугленные структуры. Благодаря нагреванию до температуры выше 1500°С, диаметр зоны некроза при экспозиции всего 8 мин достигает 8,5 см [29].

Одновременное использование нескольких антенн позволяет:

1) воздействовать на большой диаметр очага путем контралатеральной установки в него нескольких антенн с целью создания перекрывающихся зон некроза [30];
2) планировать зону аблации опухолей неправильной формы;
3) одновременно воздействовать на несколько очагов [29, 31];
4) получать высокий процент полного некроза опухоли, пренебрегая эффектом теплоотведения от магистральных сосудов [24, 32].

К серьезному недостатку воздействия таких высоких температур относят слабую иммунную реакцию вследствие отсутствия местного воспаления на полностью денатурированные белки опухоли [33]. Кроме этого аппликаторы имеют довольно большой диаметр (14-17 G или 2,1–1,5 мм) и громоздкие волноводы, что продиктовано необходимостью использования внутреннего охлаждения с целью снижения риска ожога смежных тканей и органов.

Радиочастотная аблация

В начале 1990-х годов разработка генерирующих установок со специальными электродами позволила создать аппараты, действие которых основано на способности тока с меняющейся полярностью вызывать контролируемое нагревание тканей, прилегающих к электроду, и вызывать тем самым коагуляционный некроз. Впервые образование фрикционной теплоты в живой ткани, находящейся под воздействием радиочастотной энергии, заметил J.A. d'Arsonval в 1891 году [27].

Первый опыт использования лечения мелких узлов гепатоцеллюлярного рака описан Rossi S. Et al. в 1995 году [30]. Метод предусматривает использование тока высокой частоты (в диапазоне 375–500 КГц), который, проходя через биологические ткани и ионные каналы, вызывает движение ионов, приводящее к нагреванию прилежащих к электроду тканей (эффект Джоуля) [27, 28]. Выраженный нагрев происходит в области наибольшей плотности тока – места контакта аппликатора с тканями. Далее, тепловая энергия распространяется путем диффузии от центра к периферии, а глубина ее проникновения зависит от теплопроводности тканей и эффекта теплоотведения [28, 34]. Повреждение клеток напрямую зависит от продолжительности температурного воздействия. Для проведения радиочастотной энергии необходим замкнутый электрический контур, состоящий из генератора тока, системы передачи энергии и электрода. Тело пациента является резистором [28].

Существенным недостатком радиочастотной аблации является то, что при нагреве более 100°С происходит парообразование с высушиванием тканей и разрывом электрической цепи. Относительно невысокие температуры с одной стороны, ограничивают зону аблации, а с другой стороны – делают ее крайне чувствительной к эффекту теплоотведения [28, 31].

Предложены различные способы, позволяющие минимизировать вышеуказанные ограничения [25, 28, 31]: применение пульсирующей входящей энергии, использование водяного охлаждения, параллельная установка нескольких электродов, увеличение поверхности контакта с опухолью путем раскрытия электрода в виде зонтика или звезды, электронный контроль температуры в зоне аблации. Стоит подчеркнуть наличие более выраженного эффекта теплоотведения от магистральных и питающих сосудов опухоли [25, 32].

Очевидными преимуществами радиочастотной аблации являются: относительная простота генерации и транспортировки энергии, низкая стоимость оборудования и расходных материалов, а также небольшой диаметр аппликаторов (18-21G или 1,25–0,8 мм). Кроме того, механизмы биологического воздействия радиочастотной аблации на ткани имеют ряд уникальных особенностей, способствующих стимуляции системного противоопухолевого иммунитета. После манипуляции преимущественно в пределах демаркационной зоны возникает воспалительная реакция с инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, натуральными киллерами и лимфоцитами (В- и Т). Такая же инфильтрация может возникать в метастазах, не подвергшихся аблации, что говорит в пользу развития общего иммунного ответа [32]. Системная иммунная реакция, возникающая после радиочастотной аблации, обусловлена выделением таких субстанций, как РНК, ДНК, белков теплового шока (HSPs) и высокомобильной группы протеина В1 (HMGB1). В системном кровотоке повышается уровень интерлейкинов IL-1b, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) [12,32-33]. Белок HSP70 играет ключевую роль в стимуляции противоопухолевого иммунитета. Повышение его уровня коррелирует с улучшением выживаемости пациентов, перенесших радиочастотную аблацию [12, 33].

Таким образом, радиочастотная аблация может потенцировать эффект иммунотерапии.

В основе биологического механизма радиочастотного воздействия лежит формирование трёх зон воздействия: центральной зоны коагуляционного некроза; периферической или транзиторной зоны сублетальной гипертермии и зоны неповрежденных тканей, состоящей из клеток, не подвергшихся термическому воздействию [34]. Смерть опухолевых клеток при радиоча-

стотной абляции возникает вследствие денатурации белков клеточной мембраны и лизиса клеток, а также вследствие индукции апоптоза, ишемии и активации иммунного ответа.

К наиболее частым осложнениям, развивающимся в раннем послеоперационном периоде, относятся абсцесс, острый холецистит, гемобилия и желчный свищ. К поздним осложнениям, развивающимся через 30 суток после манипуляции, относятся билиарные стриктуры и опухолевая диссеминация по ходу пункционного канала [35].

По результатам сравнительного анализа, выполненного британским хирургом Oishi A.J. и соавт., трёхлетняя выживаемость пациентов с метастатической болезнью печени после проведения радиочастотной абляции солитарных очагов достоверно не отличалась от таковой в аналогичной группе при хирургическом лечении и составила 52,6% и 55,4%, соответственно [36]. В ряде других исследований трехлетняя выживаемость больных после радиочастотной абляции опухолей печени не превышала 40% [37].

Заключение

Приведенный обзор методик, применяемых для локальной деструкции опухолей, выполненный на основе анализа результатов небольших исследований, показал, что, к сожалению, крупные рандомизированные исследования, которые окончательно ответили бы на вопрос о том, какой из известных методов является предпочтительным, не проводились. Остаётся открытым вопрос о включении малоинвазивных методов в схемы комбинированной и комплексной противоопухолевой терапии при очаговых поражениях печени.

Тем не менее, современные подходы и совершенствование техники лечения злокачественных образований печени расширяют показания для использования малоинвазивных методик. Грамотный отбор пациентов, выбор оптимального метода локального воздействия на опухоль и последующее динамическое наблюдение за пациентами уменьшают количество рецидивов, увеличивают процент общей выживаемости пациентов и улучшают качество их жизни. ■

Список литературы

1. Truty M.J., Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 1219-1225.

2. Gillams A. R. Radiofrequency ablation in the management of liver tumors. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29(1): 9-16.

3. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. *Онкол. Колопроктол.* 2011; 2: 13-19.

4. Liu L.X., Zhang W.H., Jiang H.C. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 193-200.

5. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака. Ценность факторов прогноза и их классификация. *Анн. Хир. Гепатол.* 2003; 8(1): 110-118.

6. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. СПб. Фолиант. 2002; 287.

7. Верясова Н.Н. Лечение злокачественных опухолей печени с применением локальной инъекционной терапии этанолом. ЦНИИРИ. СПб. Автореферат. 2002; 6-8.

8. Sugiura Y., Nakamura S., Iida S., et. al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: A cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery.* 1994; 15(4): 445-451.

9. Elgindy N., Lindholm H., Gunvйn P. High dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: Patient acceptance and complications. *Acta Radiologica.* 2000; 5: 458-463.

10. Шапошников А.В., Бордшков Ю.Н., Непомнящая Е.М. и др. Локальная терапия нерезектабельных опухолей печени. *Анн. Хир. Гепатол.* 2004; 9(1): 89-94.

11. Siperstein A.E., Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World. J. Surg.* 2001; (25): 693-696.

12. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 3: 199-208.

13. Adam R., Akpinar E., Johann M., et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg.* 1997; 225: 239–250.

14. Mala T. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control. *Scand. J. Gastroenter.* 2004; 39: 571-578.

15. Самойлов В.А., Салюков Ю.Л., Гладенко А.А. и др. Опыт использования криодеструкции в лечении метастатического рака печени. *Анн. Хир. Гепатол.* 1998; 3: 326.

16. Seifert J.K., Junginger T., Morris D.L. A collective

review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J.R. Coll. Surg. Edinb*. 1998; 43: 141-154.

17. Erinjeri J.P., Clark T.W. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 187-191.

18. Ahmed M., Brace C.L., Lee F.T. at al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology.* 2011; 258(2): 351-369.

19. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 14(3): 199-208.

20. Старков Ю.Г., Шишин К.В. Криохирургия очаговых поражений печени. *Хир*. 2000; 7: 53-59.

21. Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics.* 2014; 34(5): 1344-1362.

22. Ravikumar TS., Kane R., Cady B., et al. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arc. Hir. Surg.* 1991; 125: 1520-1524.

23. Crews K.A., Kuhn JA., McCarty T.M., et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am. J. Surg.* 1997; 174: 614-617.

24. Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw J.L., et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 21: 192-203.

25. Lencioni R., de Baere T., Martin RC., et al. Image-guided ablation of malignant liver tumors: recommendations for clinical validation of novel thermal and non-thermal technologies - a western perspective. *Liver Cancer.* 2015; 4: 208–214.

26. Mayo S.C., Pawlik T.M. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. *Cancer J.* 2010; 16 (2): 111-117.

27. Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., et al. Liver tumor ablation techniques. *J. Inves.t Surg.* 1997; 4: 157-164.

28. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse.* 2011; (5):28-38.

29. Iannitti D.A., Martin R.C., Simon C.J., et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae. The US Phase II trial. HPB (Oxford). 2007; 9(2): 120.

30. Rossi S., Carbagnati P., Rosa L., et al. Laparoscopic radio frequency thermal ablation for treatment of hepatocelluar carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002; 225-235.

31. Zivin S.P., Gaba R.C. Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy. *Semin. Intervent. Radiol.* 2014; 31(2): 212-224.

32. Mehta A., Oklu R., Sheth R.A. Thermal ablative therapies and immune checkpoint modulation: can locoregional approaches effect a systemic response? *Gastroenterology Research and Practice.* 2016; 9251375: 11.

33. Sidana A. Cancer immunotherapy using tumor cryoablation. *Immunotherapy.* 2014; 6(1): 85-93.

34. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н. и др. Радиочастотная термоаблация опухолей печени. Под ред. М.И. Давыдова. Практич. мед. 2007; 192.

35. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Корняк Б.С. и др. Радиочастотная аблация злокачественных опухолей печени (Обзор). *Хирургия*. 2003; 10: 77-80.

36. Machi J, Oishi AJ, Mossing AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Hand-assisted laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: a technical report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002; 12:160–164.

37. Gilliams A.R., Lees W.R. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005; 476-480

References

1. Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 1219-1225.

2. Gillams AR. Radiofrequency ablation in the management of liver tumors. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003; 29(1): 9-16.

3. Patjutko Jul, Chuchuev ES, Podluzhnyj DV, et al. Surgical tactics in treatment of colorectal cancer patients with synchronous liver metastases. *Onkologicheskaja koloproktologija.* 2011; 2: 13-19. [In Russ].

4. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 193-200.

5. Patjutko Jul, Sagajdak IV. Indications and contraindications for liver resections in case of metastases of colorectal cancer. The value of prognostic factors and their classification. *Ann. Hir. Gepatol.* 2003; 8(1): 110-118 [In Russ].

6. Granov DA, Tarazov PG. Endovascular interventions in treatment of malignant tumors of the liver. *SPb. Foliant*. 2002; 287 [In Russ].

7. Verjasova NN. Treatment of malignant tumors of the liver with the use of local injection therapy with ethanol. CNIIRI. SPb. Avtoreferat. 2002; 6-8 [In Russ].

8. Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, et. al. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: A cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery.* 1994; 15(4): 445-451.

9. Elgindy N, Lindholm H, Gunvйn P. High dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: patient acceptance and complications. *Acta Radiologica*. 2000; (5): 458-463.

10. Shaposhnikov AV, Bordshkov JuN, Nepomnjashhaja EM, at al. Local therapy of unresectable liver tumors. *Ann. Hir. Gepatol.* 2004; 9(1): 89-94 [In Russ].

11. Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection, and Radiofrequency Ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *World. J. Surg.* 2001; (25): 693-696.

12. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 3: 199-208.

13. Adam R, Akpinar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg.* 1997; 225: 239–250.

14. Mala T. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control. *Scand. J. Gastroenter.* 2004; 39: 571-578.

15. Samojlov VA, Saljukov JuL, Gladenko AA, et al. Experience in the use of cryodestruction in treatment of metastatic liver cancer. *Ann. Hir. Gepatol.* 1998; 3: 326 [In Russ].

16. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J.R. Coll. Surg. Edinb.* 1998; 43: 141-154.

17. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21: 187-191.

18. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, at al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology.* 2011; 258(2): 351-369.

19. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2014; 14(3): 199-208.

20. Starkov JuG, Shishin KV. Cryosurgery of focal liver lesions. *Hirurgija.* 2000; 7: 53-59 [In Russ].

21. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics.* 2014; 34(5): 1344-1362.

22. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, et al. A 5-year study of cryosurgeryin the treatment of liver tumors. *Arc. Hir. Surg.* 1991; 125: 1520-1524.

23. Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, et al. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am. J. Surg.* 1997; 174: 614-617.

24. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL et al. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2010; 21: 192-203.

25. Lencioni R, de Baere T, Martin RC, at al. Image-guided ablation of malignant liver tumors: recommendations for clinical validation of novel thermal and non-thermal technologies - a western perspective. *Liver Cancer.* 2015; (4): 208–214.

26. Mayo SC, Pawlik TM. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies. *Cancer J.* 2010; 16 (2): 111-117.

27. Scudamore CH, Patterson EJ, Shapiro AM, et al. Liver tumor ablation techniques. *J. Invest. Surg.* 1997; 4: 157-64.

28. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse.* 2011; (5):28-38.

29. Iannitti DA, Martin RC, Simon CJ, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae. The US Phase II trial. HPB (Oxford). 2007; 9(2): 120.

30. Rossi S, Carbagnati P, Rosa L, et al. Laparoscopic radio frequency thermal ablation for treatment of hepatocelluar carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2002; 225-235.

31. Zivin SP, Gaba RC. Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy. *Semin. Intervent. Radiol.* 2014: 31(2): 212-24.

32. Mehta A, Oklu R, Sheth RA. Thermal ablative therapies and immune checkpoint modulation: can locoregional approaches effect a systemic response? *Gastroenterology Research and Practice.* 2016; 9251375: 11.

33. Sidana A. Cancer immunotherapy using tumor cryoablation. Immunotherapy. 2014; 6(1): 85-93.

34. Dolgushin BI, Patjutko JuI, Sholohov VN, et al. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. Edited by MI Davydov. *Prakticheskaja medicina*. 2007; 192 [In Russ].

35. Fedorov VD, Vishnevskij VA, Kornjak BS, at al. Radiofrequency ablation of malignant tumors of the liver (literature review). *Hirurgija.* 2003; 10: 77-80 [In Russ].

36. Machi J, Oishi AJ, Mossing AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Hand-assisted laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: a technical report. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002; 12:160–164.

37. Gilliams AR, Lees WR. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005; 476-480.