

*ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)»*

ЧРЕСКОЖНАЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ ОПУХОЛЕЙ: ПРИНЦИПЫ, ТЕХНОЛОГИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ

П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов

PERCUTANEOUS ENERGY-BASED TUMOR ABLATION: PRINCIPLES, TECHNOLOGIES, RESULTS

П.В. Балахнин

*Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела,
заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, Литера А.
E-mail: balabnin_p@mail.ru*

А.С. Шмелев

*врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, Литера А.*

Е.Г. Шачинов

*научный сотрудник научного отдела,
врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, Литера А.*

P.V. Balabnin

*Candidate of Medicine, Senior Researcher of Scientific Department,
Chief of the Department of Interventional radiology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.
E-mail: balabnin_p@mail.ru*

A.S. Shmelev

*Surgeon of the Department of Interventional radiology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.*

E.G. Shachinov

*Researcher of Scientific Department, Surgeon of the Department of Interventional radiology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.*

Чрескожная энергетическая абляция является перспективным минимально-инвазивным методом лечения нерезектабельных первичных и метастатических опухолей различных локализаций. В работе рассмотрены основные принципы проведения вмешательств, а также существующие технологии, используемые для гипертермической (лазерная, ультразвуковая, радиочастотная и микроволновая абляция), гипотермической (криоабляция) и нетермической (фотодинамическая

абляция, необратимая электропорация) абляции опухолей. Освещены основные механизмы воздействия различных видов энергии на ткани, а также преимущества и недостатки их клинического использования. Проанализированы отдаленные результаты лечения опухолей печени, почек, легких и опухолей других локализаций. Рассмотрены современные представления о влиянии различных видов абляции на иммунную систему организма, а также потенциальные возможности использования абляционных технологий в комбинации с различными методами иммунотерапии рака.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция, необратимая электропорация, лазерная абляция, ультразвуковая абляция, иммунотерапия рака, интервенционная радиология.

Percutaneous energy-based ablation is a promising minimally invasive treatment of unresectable primary and metastatic tumors of different localizations. This article analyzes the basic principles of the interventions, as well as existing technologies that used for hyperthermic (laser, ultrasound, radiofrequency and microwave ablation), hypothermic (cryoablation) and non-thermal (photodynamic ablation, irreversible electroporation) tumor ablation. The authors discussed the mechanisms of the impact of various types of energy to the tissue, and the advantages and disadvantages of their clinical use. The long-term results of treatment of tumors of the liver, kidney, lung and tumors of other localizations were analyzed in the article. The authors considered the modern ideas of the impact of different types of ablation on the immune system, as well as the potential use of ablative technologies in combination with various methods of cancer immunotherapy.

Keywords: radiofrequency ablation, microwave ablation, cryoablation, irreversible electroporation, laser ablation, ultrasound ablation, cancer immunotherapy, interventional radiology.

Хирургическое лечение является золотым стандартом терапии злокачественных опухолей различных локализаций. Однако, несмотря на постоянное совершенствование хирургических технологий, существует большая группа онкологических больных, которым по объективным причинам (наличие тяжелых конкурентных заболеваний, ограниченные функциональные резервы органов, критическая локализация образований, отдаленные метастазы) не могут быть выполнены радикальные оперативные вмешательства. В то же время, у данной категории больных, проведение *полной* или *частичной циторедукции* опухоли тем или иным *минимально-инвазивным способом* может быть оправданным и способствовать увеличению общей продолжительности жизни [1]. Поэтому еще тысячи лет назад люди пытались лечить онкологические заболевания не только хирургическими методами и лекарственными препаратами, но и альтернативными путями, в том числе с использованием различных физических факторов, таких как гипертермия и гипотермия. Подтверждением этому служат слова Гиппократа, произнесенные почти 2500 лет назад: «Чего не лечат лекарства, излечивает железо; чего не врачует железо, исцеляет огонь; чего не исцеляет огонь, то следует считать неизлечимым». Однако, на протяжении многих веков, вплоть до конца XX века, применение «огня» и «льда» в онкологии ограничивалось лишь лечением опухолей наружных локализаций. Реализовать на практике идею «лечения огнем» нерезектабельных злокачественных опухолей паренхиматозных органов стало возможным только в конце XX – начале XXI веков. Именно тогда были созданы сначала экспериментальные, а затем и коммерчески доступные платформы, способные генерировать, передавать и в последующем локально использовать различные виды энергии (лазерной, ультразвуковой, радиочастотной, микроволновой

и гипотермической) в практически любой точке человеческого организма с целью *деструкции опухолей* путем чрескожной установки в них тонких *аппликаторов* [2]. Создание соответствующей аппаратуры дало начало развитию нового направления минимально-инвазивной противоопухолевой терапии – *чрескожной энергетической абляции опухолей* (англ.: *percutaneous (image-guided) energy-based tumor ablation*). Тогда же были сформулированы пять основных постулатов, отличающих новый метод лечения от существовавших ранее: 1) установка аппликаторов (диаметром не более 13 G или 2,45 мм) осуществляется чрескожно непосредственно в опухолевый узел; 2) на всех этапах используется тщательный лучевой контроль; 3) абляция осуществляется с использованием того или иного вида энергии; 4) локализация, размеры и форма зоны абляции непосредственно контролируются человеком, выполняющим вмешательство; 5) некротизированная опухоль остается в организме человека *in situ* [1]. Так как реализация этих принципов невозможна без использования различных *методов лучевой визуализации* (флюороскопия, ангиография, плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ), УЗИ, МСКТ, МРТ и ПЭТ), являющихся прерогативой *интервенционной радиологии*, именно интервенционная радиология способствовала дальнейшему развитию и широкому внедрению в практическую онкологию чрескожных абляционных технологий, а на стыке интервенционной радиологии и онкологии возникла новая субспециальность – *интервенционная онкология*. Таким образом, *чрескожная энергетическая абляция опухолей представляет собой совокупность минимально-инвазивных технологий, направленных на полное уничтожение или значительное разрушение опухолевой ткани посредством воздействия на нее различных видов энергии, передаваемой в зону интереса через специальные интерстициальные аппликаторы, устанавливаемые*

в опухоль чрескожно с использованием тех или иных методов лучевой визуализации [1].

Создание большого числа коммерчески доступных систем для чрескожной энергетической абляции способствовало быстрому и широкому внедрению абляционных технологий в клиническую практику. С каждым годом расширяются показания к использованию различных видов чрескожной абляции для лечения нерезектабельных опухолей печени, почек, легких, костей, молочных желез, надпочечников и опухолей других локализаций. Непрерывно совершенствуются рекомендации по использованию тех или иных видов энергии в различных клинических ситуациях. Так, если в 2000-е годы основным видом чрескожной терапии считалась радиочастотная абляция, то в последнее время все шире используются микроволновая абляция и криоабляция, имеющие ряд существенных преимуществ перед другими методами локального воздействия. Уникальную нишу лечения небольших, но критически расположенных опухолей начинает занимать метод чрескожной необратимой электропорации тканей. В работе будут рассмотрены существующие технологии чрескожной энергетической абляции опухолей и механизмы их биологического воздействия на ткани, преимущества и недостатки клинического использования различных видов энергии, а также принципы проведения вмешательств и отдаленные результаты лечения.

I. Технологии чрескожной энергетической абляции опухолей

Все системы для чрескожной энергетической абляции опухолей состоят из трех основных частей: *генератора, системы передачи энергии* и *интерстициального аппликатора*. *Генерирующая установка*, помимо функции выработки энергии, как правило, имеет встроенную панель, предназначенную для выполнения настроек (время, мощность, целевая температура и т. д.), а также систему мониторинга процесса абляции. Это позволяет отслеживать параметры и производить необходимые изменения во время процедуры в ручном или автоматическом режиме (например, контроль импеданса и/или внутритканевой температуры при радиочастотной абляции). *Система передачи энергии* предназначена для транспортировки энергии от генератора к *аппликатору* и может иметь достаточно простую конструкцию (например, электрический кабель для радиочастотной абляции) или быть устроена очень сложно (например, охлаждаемый коаксиальный волновод для микроволновой абляции). Эффективность работы передающей системы определяется тремя основными параметрами: толщиной и гибкостью кабеля, объемом передаваемой энергии, и степенью нагрева (степенью охлаждения при криоабляции) в процессе работы. *Аппликатор* состоит из *рукоятки, shaft* (несущая часть) и *устройства реализации энергии*, которое

располагается в дистальной части shaft. Все аппликаторы выполняются в виде длинной иглы и имеют заостренный конец для облегчения проникновения в ткани. У всех аппликаторов, в зависимости от вида реализуемой энергии, имеется свое собственное название. Так, для радиочастотной абляции и необратимой электропорации используются *электроды*, для микроволновой абляции – *антенны*, для ультразвуковой абляции – *трансдьюсеры*, для лазерной абляции – *оптоволоконные световоды*, для криоабляции – *криозонды*. Эффективность работы аппликатора определяется его диаметром (чем меньше, тем лучше), отсутствием нагрева shaft в процессе работы (с целью снижения риска повреждения смежных органов и кожи) и самое главное – возможностью создания геометрически правильной и точно контролируемой *зоны абляции*. Таким образом, можно сформулировать *идеальные требования* к клинической платформе для чрескожной энергетической абляции. *Это должна быть компактная и легко транспортируемая установка с простым и интуитивно понятным управлением, тонкой и гибкой системой передачи энергии и тонким аппликатором, толщиной не более 17-21 G (1,5-0,8 мм), способным создавать заранее программируемую зону абляции (без повреждения соединительно-тканых структур) правильной сферической формы диаметром от 1 см до 8 см и более.* К сожалению, ни одна из ныне существующих систем не отвечает этим требованиям полностью, однако все производители оборудования ведут постоянное совершенствование выпускаемых ими установок, систем передачи энергии и аппликаторов.

Принципиально все виды абляции разделяются на *две большие группы*. К первой относятся технологии, в основе работы которых лежит *термическое воздействие на ткани*, которое может быть как *гипертермическим*, так и *гипотермическим*. Если к методам гипотермического воздействия относится только *криоабляция*, то гипертермические технологии целесообразно разделять на те, что используют температуру *выше 100°C* (*интерстициальная лазерная абляция* и *микроволновая абляция*) и воздействующие на ткани в диапазоне температур *от 60°C до 100°C* (*интерстициальная ультразвуковая абляция* и *радиочастотная абляция*). Вторую группу технологий энергетической абляции составляют методики, в основе которых лежит *нетермическое повреждение клеток* и к которым относятся *интерстициальная фотодинамическая абляция* и *необратимая электропорация* [1].

1. Интерстициальная лазерная абляция

Интерстициальная лазерная абляция – *первый метод энергетической абляции*, который был применен на практике в 1983 году *Vown S.G. et al.* для лечения опухолей печени [2, 3]. Тем не менее, до настоящего времени метод не получил широкого применения в связи с серьезными ограничениями его практического использования. Принцип лазерной абляции

основан на трансформации электромагнитной энергии светового пучка, передаваемого по оптоволоконному световоду от источника на диффузор или концевой излучатель аппликатора, в тепловую энергию, вызывающую прямой нагрев прилежащих тканей до температуры 120°C и выше. Это приводит к развитию коагуляционного некроза, механизмы возникновения которого подробно рассмотрены ниже. На практике применяется два вида лазерного излучения близких к инфракрасной области спектра и обладающих максимальной пенетрирующей способностью: диодный лазер с длиной волны 800–980 нм и неодимовый лазер (Nd:YAG) с длиной волны 1064 нм. Преимуществами лазерной абляции является небольшой диаметр аппликаторов, не превышающий 17-21G (1,5–0,8 мм), возможность одновременного использования нескольких световодов, а также полная совместимость с МРТ (аппликатор и система передачи энергии не содержат металлических частей). Поэтому одним из перспективных направлений данного вида абляции считается возможность ее использования для лечения небольших, но критически расположенных опухолей под контролем МРТ с применением режима МР-термометрии. Главным недостатком технологии является небольшая глубина пенетрации лазерной энергии в окружающие ткани в связи с ее быстрой абсорбцией, а также неспособность световой энергии проникать через обезвоженные и/или обугленные структуры. Так как в процессе нагрева неизбежно возникает парообразование, приводящее к вытравливанию, высушиванию и обугливанию тканей, то степень и равномерность некроза, вызываемого лазером, зависит от баланса между подаваемой энергией и интенсивностью вызываемых этой энергией изменений. В связи с этим, максимальная зона абляции, создаваемая одним аппликатором, не превышает 1–2 см в диаметре, что значительно меньше, зоны абляции, возникающей при радиочастотной и, в особенности, микроволновой абляции. Именно поэтому, несмотря на простоту генерации и передачи энергии, а также относительно низкую стоимость, интерстициальная лазерная абляция не получила широкого распространения, остается достаточно мало изученной и в настоящее время используется только в нескольких высокотехнологичных медицинских центрах Европы для лечения опухолей печени, легких и мягких тканей.

2. Интерстициальная ультразвуковая абляция

Впервые идея чрескожного использования ультразвуковой энергии для гипертермической абляции опухолей была высказана Нутупен К. в 1992 году, а в 1993 году им же была предложена первая экспериментальная модель интерстициального ультразвукового аппликатора [4]. Принцип работы метода заключается в том, что поглощение высокоинтенсивной ультразвуковой энергии, генерируемой интерстициальным трансдьюссером в диапазоне 3–11 МГц, сопровожда-

ется очень быстрым нагревом окружающих тканей до температуры 60–90°C. Это приводит к развитию коагуляционного некроза во всем объеме тканей, подвергнутых воздействию. В 1998 году Lafon C. et al. впервые in vivo использовали ультразвуковой аппликатор диаметром 3,8 мм, что позволило им за очень короткое время (20 сек) создавать зону некроза диаметром до 2 см в печени здоровых свиней. Ультразвуковая абляция имеет несколько уникальных преимуществ перед другими видами энергетического воздействия [4]. Трансдьюссер аппликатора можно использовать не только для абляции, но и для визуализации тканей, что может значительно упростить его точное позиционирование в опухолях небольшого диаметра, в особенности, располагающихся в подвижных и смещаемых областях. Кроме того, ультразвуковая визуализация возможна одновременно с проведением абляции, что позволяет в режиме реального времени следить за ходом процедуры. Очень быстрый прогрев тканей значительно снижает диффузию и конвекцию тепла, что способствует формированию четко отграниченной зоны некроза и сокращает время вмешательства. Так как ультразвуковая энергия способна проникать глубоко в ткани, с ее помощью (теоретически) можно формировать достаточно большие зоны некроза. Кроме того, использование цилиндрического трансдьюссера позволяет распределять энергию не радиально, а секторально, что дает возможность управлять направлением ультразвукового пучка, вызывая селективную деструкцию тканей и снижая риск повреждения жизненно-важных структур при близком прилегании к ним опухоли. Несмотря на очевидные преимущества, основным недостатком систем для ультразвуковой абляции является пока еще очень большой диаметр аппликаторов. Основные пути решения данной проблемы лежат в поиске новых эргономичных пьезо-электрических материалов, а также эффективных технологий охлаждения трансдьюссеров, интенсивно нагреваемых в процессе работы. В связи с этим применение интерстициальной ультразвуковой абляции в настоящее время ограничивается экспериментальными исследованиями на животных и поиском технологических решений, способных уменьшить диаметр аппликаторов до 13 G (2,45 мм), что открывает путь к их клинической апробации и дальнейшему использованию в онкологической практике.

3. Радиочастотная абляция

Переменный ток высокой частоты (радиочастотный ток) впервые был использован в медицинских целях Clark W. в 1911 году, после чего быстро получил широкое распространение в хирургии для разрезания и коагуляции тканей. В 1985 году Huang S. et al. выполнили первую транскатетерную абляцию проводящих путей сердца с целью лечения сердечной аритмии. На тот момент существующие технологии позволяли создавать зону абляции не превышающую несколько

миллиметров. В начале 1990-х годов разработка генерирующих установок и специальных электродов позволила создать клинические платформы, способные выполнять абляцию больших объемов тканей, что сделало возможным использование радиочастотной энергии для лечения злокачественных опухолей. *Первый опыт* использования радиочастотной абляции для лечения мелких узлов гепатоцеллюлярного рака описан Rossi S. et al. в 1995 году [2]. В дальнейшем радиочастотная абляция быстро получила распространение и в настоящее время широко используется для лечения опухолей печени, почек, легких и опухолей других локализаций.

При проведении радиочастотной абляции *переменный электрический ток* высокой частоты (в диапазоне 375–500 КГц) проходит через биологические ткани по существующим *ионным каналам* и, благодаря присущему биологическим тканям *сопротивлению*, вызывает интенсивное движение ионов, приводящее к выделению большого количества тепловой энергии (*эффект Джоуля*) [2,5]. Максимальная выработка тепловой энергии происходит в области *наибольшей плотности тока*, то есть непосредственно в месте контакта аппликатора с тканями, после чего тепловая энергия распространяется дальше путем *диффузии*, а глубина ее проникновения зависит от *теплопроводности* тканей и *эффекта теплоотведения* (проявляющегося в значительно меньшем нагреве тканей, прилежащих к крупным сосудам или к бронхам). *Прямое и не прямое* повреждение клеток и их внутриклеточных структур (как при радиочастотной, так и при других видах гипертермической абляции) напрямую зависит от *температуры нагрева* тканей и *продолжительности воздействия* этой температуры. Поскольку радиочастотная абляция обеспечивается *электрическим током*, для ее проведения необходим замкнутый *электрический контур*, состоящий из генератора тока, системы передачи энергии (электрического кабеля), тонкого интерстициального аппликатора (электрода), пациента (тело которого является резистором) и большого дисперсионного электрода (заземляющей пластины) [5]. Хотя проведение радиочастотной абляции возможно также с использованием *битолярных электродов* (циркуляция тока происходит между двумя полюсами, расположенными в дистальной части одного аппликатора или между двумя аппликаторами) большинство систем, получивших широкое клиническое распространение, являются *монополярными*.

Существенным технологическим недостатком радиочастотной абляции, ограничивающим ее дальнейшее развитие, является то, что при нагреве до температуры более 100°C неизбежно возникает *парообразование*, приводящее к *вытапливанию*, *высушиванию* и *обугливанию* тканей, следствием чего является критическое *увеличение импеданса* (то есть *снижение электропроводности*) и разрыв электрической цепи,

что значительно затрудняет дальнейшее проведение процедуры. В связи с этим рабочими температурами, *принудительно* используемыми при проведении радиочастотной абляции, являются *температуры в диапазоне 60–100°C*, что с одной стороны *ограничивает размеры зоны абляции*, а с другой – делает ее крайне *чувствительной к эффекту теплоотведения* [5]. При этом, чем дальше ткани располагаются от аппликатора, тем медленнее происходит их нагревание и тем больше времени, соответственно, необходимо для развития необратимого повреждения клеток. Производителями были предложены, и в настоящее время используются, различные способы, позволяющие снизить зависимость методики от вышеуказанных ограничений [6–10]. К ним относятся применение пульсирующей входящей энергии, использование водяного охлаждения (*электроды с внутренним охлаждением*), параллельная установка нескольких электродов (*кластерные электроды*), увеличение поверхности контакта с опухолью путем раскрытия электрода в виде зонтика или звезды (*выдвигаемые электроды*), непрерывная подача в ткани физиологического раствора (*перфузируемые электроды*), а также электронный контроль импеданса и/или температуры в зоне абляции. Тем не менее, *основными недостатками радиочастотной абляции* остаются относительно *небольшая генерируемая зона некроза (4–6 см)*, позволяющая лечить опухоли диаметром *не более 3 см*, высокая зависимость от эффекта теплоотведения (*невозможна полная абляция опухолей*, прилежащих к сосудам диаметром *более 3 мм*), сложность лечения опухолей, расположенных в тканях с *высоким импедансом* и/или *низкой теплопроводностью* (например, опухолей легких и костей), необходимость использования дисперсионного электрода и связанные с ним осложнения (ожоги при неправильном наложении), невозможность *одновременного* использования нескольких аппликаторов, невозможность оценки зоны абляции под УЗИ во время процедуры (в связи с *парообразованием*), плохо предсказуемая зона абляции и большая длительность процедуры [5–10].

Преимуществами радиочастотной абляции, сделавшими ее «основной рабочей лошадкой» интервенционной онкологии, являются относительная простота генерации и транспортировки энергии, низкая стоимость оборудования и расходных материалов, а также небольшой диаметр аппликаторов (18–21 G, или 1,25–0,8 мм) [6–10]. Радиочастотная абляция является *первым методом*, показавшим свою высокую эффективность для лечения ряда злокачественных опухолей, поэтому в настоящее время она рассматривается как «стандарт», с которым принято сравнивать остальные виды чрескожного энергетического воздействия. Кроме того, механизмы биологического воздействия радиочастотной абляции на ткани имеют ряд уникальных особенностей, способствующих стимуляции системного противоопухолевого иммунитета. Это

делает метод перспективным для его дальнейшего использования в комбинации с различными методами иммунотерапии рака.

Биологические механизмы повреждающего действия радиочастотной абляции на ткани.

При проведении радиочастотной абляции (как и при всех других *термических* методах абляции) в тканях формируется *три* зоны воздействия: *центральная зона коагуляционного некроза*, периферическая или *транзиторная зона сублетальной гипертермии* (в которой клетки могут либо восстанавливаться, либо подвергаться процессу апоптоза) и *зона неповрежденных тканей*, состоящая из клеток, не подвергавшихся термическому воздействию [11]. Гибель опухолевых клеток при проведении радиочастотной абляции возникает как вследствие их *прямого*, так и *непрямого* повреждения. *Прямое повреждение* клеток обусловлено процессами, происходящими на трех уровнях (*тканевом, клеточном и субклеточном*), и зависит от *температуры воздействия, продолжительности* теплового воздействия и *чувствительности тканей* к гипертермии (опухолевые клетки являются более термочувствительными). При воздействии на ткани температурами в диапазоне $40-45^{\circ}\text{C}$ необратимое повреждение клеток возникает не ранее, чем *через 30-60 мин* непрерывного приложения энергии. При воздействии температурами $45-60^{\circ}\text{C}$ происходит экспоненциальное сокращение времени, необходимого для индукции клеточной гибели. Ведущую роль при этом играет *денатурация жизненно важных ферментов клеточной мембраны*, в результате чего возникает нарушение ее транспортной функции и лизис клеток. Другими механизмами, приводящими к клеточной гибели, является повреждение митохондриальных мембран, нарушение репликации ДНК, нарушение синтеза РНК, высвобождение лизосомальных энзимов, а также повреждение комплекса Гольджи [11]. При воздействии на ткани температурой, *превышающей 60°C* , происходит *очень быстрая денатурация белковых структур* и гибель клеток путем *коагуляционного некроза*. Так как рабочая температура, используемая при радиочастотной абляции (а также при ультразвуковой абляции), *не превышает 100°C* , некоторые белковые молекулы подвергаются *только частичной денатурации*. В связи с этим гибнущие клетки содержат большое число частично сохранных белковых структур, в том числе и *опухолевые антигены*. *Непрямое или отсроченное повреждение* клеток возникает в более позднем периоде и связано с *индукцией апоптоза, ишемией* (обусловленной повреждением микроциркуляторного русла и ишемически-реперфузионным синдромом), а также – с *иммунным ответом* [11]. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что после радиочастотной абляции в транзиторной зоне, прилежащей к зоне коагуляционного некроза, возникает *выраженная воспалительная*

реакция, проявляющаяся инфильтрацией ее *нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, натуральными киллерами*, а также *B- и T-лимфоцитами*. При этом такая же инфильтрация нередко наблюдается и в *отдаленных метастазах*, которые не были подвергнуты абляции, что свидетельствует о развитии *общего иммунного ответа*. В литературе были неоднократно описаны случаи уменьшения размеров отдаленных метастазов в ответ на радиочастотную абляцию первичной опухоли (*абскопальный ответ*). Принято считать, что системная иммунная реакция, возникающая после радиочастотной абляции, обусловлена выделением во внеклеточное пространство и системный кровоток большого количества иммунных внутриклеточных субстанций, таких как *РНК, ДНК, белков теплового шока (HSPs) и высокомолекулярной группы протеина B1 (HMGB1)*. Помимо этого после радиочастотной абляции отмечается значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул сосудистой адгезии. В системном кровотоке повышается уровень *интерлейкинов IL-1b, IL-6, IL-8*, а также уровень *фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа)* [11, 15, 16]. При этом основной субстанцией, играющей ключевую роль в стимуляции противоопухолевого иммунитета после радиочастотной абляции, является белок *HSP70*. Во многих исследованиях было показано, что повышение уровня *HSP70* коррелирует с улучшением выживаемости пациентов, перенесших радиочастотную абляцию. Способность радиочастотной абляции вызывать *системную воспалительную реакцию* и *стимулировать противоопухолевый иммунный ответ*, возможно, может быть использована в будущем для лечения онкологических заболеваний в сочетании с различными методами иммунотерапии рака. Таким образом, *радиочастотная абляция является наиболее изученным видом чрескожной энергетической абляции, широко используемым в практической медицине для лечения опухолей печени, почек, легких и опухолей других локализаций диаметром менее 3 см. В то же время радиочастотная абляция имеет ряд существенных ограничений, которые не могут быть преодолены в ближайшее время в силу технологических особенностей работы данной системы.*

4. Микроволновая абляция

Чрескожная микроволновая абляция впервые была применена для лечения опухолей печени *Seki T. et al.* в 1994 году (радиочастотная абляция – в 1995 году), однако, широкое внедрение ее в клиническую практику заняло *значительно больше времени*, чем внедрение радиочастотной абляции [2, 12]. Основная причина была связана с определенными *техническими проблемами* транспортировки и реализации микроволновой энергии в тканях. Решение этих проблем со временем позволило создать аппликаторы необходимой мощности и, в то же время, *приемлемого для чрескожного использования диаметра*. В отличие от радиочастот-

ной абляции, где интерстициальный электрод является активным источником энергии, а нагрев тканей происходит путем диффузии, при микроволновой абляции аппликатор выполняет функцию антенны, излучающей электромагнитную энергию (передаваемую от генератора по волноводу) непосредственно на весь объем тканей, что приводит к их прямому нагреву. Излучаемая энергия в диапазоне 915 МГц или 2,45 ГГц вызывает вращение находящихся в тканях полярно заряженных молекул (главным образом воды), в результате чего, под действием силы трения происходит преобразование кинетической энергии в тепловую (эффект вращающихся диполей, или эффект диэлектрического гистерезиса). Принципиально иной механизм реализации микроволновой энергии в тканях дает микроволновой абляции ряд существенных преимуществ по сравнению с радиочастотной и лазерной абляцией. Так как микроволны способны беспрепятственно проникать в любые ткани организма, в том числе через обезвоженные и обугленные структуры, микроволновая абляция практически не зависит от эффекта вытаривания тканей. Поэтому при ее проведении ткани могут быть нагреты до очень высоких температур, превышающих 150°C. В практической работе это дает возможность создавать большие (диаметром до 8 см) зоны некроза, за очень короткое время (2–8 мин), а также снизить зависимость абляции от эффекта теплоотведения (возможна полная деструкция опухолей, прилежащих к сосудам диаметром до 10 мм) [6–10,12]. В связи с тем, что методика не зависит от электропроводности тканей, с одинаковой эффективностью терапевтическому воздействию могут быть подвергнуты опухоли, располагающиеся как в органах с низким импедансом (например, опухоли печени), так и в органах с высоким импедансом (например, опухоли легких и костей). Другим преимуществом, по сравнению с радиочастотной абляцией, является возможность одновременного использования нескольких антенн, что позволяет: 1) воздействовать на опухоль большого диаметра путем параллельной установки в нее нескольких аппликаторов с целью создания перекрывающихся зон некроза; 2) использовать эффект синергии, располагая рядом несколько аппликаторов; 3) конфигурировать зону абляции опухолей неправильной формы; 4) одновременно лечить несколько новообразований, значительно сокращая общее время вмешательства [6–10].

Основным недостатком технологии является сложность передачи больших объемов энергии, связанная с интенсивным нагревом волноводов и антенн. Это приводит к необходимости использования различных видов внутреннего охлаждения shaft с целью снижения риска ожога смежных органов и кожи. Следствием этого является все еще достаточно большой диаметр аппликаторов (14–17 G, или 2,1–1,5 мм), громоздкие волноводы и достаточно

высокая цена практического использования. Так как при микроволновой абляции ткани подвергаются воздействию очень высоких температур, методика может быть достаточно рискованной для лечения опухолей, прилежащих к жизненно-важным структурам, таким как ободочная кишка или чашечно-лоханочная система почки. Общим недостатком всех гипертермических методов воздействия остается плохая ультразвуковая визуализация зоны абляции как в процессе вмешательства, так и сразу после его окончания, связанная с интенсивным внутритканевым парообразованием.

Биологические механизмы повреждающего действия микроволновой абляции на ткани. Воздействие микроволновой абляции (а также лазерной абляции) существенно отличается от воздействия, оказываемого радиочастотной абляцией. Прямое повреждение опухолевых клеток осуществляется температурами, значительно превышающими 100°C, в связи с чем большинство белков, в том числе и опухолевые антигены, подвергаются полной денатурации и не могут быть распознаны иммунной системой организма [11]. Поэтому, с точки зрения отсроченного, или непрямого повреждения тканей, микроволновая абляция является очень слабым стимулятором местного воспаления и практически не влияет на формирование противоопухолевого иммунитета. После микроволновой абляции определяется минимальная, по сравнению с радиочастотной абляцией, экспрессия белка HSP70 и индукция провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1, IL-6. Несмотря на это, ранее было установлено, что выраженная инфильтрация транзитной зоны после микроволновой абляции различными иммунными клетками является хорошим прогностическим фактором, коррелирующим с улучшением общей выживаемости и снижением числа местных рецидивов [11].

В настоящее время микроволновая абляция является второй, после радиочастотной абляции, технологией, получившей широкое применение для лечения опухолей печени, почек, легких, костей и опухолей других локализаций, однако, информация по отдаленным результатам ее использования остается пока ограниченной. Особенности методики позволяют надеяться на ее высокую эффективность для лечения новообразований диаметром более 3 см, а также опухолей, прилежащих к крупным сосудам (диаметром более 3 мм).

5. Криоабляция

Использование отрицательных температур для лечения онкологических заболеваний имеет давнюю историю. В 1850 г Arnott J. впервые применил замороженный солевой раствор для терапии опухолей молочной железы и тела матки. Уже в 1960-е годы были созданы первые экспериментальные криогенные установки, работавшие на жидком азоте, которые позволили провести ряд опытов на животных.

В 1991 году Ravikumar T. et al. опубликовали первый пятилетний опыт *криохирургического* лечения опухолей печени *открытым* способом. Первая коммерчески доступная система, основанная на методе *накачки жидкого азота* (криогенная установка второго поколения), была выпущена в 1991 году, а в 1993 году Onik G. et al. сообщили о первом опыте ее клинического применения для лечения опухолей печени [2]. Однако, так как диаметр используемых *троакарных аппликаторов* составлял 10–12 мм, проведение криоабляции в клинической практике было возможным только *открытым* или *лапароскопическим* способом, то есть исключительно с использованием *хирургических методов лечения*. Появление и стремительное развитие *чрескожной криоабляции* связано с созданием в начале 2000-х годов коммерчески доступных *криогенных установок третьего поколения*, в которых для охлаждения криозондов используется не жидкий азот, а находящийся под большим давлением газ *аргон* [13, 14]. Изменение технологии охлаждения криозондов (переход с жидкого теплоносителя на газообразный) позволило *почти в десять раз* уменьшить их диаметр (до 13–17 G, или 2,45–1,5 мм), что сделало возможным *безопасное* использование криоабляции в *интервенционной радиологии*. *Первое сообщение* об успешном применении чрескожной криоабляции для лечения гепатоцеллюлярного рака у 34 пациентов опубликовано *Qian G.J. et al.* в 2003 году. В дальнейшем методика быстро получила признание интервенционных радиологов и в настоящее время все шире используется для лечения опухолей печени, почек, легких, костей, мягких тканей, надпочечников, молочных желез, поджелудочной железы и опухолей других локализаций [13, 14].

Принцип работы современных криогенных установок основан на использовании *эффекта Джоуля-Томсона*. При проведении криоабляции *аргон*, находящийся под высоким давлением (3500 psi, или 234 бар), медленно «протекает» внутри рабочей части аппликатора в область атмосферного давления через дроссельную заслонку, что приводит к его расширению и *интенсивному охлаждению* (положительный эффект *адиабатического дросселирования*), передающемуся путем *конвекции* и *кондукции* на стенки *криозонда* [13, 14]. Современные криозонды диаметром 17 G (1,5 мм) способны охлаждать непосредственно прилежащие к ним ткани до температуры ниже -160°C , а криозонды диаметром 14 G (2,1 см) – до температуры -220°C . За счет *абсорбции тепловой энергии из тканей*, прилежащих к криозонду, происходит их быстрое охлаждение до критически низких температур, вызывающее кристаллизацию внеклеточной и внутриклеточной жидкости и формирование «*ледяного шара*», периферия которого имеет температуру 0°C , а область терапевтических температур (от -20°C до -40°C) формируется в 4–5 мм от его поверхности. Для быстрого размораживания криозондов исполь-

зуется *гелий*, обладающий отрицательным эффектом адиабатического дросселирования, заключающимся в *нагревании* газа при его медленной декомпрессии внутри рабочей части аппликатора.

Криоабляция обладает несколькими механизмами повреждающего действия на ткани, принципиально различающимися в *центральной* и *транзиторной* зонах термического воздействия [11, 13]. В *центральной* зоне происходит *прямое повреждение клеток*, *ишемическое повреждение клеток*, а также *иммуномодуляция*, в то время как в *транзиторной* зоне гибель клеток осуществляется путем *апоптоза*. *Прямое повреждение клеток* центральной зоны обусловлено главным образом *клеточной дегидратацией*, развивающейся при охлаждении тканей до температуры -20°C и ниже. При быстром охлаждении тканей вода, находящаяся во внеклеточном пространстве, замерзает *несколько быстрее*, чем внутриклеточная жидкость, охлаждению которой препятствует *клеточная мембрана*. Это приводит к *повышению осмолярности* внеклеточной жидкости, которая начинает «вытягивать» воду из клетки в связи с нарастающим *осмотическим градиентом*. *Дегидратация клетки* сопровождается ее сморщиванием, повреждением клеточных органелл и значительным повышением концентрации ионов, нарушающих функцию многих белковых структур. Дополнительным фактором, приводящим к повреждению клеточных органелл, является *кристаллизация внутриклеточной жидкости*. Однако необратимое повреждение клеток происходит только в *процессе оттаивания тканей*, когда вода из межклеточного пространства устремляется внутрь клетки, где оттаивание происходит медленнее, а осмолярность значительно выше. Это приводит к разбуханию клетки и *разрыву ее клеточной мембраны*. *Ишемическое повреждение клеток* в центральной зоне обусловлено *разрушением эндотелия микроциркуляторного русла* (сопровождающегося *агрегацией тромбоцитов, сосудистым стазом и микротромбозом*), а также *холодовой вазоконстрикцией*. Криоабляция вызывает *выраженную воспалительную реакцию* организма и обладает *значительно большей иммуногенностью* по сравнению с радиочастотной и, тем более, микроволновой абляцией [11, 13, 14]. После криоабляции уровень определяемых в крови цитокинов, в том числе *IL-1, IL-6 TNF-альфа*, значительно выше, чем после использования *гипертермических* методов воздействия. Связано это с тем, что радиочастотная, микроволновая и другие виды *гипертермической абляции* вызывают интенсивную *денатурацию* белковых молекул и сокращают число *интактных опухолевых антигенов*. Кроме того, гипертермическая коагуляция тканей препятствует выбросу в кровоток уцелевших фрагментов белковых структур. В отличие от этого, криоабляция не приводит к полному повреждению интрацитоплазматических органелл и ультраструктурных компонентов клеток, делая их

доступными для иммунной системы организма. В результате лизиса клеток, подвергнутых прямому повреждению, происходит выделение во внеклеточное пространство большого количества *фрагментов ДНК, РНК, HSPs и HMGB1*, что приводит к активации врожденного иммунитета организма, а также макрофагов и дендритных клеток [11, 13, 14]. Показано, что после криоабляции происходит интенсивная инфильтрация зоны повреждения сначала *нейтрофилами*, а в последующем и *макрофагами*. Кроме того в системном кровотоке значительно повышается содержание *опухоль-специфических антител*, возрастает активность *натуральных киллеров*, развивается *опухоль-специфический Т-клеточный ответ* в регионарных лимфатических узлах и *повышается уровень Т-клеток*, циркулирующих в системном кровотоке [11, 13, 14]. Выраженная воспалительная реакция, развивающаяся после криоабляции, способствовала началу проведения большого числа исследований, *направленных на изучение иммуномодулирующего действия методики* и возможностей ее использования в клинической практике [15, 16]. В *транзитной зоне*, подвергнутой действию сублетальных температур, гибель части клеток происходит преимущественно путем *апоптоза*. При этом *баланс между некрозом и апоптозом* является крайне важным для последующего иммуномодулирующего эффекта криоабляции. Известно, что именно *некротизированные клетки приводят к стимуляции иммунной системы*, в то время как *клетки, подвергнутые апоптозу*, могут оказывать *иммуносупрессивное действие* [11, 13–16]. Прямое и не прямое повреждение клеток и их внутриклеточных структур зависит от *скорости замораживания тканей* (чем быстрее, тем лучше), *температуры замораживания* (чем ниже, тем лучше), *продолжительности целевого замораживания* (чем дольше, тем лучше), *скорости оттаивания* (чем медленнее, тем лучше) и *числа проведенных циклов* (чем больше, тем лучше) [13, 14]. В связи с этим не переменным условием эффективности процедуры криоабляции является медленное *пассивное оттаивание* «ледяного шара» с последующим *повторением* цикла замораживания.

Чрескожная криоабляция имеет *ряд важных преимуществ* перед остальными методами энергетического воздействия, что делает ее *крайне перспективной* для дальнейшего широкого использования [6–10, 13, 14]. Во-первых, современные криозонды способны формировать в тканях «ледяной шар» с изотермой -20°C размерами *3,0x4,8 см* (при этом общие размеры «ледяного шара» составляют *4,0x5,5 см*). Так как во время процедуры одновременно можно использовать *до 25 параллельно устанавливаемых аппликаторов* (работающих независимо друг от друга), криоабляции могут быть подвергнуты опухоли *очень большого диаметра (5 см и более)*, что практически невозможно выполнить с применением радиочастотной, интерстициальной лазерной и интерстициальной

фотодинамической абляции, а также необратимой электропорации. Кроме того, использование нескольких криозондов позволяет выполнять абляцию сразу нескольких опухолей *одновременно*. Во-вторых, ледяной шар *хорошо визуализируется* как с помощью *КТ и МРТ*, так и *при ультразвуковом исследовании*, что позволяет *легко контролировать край абляции в режиме реального времени* для: 1) адекватной оценки зоны абляции, 2) значительного снижения риска повреждения жизненно-важных структур (например, нервных стволов) и 3) конфигурации зоны абляции опухолей неправильной формы. В-третьих, зона *гипотермического* повреждения тканей четко визуализируется при ультразвуковом исследовании *сразу после окончания абляции*, что дает возможность оценить ее размеры, а также наличие *остаточной опухоли* и, при необходимости, повторить процедуру. В-четвертых, криоабляция *в значительно меньшей степени*, чем гипертермические методы воздействия, повреждает соединительно-тканые структуры (коллагеновые волокна) различных органов и тканей. В связи с этим ее использование является *более безопасным* для лечения опухолей, прилежащих к желчному пузырю, толстому кишечнику, мочевому пузырю и другим полым органам, то есть в случаях, когда существует риск перфорации этих органов после применения *гипертермического* воздействия. В-пятых, использование режима «*приклеивания*» (примораживания) криозондов позволяет не только полностью *избежать риска их смещения* в процессе установки в опухоль и во время криоабляции, но и *активно манипулировать тканями*, например, с целью отодвигания опухоли от стенки ободочной кишки. В-шестых, благодаря анестезирующему действию отрицательных температур, проведение криоабляции *не требует внутривенного наркоза* и выполняется, как правило, *под местной анестезией*. Это позволяет проводить вмешательства у пациентов с противопоказаниями к наркозу и амбулаторных пациентов, а также в тех случаях, когда в процессе процедуры требуется активное участие самого больного (например, для задержки дыхания). Кроме того, болевой синдром после выполнения криоабляции также значительно менее выражен, чем болевой синдром, наблюдаемый после гипертермических методов энергетического воздействия. В-седьмых, использование *МРТ-совместимых криозондов* позволяет выполнять криоабляцию под непосредственным контролем магнитно-резонансной томографии, в том числе с использованием режима *MR-термометрии*. Это дает возможность максимально безопасно выполнять абляцию критически расположенных опухолей. И наконец, одним из важных свойств криоабляции (о чем уже было сказано ранее) является ее способность вызывать выраженную воспалительную реакцию организма, обусловленную выделением из поврежденных клеток большого числа опухолевых антигенов, что в будущем может быть использовано в комбинации с

различными методами иммунотерапии для стимуляции противоопухолевого иммунитета [15, 16].

Основным недостатком криоабляции является ее высокая стоимость, обусловленная с одной стороны высокой ценой аппликаторов, а с другой – необходимостью использования достаточно дорогих газов (аргона и гелия), которые в процессе работы выделяются в атмосферу и требуют дозаправки баллонов [13, 14]. Определенные надежды возлагаются на создание криогенных установок четвертого поколения, в которых для охлаждения криозондов планируется использовать аргон, сжатый до максимальных значений и циркулирующий в закрытом контуре системы, что избавит от необходимости постоянной заправки баллонов. При этом нагрев криозондов с целью их оттаивания планируется осуществлять с использованием электрической энергии. Классическим недостатком чрескожной криоабляции является также более высокий, по сравнению с гипертермическими методами воздействия, риск кровотечения, обусловленный отсутствием возможности выполнения коагуляции пункционного канала. Однако последние поколения криозондов уже оснащены этой опцией, позволяющей выполнять электрический нагрев тканей до температуры в 200°C. Еще одним классическим осложнением криоабляции принято считать криошок, являющийся проявлением системной воспалительной реакции организма, сопровождающейся высокой летальностью и описанный ранее многими исследователями при открытых вмешательствах на печени. Однако известно, что развитие криошока наблюдается только при замораживании более 35% печеночной паренхимы, а при проведении чрескожной абляции данное осложнение в литературе описано не было. К недостаткам криоабляции относится также чувствительность методики к эффекту теплоотведения, в связи с чем существует риск неполной деструкции опухолей, прилежащих к крупным сосудам. Кроме того процедура криоабляции занимает значительно больше времени, чем выполнение радиочастотной или микроволновой абляции, в особенности при необходимости лечения множественных образований. Связано это с необходимостью выполнения двукратного цикла «замораживания-оттаивания», каждый из которых требует в среднем 20 минут времени (10 минут на замораживание и 10 минут на пассивное оттаивание). Таким образом, чрескожная криоабляция, являясь относительно новым методом лечения опухолей, обладает большим потенциалом для дальнейшего широкого внедрения в клиническую практику. В настоящее время проводится изучение отдаленных результатов методики для лечения опухолей печени, почек, легких, костей, надпочечников, молочной железы, поджелудочной железы и опухолей других локализаций. Перспективным представляется использование криоабляции для

лечения опухолей диаметром более 3 см, а также ее применение, в комбинации с различными методами иммунотерапии, для стимуляции противоопухолевого иммунитета.

6. Интерстициальная фотодинамическая абляция

Интерстициальная фотодинамическая лазерная абляция, впервые была использована в 2001 году Tanaka H. et al. для лечения опухолей молочной железы, а в 2003 Engelmann K. et al. – для терапии метастазов в печени [17]. Хотя данный способ лечения и является вариантом лазерной терапии, на наш взгляд, он должен рассматриваться отдельно, так как имеет отличный от последней, преимущественно не термический, механизм повреждения тканей. Основным патогенетическим фактором, вызывающим гибель опухолевых клеток при фотодинамической терапии является активный или синглетный кислород, образующийся в молекулах липидов и белков клеточной мембраны и внутриклеточных органелл при воздействии на них фотосенсибилизатора и квантов света, следствием чего является появление большого числа свободных радикалов. При этом происходит разрушение белков клеточной мембраны, вызывающее гибель клетки [17]. Вторым механизмом некроза тканей в зоне абляции принято считать их ишемическое повреждение, обусловленное разрушением эндотелия сосудов, агрегацией тромбоцитов и последующим тромбозом микроциркуляторного русла. Поскольку после гибели клеток остается большое количество фрагментов белковых структур (в том числе и опухолевые антигены), в литературе обсуждается вопрос о возможном влиянии фотодинамической терапии на гуморальный и клеточный иммунитет. В качестве источника энергии чаще всего используются лазеры с длиной волны 630 нм и аппликаторы аналогичные тем, что применяются для интерстициальной лазерной абляции. При проведении процедуры необходимо точно учитывать такие параметры как тип и доза вводимого фотосенсибилизатора, интервал времени между введением фотосенсибилизатора и началом абляции, интенсивность излучения, световая доза и длина волны. Единственным преимуществом использования данного метода лечения является значительно меньшая болезненность процедуры по сравнению с лазерной, радиочастотной и микроволновой абляцией [17]. К основным недостаткам методики относятся очень маленькая генерируемая зона абляции (диаметром 0,7–2,0 см), что требует обязательного одновременного использования нескольких аппликаторов, а также необходимость введения фотосенсибилизатора. В связи с этим методика не получила в настоящее время распространения, а ее использование ограничивается проведением небольшого числа клинических исследований в нескольких научно-исследовательских медицинских центрах.

7. Необратимая электропорация

Обратимая электропорация (временное повышение проницаемости клеточных мембран под воздействием электрического тока) впервые была использована для переноса генов в клетку мыши Neumann E. et al. в 1981 году. В 1991 году Mir I.M. et al. предложили использовать обратимую электропорацию для улучшения проникновения химиопрепаратов в опухоль, что дало начало такому медицинскому направлению как *электрохимиотерапия*. Тогда же авторами был отмечен побочный эффект методики – *развитие необратимой электропорации клеточных мембран*, приводящей к гибели части клеток [18]. На основе этого принципа в 2007 году была создана коммерчески доступная установка для проведения необратимой электропорации опухолей, а в 2011 году Thomson K.R. et al. опубликовали *первые данные* по ее клиническому использованию. Механизм действия *необратимой электропорации* основан на том, что при воздействии на ткани несколькими короткими высоковольтными импульсами электрического тока определенной частоты (продолжительностью от нескольких микросекунд до миллисекунд) возникает электрическое поле напряженностью в 3 кВ/см, «пробивающее» мембраны клеток, вследствие чего в них появляются *наноразмерные дефекты (проводящие поры, или нанопоры)*, которые, в отличие от обратимой электропорации, не могут быть устранены клеткой самостоятельно [11, 18]. Наличие постоянно существующих *нанопор* лишает клетку возможности *сохранять гомеостаз* и приводит к ее гибели *путем апоптоза*. Поскольку необратимая электропорация тканей вызывает повреждение клеток *нетермическим способом*, она имеет *два основных преимущества* по сравнению с *термическими методами* энергетической абляции [18]. Во-первых, необратимая электропорация практически *не повреждает соединительнотканые структуры* (коллагеновые волокна), что делает ее крайне привлекательным методом лечения опухолей, прилежащих к жизненно важным органам, таким как ободочная кишка, желчные протоки, органы средостения и т.д. Во-вторых, методика практически *не зависит от эффекта теплоотведения*, в связи с чем ее можно использовать для лечения опухолей, *прилежащих к крупным и даже магистральным сосудам*. Кроме того, в отличие от термических методов абляции, после необратимой электропорации *не возникает транзитной зоны* повреждения тканей, что позволяет сразу после воздействия энергии точно определять границы и размеры *будущего некроза тканей*. Существенным недостатком необратимой электропорации является *относительно небольшая зона абляции*, которая возникает при использовании одного электрода, а одновременное использование *более чем трех электродов* (устанавливаемых на расстоянии 1–2 см друг от друга) считается технически сложным и недостаточно эффективным [18]. В связи

с этим, максимальная зона некроза, которая может быть создана с помощью данного метода энергетического воздействия, в настоящее время *не превышает 3–4 см* [18]. Кроме того, проведение необратимой электропорации требует *эндотрахеального наркоза* и дополнительной *полной миорелаксации* пациента, так как воздействие тока сопровождается интенсивным *сокращением мышц*. Для снижения риска развития *сердечной аритмии* импульсы тока подаются только в *фазу абсолютного рефрактерного периода* сердечного ритма, в связи с чем работа аппаратуры требует ее обязательной *синхронизации с ЭКГ*. Другими недостатками является *отсутствие режима коагуляции пункционного канала*, повышающего риск кровотечения в послеоперационном периоде и *высокая стоимость процедуры*.

Таким образом, в настоящее время необратимая электропорация рассматривается как *эффективный метод лечения небольших (диаметром до 10 мм) опухолей печени (а возможно и опухолей других локализаций), прилежащих к жизненно-важным органам или крупным кровеносным сосудам, а также как перспективный метод циторедуктивной терапии местно-распространенного рака поджелудочной железы*.

II. Принципы выполнения чрескожной энергетической абляции опухолей

Чрескожная энергетическая абляция опухолей, как отдельное направление противоопухолевой терапии обладает своей определенной *терминологией, принципами проведения вмешательств* и четкими *критериями оценки их эффективности* [1]. Проведение чрескожной энергетической абляции может состоять из *одной процедуры абляции*, во время которой выполняется *одна абляция* или *несколько абляций*, позволяющих подвергнуть воздействию *все целевые узлы* за одно интервенционно-радиологическое вмешательство. В более сложных случаях лечение может состоять из *нескольких процедур*, составляющих по аналогии с лучевой терапией *курс лечения*. При этом в курс лечения может входить не только *несколько процедур абляции*, но и *дополнительные интервенционно-радиологические вмешательства*, выполняемые для повышения эффективности локальной терапии (например, эмболизация сосудов с целью *снижения эффекта теплоотведения* или химиоэмболизация с целью *уменьшения размеров опухоли*). По *планируемому конечному результату*, абляция может быть *потенциально курабельной* (полная циторедукция), *циторедуктивной* и *паллиативной* [1]. Под *курабельной абляцией* принято понимать *полную эрадикацию всех опухолевых клеток (полную циторедукцию)* во всех целевых узлах при отсутствии видимых нецелевых узлов. *Циторедуктивная абляция* направлена на *полную или частичную деструкцию* бессимптомных целевых узлов при

наличии других нецелевых узлов с одной единственной целью – *уменьшить объем опухоли* в организме или *контролировать прогрессирование заболевания*. *Паллиативная абляция* заключается в полной или частичной деструкции *симптомных узлов* с целью *снижения вызываемых ими симптомов* (например, болевого синдрома при метастазах в кости, или карциноидного синдрома, обусловленного гормонально-активными метастазами нейроэндокринной опухоли в печени). *Решение о целесообразности* выполнения чрескожной энергетической абляции (курабельной, циторедуктивной или паллиативной) должно приниматься *мультидисциплинарной комиссией*, в состав которой обязательно входит профильный хирург, химиотерапевт, радиолог и *интервенционный радиолог* (рентгенохирург). Если принимается положительное решение о необходимости такого лечения, то дальнейшее планирование тактики терапии осуществляется непосредственно интервенционным радиологом. Им определяется *число* необходимых процедур абляции, *целесообразность дополнительных* интервенционнорadiологических вмешательств, а также *вид (или несколько видов)* энергетического воздействия, который будет использован в процессе лечения пациента.

Адекватное проведение чрескожной энергетической абляции требует обязательного выполнения *шести последовательных этапов* вмешательства: *планирования, таргетирования, вспомогательных манипуляций, мониторинга, модификации в процессе абляции и оценки непосредственного ответа на лечение* [1]. Планирование производится, как правило, до начала вмешательства, а оценка непосредственного ответа выполняется сразу после его окончания. Все остальные этапы осуществляются в процессе выполнения самой процедуры абляции. На всех этапах вмешательства используются те или иные *методы лучевой визуализации*, такие как флюороскопия, ангиография, ПДКТ, УЗИ, МСКТ, МРТ или ПЭТ. Различные методы визуализации могут применяться как по отдельности, так и в комбинации с другими методами для успешного выполнения каждого из этапов абляции.

1. Планирование энергетической абляции проводится на основе данных лучевых методов обследования пациента, выполненных не ранее, чем за две недели до вмешательства [1]. Ключевыми вопросами на этапе планирования являются *размеры опухолей, их форма, число и локализация* в органе (органах), *прилегание образований к крупным кровеносным сосудам* (оценка влияния эффекта теплоотведения), а также *прилегание к критическим структурам*, которые могут быть повреждены в процессе лечения (желчные протоки, петли кишечника, мочевого пузыря и т.д.). На основании этого, по аналогии с лучевой терапией, определяется *планируемый объем лечения*, а также методы энергетической абляции, которые будут применяться в процессе терапии (например, микро-

волновая абляция крупного интрапаренхиматозного метастаза в печени *в сочетании* с необратимой электропорацией мелкого метастаза, прилежащего к долевым ветвям воротной вены). Выбор того или иного метода абляции зависит от оснащенности медицинского учреждения, конкретной клинической ситуации и личного опыта интервенционного радиолога [6-10]. Кроме того, определяются *размеры и форма планируемой зоны абляции*, а также число необходимых для этого аппликаторов.

2. Таргетирование является наиболее важным этапом вмешательства и заключается в осуществлении *безопасной установки и точного позиционирования* аппликаторов в опухоли. Оптимальными методами визуализации для данного этапа вмешательства являются те, что позволяют в *режиме реального времени с использованием мультипланарных срезов* четко визуализировать не только саму опухоль, но и окружающие ее сосуды и другие анатомические структуры [1]. В зависимости от локализации опухоли, это может быть *УЗИ с применением внутривенного или внутриа-териального контрастирования, МСКТ-скопия или МРТ*. Так как каждый из методов имеет *определенные недостатки*, в последние годы было предложено несколько новых технологических решений, призванных облегчить проведение таргетирования и повысить его точность. К ним относятся *технологии слияния изображений (image-fusion) и визуализация траектории движения аппликатора*, использование *роботизированных систем наведения*, а также применение *систем электромагнитной навигации* [19–21]. *Технология слияния изображений* заключается в трехмерном объемном наложении одного массива данных, полученного с помощью какого-либо метода исследования, на другой. Например, это может быть наложение данных МРТ на ультразвуковое исследование, позволяющее визуализировать в режиме реального времени опухоли, не видимые при стандартном ультразвуковом сканировании [19, 20]. Другим часто используемым вариантом слияния является наложение данных МСКТ или МРТ на *флюороскопический режим* ангиографической установки. Недостатками технологии являются трудности и погрешности, возникающие при слиянии изображений, а также отсутствие возможности синхронизации изображений с дыханием пациента. *Визуализация траектории установки аппликатора* возможна на ангиографических установках, оснащенных функцией ПДКТ [21]. Технология позволяет не только выполнить плоскодетекторную компьютерную томографию, но и перенести на флюороскопический монитор полученное с ее помощью изображение (как сам целевой очаг, так и планируемую траекторию введения аппликатора). Недостатком технологии также является отсутствие синхронизации по дыханию, в связи с чем она может быть высокоэффективной только для работы с неподвижными опухолями (например, опухолями

костей). Другим способом, позволяющим не только упростить процесс таргетирования и повысить его точность, но и значительно снизить лучевую нагрузку на пациента и персонал, является использование *роботизированных систем наведения*, синхронизированных с работой спирального компьютерного томографа или ПДКТ [21]. В процессе вмешательства выполняется компьютерная томография, оператор с ее помощью определяет точку входа на коже пациента и точку, в которой должен оказаться дистальный конец аппликатора для проведения абляции; после этого система автоматически вычисляет траекторию атаки и позиционирует «руку» манипулятора в необходимое положение. Недостатками метода является отсутствие возможности надежной синхронизации машины с дыханием пациента и его движениями, а также то, что сам процесс введения аппликатора не может быть проконтролирован в режиме реального времени. Поэтому самой перспективной технологией, по всей видимости, становится технология *электромагнитной навигации* [20, 21]. Суть метода заключается в том, что после установки на тело пациента специального устройства, выполняющего роль базовой станции, производится сканирование на рентгеновском или магнитно-резонансном компьютерном томографе и полученные данные сразу передаются в память системы. В дальнейшем передвижение специального датчика (синхронизированного со станцией электромагнитными полями) по телу пациента позволяет получать любые срезы тканей пациента в виде КТ (или МРТ) изображений. Дальнейшим развитием технологии электромагнитной навигации является ее интеграция в современные *ультразвуковые интервенционно-радиологические сканеры*, позволяющие получать не только «виртуальные» КТ-срезы, но и одновременную реальную ультразвуковую «картинку». Предварительная установка специальных *интерстициальных датчиков* в тело пациента позволяет *полностью синхронизировать* работу системы с его дыханием и движениями в режиме реального времени.

3. Вспомогательные манипуляции, в зависимости от целей их применения, можно разделить на три большие группы. *Первую группу* составляют методики, направленные на *предотвращение термического повреждения* жизненно важных органов и тканей, к которым относятся различные технологии *смещения органов* и технологии *внутреннего охлаждения сосудистых структур* [22–25]. С целью смещения органов чаще всего применяют *гидродиссекцию* и *пневмодиссекцию тканей*. Так, например, для предотвращения повреждения диафрагмы, желудка или ободочной кишки при абляции субкапсулярных метастазов в печени широко применяется наложение *искусственного асцита* путем введения в брюшную полость 500–1000 мл физиологического раствора (при криоабляции) или 5% раствора глюкозы (при радиочастот-

ной или микроволновой абляции). С целью отведения ободочной кишки от почки эффективным является введение в забрюшинное пространство *углекислого газа*. Наложение *искусственного гидроторакса* может быть полезным для предотвращения повреждения грудной стенки во время выполнения абляции опухоли легкого, а гидродиссекция подкожной клетчатки широко используется для снижения риска ожога кожи при лечении поверхностно расположенных опухолей. Другим методом смещения органов является использование различных *чрескожно устанавливаемых баллонов*, заполненных жидкостью или воздухом (в зависимости от клинической ситуации). Для уменьшения риска повреждения *сосудистых структур* (например, долевых желчных протоков, желчного пузыря или лоханки почки) может потребоваться их постоянное охлаждение (или нагревание), которое достигается установкой в эти структуры *специальных перфузионных катетеров* с последующим постоянным орошением стенок органа жидкостью необходимой температуры. *Вторую группу* манипуляций составляют вмешательства, направленные на *уменьшение эффекта теплоотведения* при выполнении абляции опухолей, близко расположенных к крупным кровеносным сосудам. С этой целью, как правило, выполняется временная установка *эндоваскулярных баллонов*, перекрывающих кровоток по целевому сосуду на время выполнения абляции. Альтернативой может быть *эмболизация сосуда гемостатической губкой* (например, эмболизация сегментарной ветви воротной вены при проведении радиочастотной абляции). *Третью группу* вмешательств составляют методики, направленные на *улучшение визуализации целевых очагов*. В качестве примера можно привести наложение искусственного гидроторакса с целью повышения качества ультразвуковой визуализации опухолей печени, расположенных поддиафрагмально и «закрытых» для ультразвуковых лучей тканью легкого. Сюда же относятся технологии *внутриартериального контрастирования*, позволяющие принципиальным образом улучшить визуализацию *очень мелких* метастазов в печени, как при использовании ультразвуковых (если процедура выполняется под УЗК), так и рентгеновских (при выполнении вмешательства под МСКТ) контрастных препаратов.

4. Мониторинг представляет собой совокупность мероприятий, направленных на *контроль формирования* зоны абляции по ее *размерам и температуре*, с целью осуществления полной деструкции опухоли и предупреждения повреждения смежных жизненно важных структур [1]. Идеальной моделью для мониторинга является криоабляция, позволяющая в режиме реального времени следить за формированием «ледяного шара» как с помощью КТ и МРТ, так и с помощью ультразвуковой визуализации. Единственным неинвазивным способом оценки температуры в зоне абляции при выполнении вмешательства может

служить МР-термометрия, однако, методика является весьма дорогостоящей и может применяться только в самых оснащенных медицинских центрах. Поэтому основными способами термометрии, применяемыми на практике, служит анализ информации, поступающей с аппликаторов (опция доступная не для всех моделей), а также дополнительная установка *интерстициальных термодатчиков*, передающих информацию об изменении температуры *в режиме реального времени*.

5. Модификация в процессе абляции необходима в случае получения информации (с помощью методов лучевой визуализации или термометрии) о недостаточной эффективности проводимой процедуры, или опасности ее дальнейшего проведения (в связи с риском повреждения смежных структур), не позволяющей выполнить деструкцию опухоли по запланированным параметрам [1]. В первом случае необходимо выполнить либо *репозиционирование* уже используемых, либо установку *дополнительных* аппликаторов, во втором случае – произвести дополнительные манипуляции, направленные на *защиту смежных органов от повреждения*.

6. Оценка непосредственного ответа на лечение является заключительным этапом вмешательства и принципиально отличается от использования различных способов визуализации в ходе абляции тем, что выполняется только тогда, *когда процедура полностью завершена* и удалены все аппликаторы [1]. Обязательным требованием является использование *контрастных препаратов* как при выполнении контрольной МСКТ или МРТ, так и при ультразвуковом сканировании. Оценка непосредственного ответа должна подтвердить, что *планируемый объем лечения* был полностью достигнут; в этом случае энергетическая абляция считается *технически успешной*. В случаях выполнения *потенциально курабельного* вмешательства, оценка ответа должна свидетельствовать о том, что зона абляции покрывает всю опухоль, *а также здоровую паренхиму печени на расстоянии не менее чем 5 мм (в идеале – 10 мм)* от поверхности опухоли по всей ее периферии (то есть *край абляции*, по аналогии с краем резекции, составляет не менее 5–10 мм). В этом случае процедура абляции считается *технически эффективной* [1]. В случае, если вышеперечисленные требования не были полностью соблюдены, выполнение процедуры абляции следует считать *технически не эффективным*. Если после абляции остается *часть опухолевой ткани*, то ее характеризуют как *остаточную необлученную опухоль*. Так как при успешном выполнении процедуры зона абляции должна быть *значительно больше* размеров опухоли (например, для метастаза колоректального рака диаметром 10 мм рекомендуемая зона абляции должна быть *не менее 30 мм*), *критерии RECIST не могут использоваться для оценки эффективности проведенного лечения* и дальнейшего ди-

намического наблюдения [1]. Поэтому изображения, полученные *для оценки непосредственного ответа на лечение*, являются *новой точкой отчёта (baseline)* для последующего наблюдения за зоной абляции с целью выявления *локального прогрессирования опухоли* [26–30].

При адекватном выполнении процедуры абляции, сопровождающейся полным некрозом опухоли, в дальнейшем (в течение недель и месяцев) происходит *постепенная элиминация* некротизированных тканей организмом и *уменьшение размеров зоны постабляционного некроза*. Для описания этого процесса необходимо использовать термин «*инволюция зоны абляции*». Если в зоне абляции опухолевая ткань начинает визуализироваться в процессе дальнейшего наблюдения (как минимум после одного исследования в котором опухоль не определялась), то процесс следует характеризовать как *локальное прогрессирование опухоли*. В том случае, когда *в том же органе* возникает *новый* опухолевый очаг, следует говорить о *локальном рецидиве* [1]. *Отдаленные результаты абляции* оцениваются также по таким критериям как *локальный контроль над опухолью, выживаемость пациентов и качество их жизни* (при выполнении паллиативной абляции).

III. Результаты чрескожной энергетической абляции опухолей

1. Злокачественные опухоли печени

1.1. Гепатоцеллюлярный рак. Гепатоцеллюлярный рак занимает шестое место по заболеваемости и третье место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Ежегодно гепатоцеллюлярным раком заболевает более 700 000 человек, а средняя продолжительность жизни без лечения не превышает 6 мес.; при этом системная химиотерапия является малоэффективной [31–33]. Радикальными методами лечения заболевания на ранних стадиях является трансплантация и резекция печени. Однако на момент установки диагноза хирургическому лечению могут быть подвергнуты менее 20% пациентов. Связано это как со стадией процесса и локализацией опухоли (опухолей), так и с общим состоянием больного и функциональными резервами печени в которой гепатоцеллюлярный рак развивается, как правило, на фоне цирроза. Наиболее часто используемыми методами лечения небольших нерезектабельных узлов (диаметром до 3 см) гепатоцеллюлярного рака являются радиочастотная и микроволновая абляция, а также криоабляция [6–10]. *При метаанализе 23 рандомизированных исследований* (15 482 пациента), сравнивающих клиническую эффективность *хирургического лечения и радиочастотной абляции* мелких узлов гепатоцеллюлярного рака, было показано, что хирургическое лечение имеет несколько лучшие результаты 1-, 3- и 5-летней выживаемости по сравнению с абляцией (96,4%, 85,4% и 72,2% про-

тив 95,0%, 80,4% и 61,7%, соответственно) [31]. При этом 1-, 3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе резекции печени составила 82,4%, 58,9% и 44,3%, а в группе пациентов, которым была выполнена абляция – 72,7%, 40,1% и 23,5%, соответственно. Однако необходимо учитывать, что во вторую группу входили пациенты с *заведомо худшим прогнозом заболевания*, значительно меньшими функциональными резервами печени (цирроз класса Child-Pugh B) и большим числом опухолевых узлов. Интересно, что у пациентов с циррозом класса Child-Pugh A 1-, 3- и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах была сопоставимой. Кроме того, хотя послеоперационная летальность в обеих группах была примерно одинаковой (0,9% против 0,6%), число серьезных осложнений в группе хирургического лечения значительно превышало число осложнений в группе чрескожной абляции (23,5% против 9,4%). При сравнении эффективности *радиочастотной и микроволновой абляции* в настоящее время не выявлено статистически значимых преимуществ одного метода энергетического воздействия над другим как в показателях общей и безрецидивной выживаемости, так и в числе осложнений [32]. Тем не менее, микроволновая абляция дает возможность создавать *значительно большую зону некроза* за более короткое время, что позволяет надеяться на расширение показаний к ее использованию для лечения опухолей *диаметром 4 см и более*. В 2016 году были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (360 пациентов), сравнивающего эффективность *криоабляции и радиочастотной абляции* для лечения гепатоцеллюлярного рака диаметром *до 4 см* [33]. Было установлено, что для лечения опухолей диаметром до 3 см криоабляция и радиочастотная абляция являются одинаково эффективными. Частота локального прогрессирования при лечении опухолей *диаметром 1–2 см и диаметром 2–3 см* не имела статистически достоверных различий и составила для криоабляции 0% и 4,1%, для радиочастотной абляции – 2,4% и 7,1%, соответственно. В то же время, число локальных прогрессирований после криоабляции узлов *диаметром более 3 см (3,1–4,0 см)* было достоверно ниже по сравнению с радиочастотной абляцией и составило 7,7% против 18,2%, соответственно. При этом число осложнений в обеих группах было сопоставимым (3,9% против 3,3%). Авторы сделали вывод о том, что для гепатоцеллюлярного рака *диаметром 3–4 см криоабляция является более эффективной* и должна рассматриваться как один из стандартов лечения.

1.2. Холангиоцеллюлярный рак

Внутрипеченочная холангиокарцинома – вторая по частоте встречаемости злокачественная опухоль печени. Оперативное вмешательство является единственным радикальным методом лечения, однако подавляющее число пациентов на момент установления

диагноза не могут быть прооперированы радикально. Даже после радикальных вмешательств 5-летняя выживаемость не превышает 20–34% [34]. В работе Han K. et al. был проведен метаанализ данных семи исследований, посвященных изучению эффективности радиочастотной абляции для лечения первичных и рецидивных узлов холангиоцеллюлярного рака у 84 больных (лечению были подвергнуты 133 опухоли диаметром от 1 см до 10 см) [34]. Технический успех вмешательств колебался от 80% до 100%, техническая эффективность – от 66% до 96%. Обобщенная 1-, 3- и 5-летняя выживаемость больных составила 82%, 47% и 24%, соответственно; локальное прогрессирование опухоли выявлено в 21% случаев (от 8% до 50% в различных публикациях). Авторы пришли к выводу, что радиочастотная абляция является эффективным методом лечения больных с нерезектабельным (или рецидивным) холангиоцеллюлярным раком, увеличивающим продолжительность жизни больных.

1.3. Метастазы колоректального рака в печени

Метастазы в печени возникают более чем у 50% пациентов страдающих колоректальным раком и являются основной причиной смерти этой категории больных. Без лечения медиана выживаемости не превышает 5 мес., а применение современных схем химиотерапии (в том числе с использованием таргетных препаратов) позволяет достичь медианы выживаемости в 2 года; при этом 5-летняя выживаемость по-прежнему составляет 0% [35]. Единственным методом радикального лечения изолированных метастазов в печени остается хирургическое, позволяющее добиться 58% 5-летней и 28% 10-летней выживаемости в тщательно отобранных группах пациентов [35]. Однако хирургическое лечение возможно не более чем в 20–30% случаев, а периоперационная летальность (в особенности при обширных вмешательствах) достигает 5%. До настоящего времени, по этическим причинам, не проведено ни одного рандомизированного исследования по оценке эффективности энергетической абляции *резектабельных метастазов* колоректального рака в сравнении с хирургическими методами лечения. Однако многочисленные ретроспективные и проспективные исследования свидетельствуют о высокой эффективности радиочастотной абляции в лечении *нерезектабельных метастазов диаметром до 3 см*, позволяющей добиться 5-летней выживаемости на уровне 14–55%; при этом локальное прогрессирование опухоли отмечается в 4–60% случаев и зависит в первую очередь от личного опыта оператора [35–37]. В статье, опубликованной *экспертным советом по интервенционной онкологии* в 2015 году, проведен анализ 15 научных работ, посвященных *радиочастотной абляции* нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени [38]. При этом в четырех работах радиочастотная абляция осуществлялась чрескожным или открытым доступом, в двух – только открытым, в двух – лапаро-

скопическим, в шести – только чрескожным, и в одной работе – всеми тремя способами. Одним из основных критериев отбора научных работ было требование к высокой квалификации врача выполняющего абляцию, который должен был иметь предшествующий опыт *не менее 100 подобных вмешательств*. Всего радиочастотной абляции было подвергнуто 1613 пациентов со средним числом метастазов 2,2 (1,0–3,5) и средним диаметром 2,6 см (1,7–4,0см). При этом 3-летняя выживаемость больных *от момента абляции* составила 50% (37–77%), а 5-летняя выживаемость – 31% (17–51%). Интересно, что 5-летняя выживаемость значительно отличалась в группах чрескожного, лапароскопического и открытого доступов и составила, соответственно 30%, 28% и 21%. При этом самые лучшие результаты были получены при лечении *солитарных метастазов диаметром менее 3 см* (3-летняя выживаемость 80%, 5-летняя выживаемость 51%). Таким образом, по мнению авторов, радиочастотная абляция является эффективным методом лечения нерезектабельных метастазов в печени и должна применяться как *обязательный* компонент терапии данной категории больных [38]. Кроме того, экспертным советом были значительно *расширены показания* к проведению локальной терапии колоректальных метастазов с использованием как радиочастотной, так и других видов энергии. Если ранее показания к энергетической абляции ограничивались тремя нерезектабельными метастазами диаметром до 3 см, то теперь проведение вмешательства *является крайне желательным при наличии 5 метастазов диаметром до 4 см*. В отдельных случаях, при хорошем прогнозе заболевания, абляция *рекомендуется* для лечения 7–9 метастазов диаметром до 4 см, что, как правило, требует проведения нескольких вмешательств. Кроме того, абляция должна выполняться при *солитарных* нерезектабельных метастазах *диаметром до 5 см* и во всех случаях развития *локальных рецидивов* в печени после хирургических вмешательств [38]. В 2016 году *радиочастотная* и *микроволновая абляция*, а также *криоабляция* были *рекомендованы ESMO* для лечения нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени в сочетании с *системной* или *внутриартериальной химиотерапией* [39]. По-прежнему актуальным остается проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности различных видов энергетической абляции, в том числе, в сочетании с другими методами противоопухолевого лечения, такими как химиотерапия и иммунотерапия.

1.4. Метастазы в печень опухолей других локализаций

Печень является наиболее часто поражаемым метастазами паренхиматозным органом. Метастазы в печени выявляются у 30–70% всех онкологических больных, умирающих от рака, и именно прогрессирование метастазов в печени нередко определяет общую

продолжительность жизни. Так как *неколоректальные* метастазы в печени часто имеют *множественный характер*, для их лечения более целесообразной является *регионарная терапия* в виде *внутриартериальной химиоинфузии, химиоэмболизации* или *радиоэмболизации*. Тем не менее, при наличии *5 и менее метастазов диаметром менее 5 см* чрескожная энергетическая абляция может быть также достаточно эффективной, хотя число публикаций на эту тему весьма ограничено. Mohan N. et al. в систематическом обзоре проанализировали результаты радиочастотной абляции *метастазов нейроэндокринных опухолей в печень*, выполненной у 301 больного либо с использованием чрескожного, либо хирургического доступа [40]. Выполнение абляции (как самостоятельного вида лечения, так и в сочетании с резекцией печени) позволило в 92% случаев купировать проявления карциноидного синдрома, наблюдавшегося у 44% пациентов. При этом продолжительность контроля над симптомами колебалась от 14 до 27 мес. Хотя рецидив заболевания был выявлен у 63–87% пациентов, 5-летняя выживаемость больных составила 57–80%. Vogl T.J et al. опубликовали данные использования чрескожной *интерстициальной лазерной абляции* у 401 пациентки с изолированными *метастазами в печени рака молочной железы*. При этом время до прогрессирования составило 12,2 мес., а медиана выживаемости – 37,6 мес. [41]. Сходные результаты были получены другими авторами при использовании других методов энергетического воздействия, таких как радиочастотная и микроволновая абляция. Применение лазерной абляции при *метастазах меланомы сетчатки глаза в печень* у 18 пациентов позволило Eichler K. et al. достичь 5-летней выживаемости в 17%, при этом медиана выживаемости составила 1,8 года [41]. Сведения о лечении методом чрескожной абляции метастазов в печени опухолей других первичных локализаций ограничиваются только отдельными наблюдениями и в настоящее время не могут рассматриваться как рекомендации к их клиническому использованию.

2. Рак почки

Рак почки занимает 7-е место у мужчин и 9-е место у женщин среди всех злокачественных солидных опухолей (2–3% от общего числа новообразований). В связи со значительным совершенствованием технологий лучевой визуализации, достигнутым в последние десятилетия, большая часть новообразований почек выявляется на ранней стадии заболевания (T1N0M0) и может быть прооперирована радикально. Золотым стандартом лечения остается хирургическое удаление опухоли, при этом *нефронсохраняющая стратегия*, направленная на сохранение как можно большего объема здоровой паренхимы почки, является предпочтительной. Поэтому для лечения раннего рака почки чаще всего применяется открытая или лапароскопически-ассистированная резекция части почки содержащей опухоль. Однако

в ряде случаев резекция не может быть выполнена в связи с сопутствующей патологией, ограниченными функциональными возможностями почек или наличием множественных билатеральных опухолей. Альтернативными методами хирургического лечения является открытая или лапароскопически-ассистированная абляция, активно применявшаяся в начале 2000-х годов. Однако в последнее время все большее распространение получает чрескожная энергетическая абляция опухолей почек как *минимально-инвазивная альтернатива* хирургическим методам лечения [42]. При этом эффективность чрескожной абляции не уступает открытым и лапароскопически-ассистированным вмешательствам. Так, в метаанализе шести клинических исследований (одного рандомизированного и пяти когортных), выполненном Katsanos K. et al. и включавшем 587 больных, проведено сравнение результатов *резекции почки* (открытой или лапароскопически-ассистированной) и *энергетической абляции* (чрескожной или лапароскопически-ассистированной) с использованием *микроволновой или радиочастотной* энергии для лечения рака почки небольшого диаметра (средний диаметр – 2,5 см) [43]. Серьезные осложнения в группе пациентов, подвергнутых резекции почки, наблюдались в два раза чаще, чем у пациентов после абляции (5,0% и 2,3%, соответственно), а число местных рецидивов оказалось одинаковым в обеих группах (3,6% и 3,6%). Авторы сделали вывод, что абляция обладает такой же онкологической эффективностью, как и резекция, но при этом сопровождается значительно меньшим числом осложнений и значительно меньшим снижением фильтрационной функции почки. Long C.J. et al. сравнили результаты *криоабляции* 1447 опухолей почек (средним диаметром 2,5 см) выполненной *хирургическим* (открытым или лапароскопическим) и *чрескожным* доступом [44]. Авторы не выявили статистически достоверной разницы при хирургическом и чрескожном методах абляции как по числу остаточных неаблированных опухолей (4,3% против 5,3%), так и по частоте локального прогрессирования (1,4% против 1,1%) и пришли к выводу, что чрескожная абляция не отличается по результатам лечения от абляции, выполняемой хирургическим путем. В метаанализе данных выполненном Martin J. и Athreya S. (3950 опухолей почек) было показано, что *чрескожная микроволновая абляция* и *чрескожная криоабляция* обладают одинаковой технической эффективностью (91,3% против 93,7%), а также не отличаются друг от друга по частоте локального прогрессирования (2,5% против 4,1%) и развитию отдаленных метастазов (0% против 0,8%) [45]. Однако средний диаметр опухолей подвергнутых микроволновой абляции (3,13 см) был значительно больше диаметра опухолей пролеченных с помощью криоабляции (2,58 см). Период наблюдения за пациентами составил $17,9 \pm 7,9$ мес. и $30,2 \pm 14$ мес., соответственно. Суще-

ственным *преимуществом чрескожной энергетической абляции* (в отличие от резекции почки и лапароскопически-ассистированной абляции) является возможность ее *повторного применения* как при выявлении *остаточной неаблированной опухоли*, так и при констатации факта *локального прогрессирования* или *локального рецидива заболевания*.

3. Опухоли легких

3.1. Немелкоклеточный рак легкого

Рак легкого, которым ежегодно заболевает более 1 200 000 человек в мире, занимает первое место в структуре онкологической летальности. Подавляющее большинство опухолей (80%) относится к немелкоклеточному раку, при котором хирургическое лечение на ранних стадиях заболевания является золотым стандартом терапии. Однако на момент установки диагноза радикальное оперативное вмешательство может быть выполнено не более чем у 20% больных, что связано не только с местной распространенностью опухоли, но и часто с возрастом больных и выраженной сопутствующей патологией. При выявлении местно-распространенной опухоли медиана выживаемости не превышает 6–8 мес., а однолетняя выживаемость составляет 10–20%. Стандартом лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого I стадии является *стереотаксическая лучевая терапия*, позволяющая значительно увеличить продолжительность жизни больных [46]. Однако в ряде случаев локализация опухоли или ее размеры не позволяют провести лучевую терапию, поэтому в качестве альтернативного метода лечения этой категории пациентов может применяться чрескожная энергетическая абляция. Vi N. et al. сравнили результаты *стереотаксической лучевой терапии* (31 исследование; 2767 пациентов) и *чрескожной радиочастотной абляции* (13 исследований; 328 пациентов), примененных для лечения нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого I стадии [46]. Систематический обзор и метаанализ данных выявил, что 1-, 2-, 3- и 5-летний локальный контроль над опухолью был значительно более эффективным после проведения стереотаксической лучевой терапии (97% (96–98%), 92% (91–94%), 88% (86–90%) и 86% (85–88%), соответственно), чем после радиочастотной абляции (77% (70–85%), 48% (37–58%), 55% (47–62%) и 42% (30–54%), соответственно). Однако 1-, 2-, 3- и 5-летняя *общая выживаемость* больных *практически не отличалась* в двух группах и составила 85% (84–87%), 68% (66–71%), 56% (53–59%) и 40% (36–45%) для стереотаксической лучевой терапии и 85% (80–89%), 67% (61–74%), 53% (45–61%) и 32% (22–43%) для радиочастотной абляции. Авторы пришли к выводу, что радиочастотная абляция является эффективным методом лечения нерезектабельного немелкоклеточного рака легкого I стадии и *должна рассматриваться как метод выбора* при невозможности проведения стереотаксической лучевой терапии.

3.2. Метастазы колоректального рака в легкие

Изолированное поражение легких метастазами колоректального рака хотя и встречается достаточно редко, но имеет хороший прогноз заболевания при проведении радикального хирургического лечения, позволяющего добиться длительной 5-летней выживаемости в 32–45%. Тем не менее, хирургическому лечению могут быть подвергнуты далеко не все больные, что связано как с числом метастазов и их локализацией, так и с функциональными резервами легких, а также – с сопутствующими заболеваниями пациентов. Кроме того, локальное прогрессирование или локальный рецидив заболевания после хирургического лечения не позволяют добиться хороших отдаленных результатов. Чрескожная энергетическая абляция является альтернативным минимально-инвазивным методом лечения данной категории больных, в особенности при *олигометастазах*, локализующихся также в других органах (чаще всего в печени). В систематическом обзоре, проведенном Lyons N.J. et al. (8 исследований; 903 пациента), было показано, что *радиочастотная абляция* при изолированном поражении легких метастазами колоректального рака, позволяет добиться длительной 1-, 2-, 3- и 5-летней выживаемости больных, достигающей 84–95%, 56–72%, 35–72% и 20–51%, соответственно [47]. При этом после проведения энергетической абляции локальное прогрессирование отмечается в 9–21% случаев, локальный рецидив (появление новых метастазов в легких) – в 24–46%, появление отдаленных метастазов – в 22–50% случаев. Важным преимуществом чрескожной абляции является то, что часть пациентов может быть подвергнута *повторному лечебному вмешательству*.

4. Рак молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у женщин и является самой частой причиной женской смертности от онкологических заболеваний в возрасте 40–55 лет. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении рака молочной железы, связанные, с одной стороны, с совершенствованием методов ранней диагностики (и стадирования) опухолей молочных желез, а с другой – с очевидными достижениями в области лекарственной терапии данного заболевания. При этом необходимым условием успешного лечения ранних стадий рака является радикальное удаление первичной опухоли. В последние годы отмечается отчетливая тенденция к сокращению числа обширных и калечащих вмешательств (таких как расширенная мастэктомия) в сторону органосохраняющих методов лечения, основным условием которых остается удаление опухоли в пределах здоровых тканей с сохранением адекватного края резекции. При этом проведенные рандомизированные исследования не выявили разницы в отдаленных результатах лечения пациенток, подвергнутых мастэктомии и органосохраняющим

операциям [48]. Одним из методов, предложенных в последнее время для лечения раннего рака молочной железы, является чрескожная энергетическая абляция. Chen J. et al. опубликовали результаты метаанализа данных 15 *не рандомизированных* исследований, в которых была выполнена *радиочастотная абляция* раннего рака молочной железы у 404 пациенток [49]. Размер опухоли составлял от 2 см до 5 см. Операция была технически эффективной в 89% (76–96%) случаев, при этом косметический эффект в 77% случаев был оценен женщинами как «превосходный», в 19% – как «хороший». Осложнения наблюдались в 4% случаев (1–6%) и проявлялись исключительно в виде термического повреждения кожи. Среди всех 404 пациенток локальное прогрессирование выявлено в двух случаях в течение периода наблюдения от 1 мес. до 76 мес. (0,49%). Авторы сделали вывод о том, что радиочастотная абляция является перспективным методом лечения раннего рака молочной железы, сопровождающимся небольшим числом осложнений. Тем не менее, для оценки онкологической эффективности различных методов чрескожной энергетической абляции, по сравнению с хирургическими методами лечения, необходимо проведение многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований [50]. В настоящее время, на наш взгляд, выполнение чрескожной энергетической абляции при раннем раке молочной железы может быть целесообразным *только* при наличии абсолютных противопоказаний к хирургическому удалению опухоли.

5. Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы является одной из наиболее агрессивно протекающих злокачественных опухолей и занимает шестое место среди причин онкологической смертности в мире. Проблемы лечения данного заболевания связаны с поздней диагностикой, инфильтративным ростом, близким расположением поджелудочной железы к магистральным сосудам и низкой эффективностью системной химиотерапии. Хирургическое лечение остается единственным курабельным методом терапии, однако, оно может быть выполнено только у 10–20% больных, но даже в случае успешной операции 5-летняя выживаемость не превышает 10% [51]. Лечение нерезектабельного местно-распространенного рака поджелудочной с использованием современных схем химиотерапии позволяет добиться 1-летней выживаемости, не превышающей 30%. В связи с этим определенные надежды возлагаются на различные методы энергетической абляции, которая может быть использована с целью максимально возможной *циторедукции опухоли*, направленной на увеличение продолжительности жизни больных, а также на купирование симптомов заболевания. В литературе имеются сообщения (в виде отдельных наблюдений, пилотных и проспективных исследований) об успешном лечении пациентов как с помощью *радиочастотной*, так и

микроволновой абляции. Однако наиболее перспективным представляется использование *криоабляции* и *необратимой электропорации*, как методик, обладающих минимальным повреждающим действием на соединительно-тканые структуры. Определенный оптимизм вызывает исследование Martin R.C. et al. в котором *необратимая электропорация* при местнораспространенном раке поджелудочной железы (54 пациента) позволила увеличить время до локального прогрессирования опухоли с 6 мес. до 14 мес., а медиану общей выживаемости с 13 мес. до 20 мес. по сравнению со стандартной химиотерапией [18]. *Необратимая электропорация в сочетании с химиолучевой терапией*, использованная Martin R.C. et al. для лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы III стадии у 200 пациентов позволила добиться медианы общей выживаемости в 24,9 мес. (4,9–85,0 мес.), при этом локальное прогрессирование отмечено только в 3% случаев [18]. Для оценки эффективности и безопасности чрескожной энергетической абляции при раке поджелудочной железы необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

6. Опухоли надпочечников

Первичные злокачественные опухоли надпочечников, как правило, подлежат хирургическому удалению. Хотя отношение к хирургическому лечению изолированных метастазов в надпочечники не такое однозначное, в литературе имеются сведения об эффективности данной стратегии у отдельных групп пациентов. В случаях, когда имеются противопоказания к хирургическому лечению первичных и метастатических опухолей надпочечников альтернативным методом противоопухолевой терапии может быть чрескожная энергетическая абляция. При этом лечению подлежат опухоли диаметром до 5 см [52]. В литературе имеется большое число публикаций, посвященных успешному лечению методом чрескожной энергетической абляции, как первичного рака надпочечников, так и изолированных (при отсутствии поражения других органов) метастазов в надпочечники рака легкого, рака почки, рака печени, рака желудка и меланомы. Сообщается, что наличие остаточной необлированной опухоли и локальное прогрессирование заболевания наблюдаются не более чем в 0–25% случаев при времени наблюдения за пациентами от 10,3 мес. до 37,7 мес. [52].

7. Опухоли костей и мягких тканей

Метастазы в кости выявляются при аутопсии более чем у 85% пациентов, страдающих раком молочной железы, раком предстательной железы и раком легкого. Основными проблемами при массивном поражении костей метастазами является *выраженный болевой синдром* и развитие *патологических переломов*. Стандартом лечения болевого синдрома при метастазах в кости служит *дистанционная лучевая терапия*, обладающая выраженным обезболивающим эффектом

примерно в 60% случаев. У остальных пациентов, при неэффективности терапии применяется, как правило, общее обезболивание. В последнее время для *быстрого купирования болевого синдрома* все шире используются методы чрескожной энергетической абляции, наиболее предпочтительным из которых является *криоабляция* [53]. Другими показаниями к энергетической абляции при метастазах в кости является *снижение риска патологических переломов* (в сочетании с цементопластикой или без нее), а также лечение костных *олигометастазов*. В литературе описаны отдельные случаи успешного лечения *нерезектабельных первичных опухолей костей*, в частности хондробластомы [54]. Показаниями к лечению *мягкотканых метастазов* считаются нерезектабельные опухоли диаметром до 5 см, которые не могут быть подвергнуты лучевой терапии в связи с близким прилеганием к различным жизненно-важным органам, например, к ободочной кишке [53, 54].

8. Опухоли других локализаций

В литературе имеются сообщения об успешном использовании чрескожной энергетической абляции для лечения первичных и рецидивных *опухолей головы и шеи* (опухолей полости рта, носовых пазух, щитовидной железы, слюнных желез и пр.), *местного рецидива рака прямой кишки* и даже *метастазов различных опухолей желудочно-кишечного тракта в селезенку* [55–57]. Однако для широкого внедрения этих технологий в практическую работу необходимо проведение более крупных, и желательно рандомизированных, исследований.

IV. Чрескожная энергетическая абляция и иммунотерапия рака

Различные виды чрескожной энергетической абляции способны вызывать выраженную *местную* и, нередко, *системную* воспалительную реакцию организма (например, криошок), многократно подтвержденную многочисленными исследованиями [11, 15, 16]. Кроме того, накоплено большое число наблюдений о влиянии *радиочастотной абляции* и *криоабляции* на усиление *противоопухолевого иммунитета*, клинически проявляющееся *регрессом отдаленных метастазов* после проведения *локального* энергетического воздействия (*абскопальный ответ*) [11, 15, 16]. Поэтому чрескожную энергетическую абляцию *нельзя рассматривать только как метод локальной противоопухолевой терапии*, так как она оказывает на организм и определенное *системное воздействие*. С другой стороны, стимуляция *врожденного* и *приобретенного* противоопухолевого иммунитета после приложения различных видов энергии имеет, как правило, *спонтанный* и *плохо предсказуемый* характер. Очевидно, что высвобождение даже большого числа опухолевых антигенов, редко приводит к формированию выраженного и стойкого противоопухолевого иммунного ответа. В связи с этим, в последнее время

ведется активный поиск методов дополнительного воздействия на иммунную систему организма, которые в сочетании с энергетической абляцией, могут оказаться эффективными и способствовать значительному улучшению результатов лечения опухолей различных локализаций. Перспективным в этом плане может быть комбинированное использование энергетической абляции и медикаментозной стимуляции иммунной системы, способное обеспечить *синергетический* противоопухолевый эффект [16]. Этот подход был апробирован в *доклинических исследованиях*, а полученные в них результаты являются очень обнадеживающими. Так в ряде экспериментов, выполненных на животных, криоабляцию сочетали с введением *активаторов толл-подобных рецепторов (toll-like receptor, TLR)*, стимулирующих активность *дендритных клеток*, которые в свою очередь, влияют на *цитотоксическую активность Т-лимфоцитов* [11, 16]. При этом отмечалось значительное усиление противоопухолевого иммунитета в первой группе животных по сравнению с контрольной группой, в которой животные подвергались только криоабляции. В другом исследовании мышам *дендритные клетки* вводили *непосредственно в зону криоабляции*, возникшую после деструкции *одной из опухолей*. При этом отмечался *выраженный регресс метастазов в легких* и улучшалась общая выживаемость животных по сравнению с контрольной группой, в которой лечение ограничивалось только криоабляцией [16]. Противоопухолевые *вакцины на основе дендритных клеток* вводили также двум группам мышей, которых в одной группе подвергали *радиочастотной абляции*, а в другой – *криоабляции*. Было установлено, что стимуляция иммунной системы была *значительно более выраженной* в группе животных, которым была выполнена *криоабляция*. *Криоабляция при раке предстательной железы* в сочетании с введением *Итилимумаба* способствовала значительному замедлению роста *отдаленных метастазов* по сравнению с группой животных, которым выполнялась только криоабляция. При этом в первой группе отмечалась выраженная инфильтрация отдаленных метастазов *Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+* [16]. В настоящее время опубликовано только несколько *клинических исследований* по использованию чрескожной энергетической абляции в комбинации с иммунотерапией. Так, Thakur A. et al. сообщили о результатах криоабляции *отдельных метастазов рака почки в легкие* в сочетании с введением *гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора*, способствующего активации *дендритных клеток* [58]. При этом у части пациентов (у 4 из 6 больных)

отмечался выраженный регресс *остальных метастазов в легких*, которые не подвергались абляции. Применение такой же тактики лечения (введение гранулоцитарно-макрофагального колонистимулирующего фактора в сочетании с криоабляцией отдельных метастазов в печени) позволило Niu L. et al. увеличить медиану общей выживаемости больных с *метастатическим раком поджелудочной железы* до 13 мес., в то время как медиана общей выживаемости больных, которым выполнялась только криоабляция, проводилась иммунотерапия или химиотерапия составила 7 мес., 5 мес. и 3,5 мес., соответственно [59]. Недостатками исследования являлся его ретроспективный характер и небольшое число включенных пациентов (106 человек). Тем не менее, авторы сделали вывод о том, что сочетание криоабляции и иммунотерапии (*криоиммунотерапия*) позволяет значительно увеличить выживаемость пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы по сравнению с другими существующими методами лечения.

V. Заключение

Таким образом, чрескожная энергетическая абляция представляет собой *совокупность большого числа разнообразных технологий*, предназначенных для *минимально-инвазивного лечения опухолей* различных локализаций как с *курабельной целью* (осуществление полной циторедукции в пределах здоровых тканей), так и с *целью максимальной циторедукции опухолевых клеток* (направленной на увеличение продолжительности жизни пациентов), а также с *целью облегчения симптомов заболевания (паллиативная абляция)*. В настоящее время чрескожная энергетическая абляция является эффективным методом лечения не только *олигOMETASTAZOV различных опухолей* в различные органы и ткани (например, метастазов колоректального рака в печени или легких), но и *первичных злокачественных опухолей* печени, почек, легких и опухолей других локализаций, которые не могут быть удалены хирургическим способом в связи с ограниченными функциональными резервами органов, выраженной сопутствующей патологией, распространенностью опухолевого процесса или критической локализацией новообразований. Технологии чрескожной энергетической абляции давно вышли за рамки экспериментальных лабораторных исследований и всецело заслуживают их повсеместного и широкого внедрения в *практическую онкологию*, наряду с такими методами лечения как хирургия, лекарственная терапия и лучевая терапия опухолей.

Список литературы

1. *Abmed M., Solbiati L., Brace C.L., Breen D.J., Callstrom M.R., Charboneau J.W., Chen M.H., Choi B.I., de Baère T., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gianfelice D., Gillams A.R., Lee F.T. Jr, Leen E., Lencioni R., Littrup P.J., Livraghi T., Lu D.S., McGahan J.P., Meloni M.F., Nikolic B., Pereira P.L., Liang P., Rhim H., Rose S.C., Salem R., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Soulen M.C., Tanaka M., Vogl T.J., Wood B.J., Goldberg S.N.*; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update // *J Vasc Interv Radiol.* – 2014. – Vol. 25, №11. – P. 1691-705.e4.
2. *Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K.* Liver tumor ablation techniques // *J Invest Surg.* – 1997. – Vol. 10, №4. – P. 157-64.
3. *Di Costanzo G.G., Francica G., Pacella C.M.* Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives // *World J Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, №10. – P. 704-15.
4. *Lafon C., Melodelima D., Salomir R., Chapelon J.Y.* Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound // *Int J Hyperthermia.* – 2007. – Vol. 23, №2. – P. 153-63.
5. *Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G.* Radiofrequency ablation: technique and clinical applications // *Diagn Interv Radiol.* – 2012. – Vol. 18, №5. – P. 508-16.
6. *Abmed M., Brace C.L., Lee F.T. Jr, Goldberg S.N.* Principles of and advances in percutaneous ablation // *Radiology.* – 2011. – Vol. 258, №2. – P. 351-69.
7. *Brace C.* Thermal tumor ablation in clinical use // *IEEE Pulse.* – 2011. – Vol. 2, №5. – P. 28-38.
8. *Hinsbaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr, Brace C.L.* Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? // *Radiographics.* – 2014. – Vol. 34, №5. – P. 1344-62.
9. *Zivin S.P., Gaba R.C.* Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, №2. – P. 212-24.
10. *Lencioni R., de Baere T., Martin R.C., Nutting C.W., Narayanan G.* Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies – A Western Perspective // *Liver Cancer.* – 2015. – Vol. 4, №4. – P. 208-14.
11. *Chu K.F., Dupuy D.E.* Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy // *Nat Rev Cancer.* – 2014. – Vol. 14, №3. – P. 199-208.
12. *Lubner M.G., Brace C.L., Hinsbaw J.L., Lee F.T. Jr* Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices // *J Vasc Interv Radiol.* – 2010. – Vol. 21, 8 Suppl. – S192-203.
13. *Erinjeri J.P., Clark T.W.* Cryoablation: mechanism of action and devices // *J Vasc Interv Radiol.* – 2010. – Vol. 21, 8 Suppl. – S187-91.
14. *Yilmaz S., Özdoğan M., Cevener M., Ozluk A., Kargi A., Kendiroglu F., Ogretmen I., Yildiz A.* Use of cryoablation beyond the prostate // *Insights Imaging.* – 2016. – Vol. 7, №2. – P. 223-32.
15. *Sidana A.* Cancer immunotherapy using tumor cryoablation // *Immunotherapy.* – 2014. – Vol. 6, №1. – P. 85-93.
16. *Mebta A., Oklu R., Sbeth R.A.* Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? // *Gastroenterol Res Pract.* – 2016. – 2016:9251375.
17. *Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G., Zangos S., Herzog C., Thalhammer A., Engelmann K.* Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology // *Eur Radiol.* – 2004. – Vol. 14, №6. – P. 1063-73.
18. *Wagstaff P.G., Buijs M., van den Bos W., de Bruin D.M., Zondervan P.J., de la Rosette J.J., Laguna Pes M.P.* Irreversible electroporation: state of the art // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 22, №9. – P. 2437-46.
19. *Appelbaum L., Mahgerefteh S.Y., Sosna J., Goldberg S.N.* Image-guided fusion and navigation: applications in tumor ablation // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 16, №4. – P. 287-95.
20. *Toshikuni N., Tsutsumi M., Takuma Y., Arisawa T.* Real-time image fusion for successful percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma // *J Ultrasound Med.* – 2014. – Vol. 33, №11. – P. 2005-10.
21. *Chebab M.A., Brinjikji W., Copelan A., Venkatesan A.M.* Navigational Tools for Interventional Radiology and Interventional Oncology Applications // *Semin Intervent Radiol.* – 2015. – Vol. 32, №4. – P. 416-27.
22. *Uppot R.N., Silverman S.G., Zagoria R.J., Tuncali K., Childs D.D., Gervais D.A.* Imaging-guided percutaneous ablation of renal cell carcinoma: a primer of how we do it // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 192, №6. – P. 1558-70.
23. *Ginat D.T., Saad W.E.* Bowel displacement and protection techniques during percutaneous renal tumor thermal ablation // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2010. – Vol. 13, №2. – P. 66-74.
24. *Wells S.A., Hinsbaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Brace C.L., Lee F.T. Jr* Liver Ablation: Best Practice // *Radiol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 53, №5. – P. 933-71.
25. *Kim J.W., Shin S.S., Heo S.H., Hong J.H., Lim H.S., Seon H.J., Hur Y.H., Park C.H., Jeong Y.Y., Kang H.K.* Ultrasound-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: How We Do It Safely and Completely // *Korean J Radiol.* – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 1226-39.
26. *Cioni D., Lencioni R., Bartolozzi C.* Percutaneous ablation of liver malignancies: imaging evaluation of treatment response // *Eur J Ultrasound.* – 2001. – Vol. 13, №2. – P. 73-93.
27. *Sainani N.I., Gervais D.A., Mueller P.R., Arellano R.S.* Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings // *AJR Am J Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200, №1. – P. 184-93.

28. Sainani N.I., Gervais D.A., Mueller P.R., Arellano R.S. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, Abnormal findings // *AJR Am J Roentgenol.* – 2013. – Vol. 200, №1. – P. 194-204.
29. Cbbeang S., Abtin F., Guteirrez A., Genshaft S., Sub R. Imaging Features following Thermal Ablation of Lung Malignancies // *Semin Intervent Radiol.* – 2013. – Vol. 30, №2. – P. 157-68.
30. Iannuccilli J.D., Grand D.J., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W. Percutaneous ablation for small renal masses-imaging follow-up // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, №1. – P. 50-63.
31. Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 141, №1. – P. 1-9.
32. Poulou L.S., Botsa E., Thanou I., Ziakas P.D., Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma // *World J Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, №8. – P. 1054-63.
33. Wang C., Wang H., Yang W., Hu K., Xie H., Hu K.Q., Bai W., Dong Z., Lu Y., Zeng Z., Lou M., Wang H., Gao X., Chang X., An L., Qu J., Li J., Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61, №5. – P. 1579-90.
34. Han K., Ko H.K., Kim K.W., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis // *J Vasc Interv Radiol.* – 2015. – Vol. 26, №7. – P. 943-8.
35. Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzi T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №3. – P. 493-508.
36. Hompes D., Prevoe W., Ruers T. Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin // *Cancer Imaging.* – 2011. – Vol. 11. – P. 23-30.
37. Sag A.A., Selcukbiricik F., Mandel N.M. Evidence-based medical oncology and interventional radiology paradigms for liver-dominant colorectal cancer metastases // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, №11. – P. 3127-49.
38. Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmberger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013 // *Eur Radiol.* – 2015. – Vol. 25, №12. – P. 3438-54.
39. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T., Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köhne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer // *Ann Oncol.* – 2016. – Vol. 27, №8. – P. 1386-422.
40. Moban H., Nicholson P., Winter D.C., O'Shea D., O'Toole D., Geoghegan J., Maguire D., Hoti E., Traynor O., Cantwell C.P. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review // *J Vasc Interv Radiol.* – 2015. – Vol. 26, №7. – P. 935-942.
41. Vogl T.J., Emam A., Naguib N.N., Eichler K., Zangos S. How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? // *Viszeralmedizin.* – 2015. – Vol. 31, №6. – P. 406-13.
42. Katsanos K., Mailli L., Krokidis M., McGrath A., Sabharwal T., Adam A. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 37, №2. – P. 427-37.
43. Long C.J., Kutikov A., Canter D.J., Egleston B.L., Chen D.Y., Viterbo R., Boorjian S.A., Uzzo R.G. Percutaneous vs surgical cryoablation of the small renal mass: is efficacy compromised? // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107, №9. – P. 1376-80.
44. Martin J., Athreya S. Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? // *Diagn Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 19, №6. – P. 501-7.
45. Modabber M., Martin J., Athreya S. Thermal versus impedance-based ablation of renal cell carcinoma: a meta-analysis // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 37, №1. – P. 176-85.
46. Bi N., Shedden K., Zheng X., Kong F. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis // *Pract Radiat Oncol.* – 2013. – Vol. 3, Suppl 1. – P. S19.
47. Lyons N.J., Pathak S., Daniels I.R., Spiers A., Smart N.J. Percutaneous management of pulmonary metastases arising from colorectal cancer: a systematic review // *Eur J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 41, №11. P. 1447-55.
48. Sag A.A., Maybody M., Comstock C., Solomon S.B. Percutaneous image-guided ablation of breast tumors: an overview // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, №2. – P. 193-202.
49. Chen J., Zhang C., Li F., Xu L., Zhu H., Wang S., Liu X., Zha X., Ding Q., Ling L., Zhou W., Sun X. A meta-analysis of clinical trials assessing the effect of radiofrequency ablation for breast cancer // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 1759-66.
50. Grotenhuis B.A., Vrijland W.W., Klem T.M. Radiofrequency ablation for early-stage breast cancer: treatment outcomes and practical considerations // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 39, №12. – P. 1317-24.

51. *Ierardi A.M., Lucchina N., Bacuzzi A., Marco de C., Bracchi E., Coccozza E., Dionigi G., Tsetis D., Floridi C., Carrafiello G.* Percutaneous ablation therapies of inoperable pancreatic cancer: a systematic review // *Ann Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, №4. – P. 431-9.
52. *Yamakado K.* Image-guided ablation of adrenal lesions // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, №2. – P. 149-56.
53. *Kurup A.N., Callstrom M.R.* Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease // *Tech Vasc Interv Radiol.* – 2013. – Vol. 16, №4. – P. 253-61.
54. *Foster R.C., Stavos J.M.* Bone and soft tissue ablation // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, №2. – P. 167-79.
55. *Wyse G., Hong H., Murphy K.* Percutaneous thermal ablation in the head and neck: current role and future applications // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2009. – Vol. 19, №2. – P. 161-8, Table of Contents.
56. *Campos F.G., Habr-Gama A., Kiss D.R., Leite A.F., Seid V., Gama-Rodrigues J.* Management of the pelvic recurrence of rectal cancer with radiofrequency thermoablation: a case report and review of the literature // *Int J Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 20, №1. – P. 62-6.
57. *Yu J., Liang P., Yu X., Wang Y., Gao Y.* Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of splenic metastasis: report of four cases and literature review // *Int J Hyperthermia.* – 2011. – Vol. 27, №5. – P. 517-22.
58. *Tbakur A., Littrup P., Paul E.N., Adam B., Heilbrun L.K., Lum L.G.* Induction of specific cellular and humoral responses against renal cell carcinoma after combination therapy with cryoablation and granulocyte-macrophage colony stimulating factor: a pilot study // *J Immunother.* – 2011. – Vol. 34, №5. – P. 457-67.
59. *Niu L., Chen J., He L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K.* Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer // *Pancreas.* – 2013. – Vol. 42, №7. – P. 1143-9.

References

1. *Ahmed M., Solbiati L., Brace C.L., Breen D.J., Callstrom M.R., Charboneau J.W., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dodd G.D. 3rd, Dupuy D.E., Gervais D.A., Gianfelice D., Gillams A.R., Lee F.T. Jr, Leen E., Lencioni R., Littrup P.J., Livraghi T., Lu D.S., McGahan J.P., Meloni M.F., Nikolic B., Pereira P.L., Liang P., Rhim H., Rose S.C., Salem R., Sofocleous C.T., Solomon S.B., Soulen M.C., Tanaka M., Vogl T.J., Wood B.J., Goldberg S.N.*; International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation; Interventional Oncology Sans Frontières Expert Panel; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology; Standard of Practice Committee of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update. *J Vasc Interv Radiol.* 2014 Nov; 25(11):1691-705.e4. doi: 10.1016/j.jvir.2014.08.027. PMID: 25442132.
2. *Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K.* Liver tumor ablation techniques. *J Invest Surg.* 1997 Jul-Aug; 10(4):157-64. PMID: 9283999.
3. *Di Costanzo G.G., Francica G., Pacella C.M.* Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives. *World J Hepatol.* 2014 Oct 27; 6(10):704-15. doi: 10.4254/wjh.v6.i10.704. PMID: 25349642.
4. *Lafon C., Melodelima D., Salomir R., Chapelon J.Y.* Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound. *Int J Hyperthermia.* 2007 Mar; 23(2):153-63. PMID: 17578339.
5. *Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G.* Radiofrequency ablation: technique and clinical applications. *Diagn Interv Radiol.* 2012 Sep-Oct; 18(5):508-16. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5168-11.1. PMID: 22407695.
6. *Ahmed M., Brace C.L., Lee F.T. Jr, Goldberg S.N.* Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology.* 2011 Feb; 258(2):351-69. doi: 10.1148/radiol.10081634.
7. *Brace C.* Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse.* 2011 Sep-Oct; 2(5):28-38. doi: 10.1109/MPUL.2011.942603. PMID: 25372967.
8. *Hinsbaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Lee F.T. Jr, Brace C.L.* Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? *Radiographics.* 2014 Sep-Oct; 34(5):1344-62. doi: 10.1148/rg.345140054.
9. *Zivin S.P., Gaba R.C.* Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun; 31(2):212-24. doi: 10.1055/s-0034-1373796.
10. *Lencioni R., de Baere T., Martin R.C., Nutting C.W., Narayanan G.* Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies – A Western Perspective. *Liver Cancer.* 2015 Dec; 4(4):208-14. doi: 10.1159/000367747. PMID: 26734576.
11. *Chu K.F., Dupuy D.E.* Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* 2014 Mar; 14(3):199-208. doi: 10.1038/nrc3672.
12. *Lubner M.G., Brace C.L., Hinsbaw J.L., Lee F.T. Jr.* Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Aug; 21(8 Suppl):S192-203. doi: 10.1016/j.jvir.2010.04.007.
13. *Erinjeri J.P., Clark T.W.* Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010 Aug; 21(8 Suppl):S187-91. doi: 10.1016/j.jvir.2009.12.403. PMID: 20656228.
14. *Yilmaz S., Özdoğan M., Cevener M., Ozluk A., Kargi A., Kendiroglu F., Ogretmen I., Yildiz A.* Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging.* 2016 Apr; 7(2):223-32. doi: 10.1007/s13244-015-0460-7.
15. *Sidana A.* Cancer immunotherapy using tumor cryoablation. *Immunotherapy.* 2014; 6(1):85-93. doi: 10.2217/imt.13.151. PMID: 24341887.

16. Mehta A., Oklu R., Sbeth R.A. Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:9251375. doi: 10.1155/2016/9251375.
17. Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G., Zangos S., Herzog C., Thalhammer A., Engelmann K. Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology. *Eur Radiol.* 2004 Jun; 14(6):1063-73.
18. Wagstaff P.G., Buijs M., van den Bos W., de Bruin D.M., Zondervan P.J., de la Rosette J.J., Laguna Pes M.P. Irreversible electroporation: state of the art. *Onco Targets Ther.* 2016 Apr 22; 9:2437-46. doi: 10.2147/OTT.S88086.
19. Appelbaum L., Mahgerefteh S.Y., Sosna J., Goldberg S.N. Image-guided fusion and navigation: applications in tumor ablation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013 Dec; 16(4):287-95. doi: 10.1053/j.tvir.2013.08.011. PMID: 24238384.
20. Toshikuni N., Tsutsumi M., Takuma Y., Arisawa T. Real-time image fusion for successful percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2014 Nov; 33(11):2005-10. doi: 10.7863/ultra.33.11.2005.
21. Chebab M.A., Brinjikji W., Copelan A., Venkatesan A.M. Navigational Tools for Interventional Radiology and Interventional Oncology Applications. *Semin Intervent Radiol.* 2015 Dec; 32(4):416-27. doi: 10.1055/s-0035-1564705.
22. Uppot R.N., Silverman S.G., Zagoria R.J., Tuncali K., Childs D.D., Gervais D.A. Imaging-guided percutaneous ablation of renal cell carcinoma: a primer of how we do it. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun; 192(6):1558-70. doi: 10.2214/AJR.09.2582. PMID: 19457819.
23. Ginat D.T., Saad W.E. Bowel displacement and protection techniques during percutaneous renal tumor thermal ablation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2010 Jun; 13(2):66-74. doi: 10.1053/j.tvir.2010.02.002.
24. Wells S.A., Hinshaw J.L., Lubner M.G., Ziemlewicz T.J., Brace C.L., Lee F.T. Jr. Liver Ablation: Best Practice. *Radiol Clin North Am.* 2015 Sep; 53(5):933-71. doi: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.
25. Kim J.W., Shin S.S., Heo S.H., Hong J.H., Lim H.S., Seon H.J., Hur Y.H., Park C.H., Jeong Y.Y., Kang H.K. Ultrasound-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation of Liver Tumors: How We Do It Safely and Completely. *Korean J Radiol.* 2015 Nov-Dec; 16(6):1226-39. doi: 10.3348/kjr.2015.16.6.1226. PMID: 26576111.
26. Cioni D., Lencioni R., Bartolozzi C. Percutaneous ablation of liver malignancies: imaging evaluation of treatment response. *Eur J Ultrasound.* 2001 Jun; 13(2):73-93.
27. Sainani N.I., Gervais D.A., Mueller P.R., Arellano R.S. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jan; 200(1):184-93. doi: 10.2214/AJR.12.8478.
28. Sainani N.I., Gervais D.A., Mueller P.R., Arellano R.S. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, Abnormal findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Jan; 200(1):194-204. doi: 10.2214/AJR.12.8479.
29. Chbeang S., Abtin F., Guteirrez A., Genshaft S., Sub R. Imaging Features following Thermal Ablation of Lung Malignancies. *Semin Intervent Radiol.* 2013 Jun; 30(2):157-68. doi: 10.1055/s-0033-1342957.
30. Iannuccilli J.D., Grand D.J., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W. Percutaneous ablation for small renal masses-imaging follow-up. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Mar; 31(1):50-63. doi: 10.1055/s-0033-1363843.
31. Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015 Jan; 141(1):1-9. doi: 10.1007/s00432-014-1708-1. PMID: 24889505.
32. Poulou L.S., Botsa E., Thanou I., Ziakas P.D., Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015 May 18; 7(8):1054-63. doi: 10.4254/wjh.v7.i8.1054.
33. Wang C., Wang H., Yang W., Hu K., Xie H., Hu K.Q., Bai W., Dong Z., Lu Y., Zeng Z., Lou M., Wang H., Gao X., Chang X., An L., Qu J., Li J., Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015 May; 61(5):1579-90. doi: 10.1002/hep.27548.
34. Han K., Ko H.K., Kim K.W., Won H.J., Shin Y.M., Kim P.N. Radiofrequency ablation in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Jul; 26(7):943-8. doi: 10.1016/j.jvir.2015.02.024. PMID: 25899049.
35. Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzi T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20; 28(3):493-508. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4450.
36. Hompes D., Prevoe W., Ruers T. Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin. *Cancer Imaging.* 2011 Mar 24; 11:23-30. doi: 10.1102/1470-7330.2011.0004.
37. Sag A.A., Selcukbiricik F., Mandel N.M. Evidence-based medical oncology and interventional radiology paradigms for liver-dominant colorectal cancer metastases. *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 21; 22(11):3127-49. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3127. PMID: 27003990.
38. Gillams A., Goldberg N., Ahmed M., Bale R., Breen D., Callstrom M., Chen M.H., Choi B.I., de Baere T., Dupuy D., Gangi A., Gervais D., Helmberger T., Jung E.M., Lee F., Lencioni R., Liang P., Livraghi T., Lu D., Meloni F., Pereira P., Piscaglia F., Rhim H., Salem R., Sofocleous C., Solomon S.B., Soulen M., Tanaka M., Vogl T., Wood B., Solbiati L. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol.* 2015 Dec; 25(12):3438-54. doi: 10.1007/s00330-015-3779-z.
39. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., Ciardiello F., D'Hoore A., Diaz-Rubio E., Douillard J.Y., Ducreux M., Falcone A., Grothey A., Gruenberger T.,

Haustermans K., Heinemann V., Hoff P., Köbne C.H., Labianca R., Laurent-Puig P., Ma B., Maughan T., Muro K., Normanno N., Österlund P., Oyen W.J., Papamichael D., Pentheroudakis G., Pfeiffer P., Price T.J., Punt C., Ricke J., Roth A., Salazar R., Scheithauer W., Schmoll H.J., Tabernero J., Taïeb J., Tejpar S., Wasan H., Yoshino T., Zaanan A., Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug; 27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.

40. *Mohan H., Nicholson P., Winter D.C., O'Shea D., O'Toole D., Geoghegan J., Maguire D., Hoti E., Traynor O., Cantwell C.P.* Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Jul; 26(7):935-942.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2014.12.009. PMID: 25840836.

41. *Vogl T.J., Emam A., Naguib N.N., Eichler K., Zangos S.* How Effective Are Percutaneous Liver-Directed Therapies in Patients with Non-Colorectal Liver Metastases? *Viszeralmedizin.* 2015 Dec; 31(6):406-13. doi: 10.1159/000440677.

42. *Katsanos K., Mailli L., Krokidis M., McGrath A., Sabbarwal T., Adam A.* Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Apr; 37(2):427-37. doi: 10.1007/s00270-014-0846-9.

43. *Long C.J., Kutikov A., Canter D.J., Egleston B.L., Chen D.Y., Viterbo R., Boorjian S.A., Uzzo R.G.* Percutaneous vs surgical cryoablation of the small renal mass: is efficacy compromised? *BJU Int.* 2011 May; 107(9):1376-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09851.x. PMID: 21062399.

44. *Martin J., Athreya S.* Meta-analysis of cryoablation versus microwave ablation for small renal masses: is there a difference in outcome? *Diagn Interv Radiol.* 2013 Nov-Dec; 19(6):501-7. doi: 10.5152/dir.2013.13070.

45. *Modabber M., Martin J., Athreya S.* Thermal versus impedance ablation of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Feb; 37(1):176-85. doi: 10.1007/s00270-013-0743-7. PMID: 24091755.

46. *Bi N., Shedden K., Zheng X., Kong F.* Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Pract Radiat Oncol.* 2013 Apr-Jun; 3(2 Suppl 1):S19. doi: 10.1016/j.prro.2013.01.066.

47. *Lyons N.J., Patbak S., Daniels I.R., Spiers A., Smart N.J.* Percutaneous management of pulmonary metastases arising from colorectal cancer; a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Nov; 41(11):1447-55. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.018.

48. *Sag A.A., Maybody M., Comstock C., Solomon S.B.* Percutaneous image-guided ablation of breast tumors: an overview. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun; 31(2):193-202. doi: 10.1055/s-0034-1376159. PMID: 25049447.

49. *Chen J., Zhang C., Li F., Xu L., Zhu H., Wang S., Liu X., Zha X., Ding Q., Ling L., Zhou W., Sun X.* A meta-analysis of clinical trials assessing the effect of radiofrequency ablation for breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Mar 23; 9:1759-66. doi: 10.2147/OTT.S97828.

50. *Grotenhuis B.A., Vrijland W.W., Klem T.M.* Radiofrequency ablation for early-stage breast cancer: treatment outcomes and practical considerations. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Dec; 39(12):1317-24. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.007.

51. *Ierardi A.M., Lucchina N., Bacuzzi A., Marco de C., Bracchi E., Cocozza E., Dionigi G., Tsetis D., Floridi C., Carrafiello G.* Percutaneous ablation therapies of inoperable pancreatic cancer: a systematic review. *Ann Gastroenterol.* 2015 Oct-Dec; 28(4):431-9. PMID: 26424487.

52. *Yamakado K.* Image-guided ablation of adrenal lesions. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun; 31(2):149-56. doi: 10.1055/s-0034-1373797.

53. *Kurup A.N., Callstrom M.R.* Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013 Dec; 16(4):253-61. doi: 10.1053/j.tvir.2013.08.007.

54. *Foster R.C., Stavas J.M.* Bone and soft tissue ablation. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun; 31(2):167-79. doi: 10.1055/s-0034-1373791.

55. *Wyse G., Hong H., Murphy K.* Percutaneous thermal ablation in the head and neck: current role and future applications. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009 May; 19(2):161-8, Table of Contents. doi: 10.1016/j.nic.2009.01.004. PMID: 19442903.

56. *Campos F.G., Habr-Gama A., Kiss D.R., Leite A.F., Seid V., Gama-Rodrigues J.* Management of the pelvic recurrence of rectal cancer with radiofrequency thermoablation: a case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2005 Jan; 20(1):62-6.

57. *Yu J., Liang P., Yu X., Wang Y., Gao Y.* Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of splenic metastasis: report of four cases and literature review. *Int J Hyperthermia.* 2011; 27(5):517-22. doi: 10.3109/02656736.2011.563768.

58. *Tbakur A., Littrup P., Paul E.N., Adam B., Heilbrun L.K., Lum L.G.* Induction of specific cellular and humoral responses against renal cell carcinoma after combination therapy with cryoablation and granulocyte-macrophage colony stimulating factor: a pilot study. *J Immunother.* 2011 Jun; 34(5):457-67. doi: 10.1097/CJI.0b013e31821dcb5a. PMID: 21577139.

59. *Niu L., Chen J., He L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K.* Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* 2013 Oct; 42(7):1143-9. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182965dde. PMID: 23899940.