

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

МЕТОДЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Е.Г. Шачинов, Н.А. Петров, О.В. Федун

METHODS OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIVER TUMORS

Е.Г. Шачинов

Врач-хирург, заведующий ОРХМДЛ, ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.

Н.А. Петров

Врач-хирург ОРХМДЛ.

О.В. Федун

Врач-хирург ОРХМДЛ.

E.G. Shachinov

Surgeon, Head of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical
Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named
after N.P. Napalkov,
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A, 68A.

N.A. Petrov

Surgeon of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical Research
and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov.

O.V. Fedun

Surgeon of Department of Interventional Radiology, St. Petersburg Clinical Research and
Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov.

За последние два десятилетия методы интервенционной радиологии стали неотъемлемой составляющей лечения первичных и метастатических опухолей печени.

Интервенционная радиология сегодня располагает широким спектром диагностических и лечебных малоинвазивных технологий, которые используются как самостоятельные варианты лечения или в сочетании с другими методами терапии онкологических пациентов. Развитие и все более широкое внедрение интервенционной радиологии в клиническую практику позволяют добиться результатов лечения, сопоставимых с классической хирургией.

Целью настоящей работы является обзорное представление возможностей и методов интервенционной радиологии в лечении первичных и метастатических опухолей печени. Приведены описание и классификация методик, краткие исторические обзоры их становления и показания к проведению той или иной процедуры.

Ключевые слова: интервенционная радиология, плоскодетекторная компьютерная томография, химиоэмболизация, энергетическая абляция, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатический рак печени.

Over the past two decades, interventional radiology techniques have become an integral part of the treatment of primary and metastatic liver tumors.

Today, interventional radiology has at its disposal a wide range of diagnostic and therapeutic minimally invasive technologies that are used as stand-alone treatment options or in combination with other therapies for cancer patients. The development

and increasing adoption of interventional radiology in clinical practice makes it possible to achieve treatment results comparable to classical surgery.

The aim of the present work is to provide an overview of the possibilities of interventional radiology methods in the treatment of primary and metastatic liver tumors. The description of techniques, brief historical reviews, classifications and indications for their performance are given.

Key words: *interventional radiology, plane detector computed tomography, chemoembolization, energy ablation, hepatocellular carcinoma, metastatic liver cancer.*

Интервенционная радиология в онкологии: краткий исторический экскурс

Интервенционная радиология (ИР) – это относительно новое, динамично развивающееся направление современной медицины, сочетающее широкие возможности лучевой диагностики с опытом применения разнообразных малоинвазивных лечебно-диагностических вмешательств [1]. Своим появлением ИР обязана как практикующим врачам, так и физиологам. Постоянно растущая потребность в новых малоинвазивных технологиях, а также развитие инструментальной базы также послужили стимулом к развитию ИР.

Толчком к созданию и развитию ИР послужили открытия и практические разработки, подробно рассмотренные в статье академика Б.И. Долгушина, к публикациям которого мы и отсылаем всех заинтересованных читателей. Также этой теме было посвящено несколько иных весьма интересных публикаций [1–7].

Исторически можно выделить следующие основные этапы становления ИР:

1964 г. – Первая ангиопластика.

1966 г. – Сосудистая эмболизация в лечении мальформаций и опухолей.

1969 г. – Первое сосудистое стентирование.

1972 г. – Селективная гемостатическая эмболизация.

1977–1983 гг. – Эмболизация при гепатоцеллюлярном раке и метастазах печени

1980 г. – Первое применение метода криодеструкции в эксперименте.

1980 г. – Разработка инструментария для билиарной интервенции.

1982 г. – Чрескожное формирование портосистемного шунта (TIPS).

1983 г. – Имплантация стентов, расширяемых баллоном.

1985 г. – Имплантация саморасширяющихся стентов.

1990-е гг. – Внедрение радиочастотной термоабляции при опухолях печени и др. локализаций.

2000–2010 гг. – развитие и внедрение различных технологий энергетической абляции, широкое применение трансартериальной химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами.

Развитие ИР в отечественной онкологии имело определенную специфику, однако можно назвать ряд фундаментальных публикаций и исследований, которые внесли значимый вклад в ИР во всем мире [6].

Интервенционная радиология: основные принципы классификации

Единой системы классификации методов ИР на сегодняшний день не существует. Широкий спектр современных ИР-вмешательств в онкологии можно классифицировать по нескольким основным направлениям.

1. По задачам:

- диагностические вмешательства;
- лечебно-диагностические вмешательства;
- специальное противоопухолевое лечение;
- симптоматическое лечение.

2. По методологии:

- внесосудистые вмешательства (различные пункционные методики; технологии, направленные на восстановление проходимости полых органов и трубчатых структур; окклюзии патологических соустьев);

- внутрисосудистые методики (химиоинфузия, эмболизация, химиоэмболизация, имплантация сосудистых систем порт-катетер, кава-фильтров, извлечение инородных тел из сосудов);

- сочетание технологий.

3. Применительно к диагностике и специальному противоопухолевому лечению первичных и метастатических опухолей печени чаще всего используются:

- диагностическая ангиографически-ассистированная плоскодетекторная компьютерная томография (ПДКТ);
- прицельная биопсия опухолей, в т.ч. под контролем ПДКТ;
- селективная химиоэмболизация печеночных артерий;
- чрескожная энергетическая абляция опухолей.

Плоскодетекторная компьютерная томография

Первые ангиографические установки с возможностью проведения ПДКТ были выпущены на рынок в 2004 г. и моментально вызвали большой интерес у специалистов, работающих в области интервенционной онкологии. Уникальность ангиографических комплексов с возможностью проведения ПДКТ заключалась в том, что они давали возможность выполнять как рентгеноскопию, рентгенографию и цифровую субтракционную ангиографию (ЦСА), так и компьютерную томографию (КТ) в одной рентгеноперационной, на одном операционном столе. Полученные 3D-массивы данных стали использоваться не только

для визуализации, но и для стереотаксической навигации в режиме реального времени при проведении эндоваскулярных, чрескожных, внутрисосудистых и комбинированных интервенционно-радиологических вмешательств. С внедрением ПДКТ в интервенционную радиологию (рентгенохирургию) пространство в рентгеноперационной перестало быть двухмерным – оно стало трехмерным, при этом трехмерным в режиме реального времени. Благодаря этому ПДКТ на С-дуге за относительно короткий срок из никому не известного метода лучевой визуализации превратилась в мощный комплекс различных визуализационных и навигационных технологий, позволивших в настоящее время значительно повысить безопасность и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с многими сердечно-сосудистыми, онкологическими и другими заболеваниями [7–9].

В настоящее время ПДКТ ежедневно и широко используется во многих рентгеноперационных онкологических учреждениях.

По способу контрастирования можно выделить следующие варианты ПДКТ:

- с внутриартериальным контрастированием;
- с внутривенным контрастированием;
- с контрастированием несосудистых структур;
- без контрастирования;
- сочетание методик.

Все виды контрастирования значительно информативны в различных клинических ситуациях при проведении интервенционно-радиологических вмешательств. Однако наиболее информативным из всех остается внутриартериальное контрастирование. Данная методика значительно расширяет диагностические возможности ангиографии, оптимизирует методы локорегионарной терапии, упрощает проведение всех диагностических вмешательств, основанных на комбинации МСКТ и ангиографии.

По целям применения ПДКТ классифицируется следующим образом:

- предоперационная диагностика;
- интраоперационная навигация;
- контроль адекватности операции;
- оценка эффекта на проведенное лечение.

Основными показаниями к выполнению ПДКТ с внутриартериальным контрастированием на сегодняшний день являются:

- оценка артериальной анатомии печени, коллатерального и «паразитарного» кровотока;
- диагностика опухолей различной васкуляризации в печени;
- выявление сосудов, питающих опухоль, во время проведения трансартериальной эмболизации;
- оценка ответа на лечение по критериям EASL, RECIST и mRECIST;
- визуализация «невидимых» опухолей печени для локальной терапии.

Применительно к опухолям печени наиболее распространенными задачами применения ПДКТ являются:

- диагностическая ангиографически-ассистированная ПДКТ, которая позволяет максимально точно определить объем поражения печени, уточнить артериальную анатомию, что, в свою очередь, влияет на определение тактики хирургического лечения пациента;
- выполнение прицельной ангиографически-ассистированной биопсии опухолей печени под контролем ПДКТ в случае недостаточной визуализации по ультразвуковым методам или технически и анатомически «сложных» локализаций;
- суперселективная химиоэмболизация опухолей печени (сс-ХЭПА). ПДКТ до сс-ХЭПА позволяет достоверно определить объем поражения и выявить ветви печеночных артерий, питающие опухоль, а также определить объем перфузии опухолевых узлов. После выполнения ХЭПА с помощью ПДКТ можно оценить эффективность выполнения вмешательства;
- различные виды стереотаксической ангиографически-ассистированной энергетической абляции опухолей печени под контролем ПДКТ. Методика позволяет оценить расположение криозондов или антенн для микроволновой абляции в опухоли в режиме реального времени и адекватность зоны после абляции, а также осуществить контроль кровотока после вмешательства.

Таким образом, ПДКТ представляет собой совокупность современных технологий лучевой визуализации и навигации, способных значительно облегчить проведение и повысить эффективность ИР-вмешательств [7].

Биопсия опухолей печени под контролем ПДКТ

Биопсии опухолей печени относятся к пункционным внесосудистым вмешательствам. В современной онкологии принципиальным моментом планирования максимально эффективного лечения является определение морфологической, молекулярно-биологической и генетической природы опухоли. Но и в таких принципиальных моментах есть исключения. Гепатоцеллюлярный рак – единственное злокачественное новообразование печени, диагноз которого, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, можно установить, не прибегая к пункционной биопсии, – учитывая только данные методов лучевой диагностики с контрастным усилением у пациентов с циррозом печени [10]. Вопрос, как получить достаточный опухолевый материал для вышеперечисленных исследований сегодня все чаще решается с помощью чрескожной биопсии и все реже – эксцизионными методами. Современные возможности аппаратуры и программного обеспечения в составе рентгеноперационных таковы, что локали-

заций, недоступных для чрескожных биопсий под лучевыми методами контроля (УЗИ, ПДКТ), остается все меньше. Чувствительность метода пункционной биопсии печени по данным литературы варьирует от 74% до 93%, так как данная методика является оператор-зависимой [11].

Особое место в диагностике труднодоступных образований печени отдается чрескожной биопсии под контролем ПДКТ. За 2020–2024 гг. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДиЛ) онкологического центра им. Н.П. Напалкова выполнено 26 ангиографически-ассистированных чрескожных биопсий образований печени под контролем ПДКТ (первичная опухоль+метастазы). Первым этапом выполняли ангиографически-ассистированную ПДКТ из бассейна печеночных артерий, определяли целевой опухолевый узел. Далее с использованием системы стереотаксической навигации выполняли построение траектории таргетирования. При необходимости в процессе продвижения биопсийной иглы к целевому узлу производили повторное сканирование для уточнения положения инструмента. После достижения зоны интереса выполняли контрольную ПДКТ-артериографию для подтверждения нахождения иглы в опухолевом узле. После забора материала осуществляли контроль кровотечения с использованием как прямой ангиографии, так и ПДКТ-артериогапатографии. В 24 из 26 случаев (92%) объем полученного материала был информативен и достаточен для проведения иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Серьезных осложнений нами зафиксировано не было, в т.ч. по причине выполнения ангиографически-ассистированного ПДКТ-контроля за кровотечением после выполненного вмешательства. По нашему мнению, данный вариант биопсии – это единственная альтернатива верификации без «большой хирургии».

Химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА)

ХЭПА является широко распространенным методом регионарной химиотерапии в лечении первичных и метастатических опухолей печени. Методика позволяет создать непосредственно в опухолевой ткани высокую концентрацию лекарственных препаратов, достаточную для терапевтического эффекта, и значительно снизить системное воздействие на организм больного. Дополнительная окклюзия артерий печени увеличивает время нахождения препарата непосредственно в метастатических узлах, усиливая лечебный эффект. В ряде случаев ХЭПА позволяет перевести неоперабельных пациентов в разряд операбельных.

ХЭПА берет свое начало в 1970-х гг. Ее развитие можно разделить на три этапа.

В 1973 г. доктор из Франции К. Регенсберг (С. Regensberg) с коллегами разработали методику

рентгенэндоваскулярных эмболизаций, питающих опухоль ветвей печеночной артерии смесью кариолизина, гемостатической губки и тромбовара. Были опубликованы результаты 250 эмболизаций печеночной артерии у пациентов с метастазами в печень [12]. Официальными авторами ХЭПА являются японские ученые во главе с Р. Ямада (R. Yamada). Ученые вводили в ветвь печеночной артерии, питающей опухоль, желатиновую губку, насыщенную 10 мг митомидина С или 20 мг доксорубина при нерезектабельных гепатомах. Полученные данные были опубликованы в 1979 г. Недостатком методики была низкая абсорбирующая способность желатиновой губки и быстрое ее растворение, что снижало время воздействия химиотерапевтического препарата на опухоль.

В 1982 г. Т. Конно (Т. Konno) с соавторами разработали и впервые применили масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА), используя липиодол и химиопрепарат [13]. Установлено, что липиодол – масляный йодированный сложный эфир, выделенный из масла маковых зерен, – способен проникать в опухоли (такие, как первичная гепатоцеллюлярная карцинома и метастазы кишечного и нейроэндокринного рака в печень) и задерживаться в них. Было обнаружено, что липиодол способен на длительное время накапливать химиопрепараты, что позволяло достигнуть двойного эффекта – эмболизации артерий с прекращением кровотока в опухоли и ее некроза, а также увеличения времени нахождения химиопрепарата в области поражения.

В 1992 г. японским автором Дж. Окамура (J. Okamura) были опубликованы результаты большого нерандомизированного исследования 8510 пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР). Группа исследователей выполняла МХЭПА (Липиодол+различные цитостатические препараты) и дополнительно вводила гемостатическую губку с целью выраженной редукции кровотока. Авторы отметили увеличение медианы выживаемости в данной группе пациентов до 34 месяцев [2]. В то же время большинство многоцентровых исследований, несмотря на большее число лечебных эффектов, не выявили статистически значимого увеличения продолжительности жизни пациентов с метастазами колоректального рака в печень при МХЭПА по сравнению с внутривенным путем введения.

Новым этапом развития метода химиоэмболизации было открытие и внедрение в клиническую практику микросфер.

Ниже мы будем опираться на литературные данные, представленные в формате презентаций во время проведения курсов повышения квалификации онкологов Российской Федерации, ежегодно проводимых на базе ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

В 2006 г. доктор Хонг К. (Hong K.) с коллегами провели на кроликах исследование динамики накопления доксорубина в опухолевой ткани, степени некроза

опухоли, а также концентрации химиопрепарата в системном кровотоке при различных методах его введения. Авторы сделали выводы, что введение лекарственно-насыщенных эмбосфер позволило снизить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке на 82% по сравнению с химиоинфузией, основанной на механической эмболизации. Концентрация химиопрепарата в системном кровотоке была также меньше, чем та, что наблюдалась при выполнении МХЭПА с механическим компонентом, однако эта разница не была статистически достоверной. Только в группе животных с ХЭПА с микросферами был выявлен полный некроз всей опухолевой ткани на седьмые сутки после эмболизации. В 2006 г. появилось первое сообщение о промежуточных результатах лечения ГЦР у 27 больных с циррозом класса А по Чайлд-Пью (Child-Pugh) [14]. Его авторы, Мария Валера и коллеги (M. Varela et al.), констатировали, что через шесть месяцев от начала терапии на лечение ответило 75% больных. При медиане наблюдения больных 27,6 мес., одно- и двухлетняя выживаемость составила 92,5% и 88,9% соответственно. Дж. Ламмер с коллегами (J. Lammer et al.) в 2009 г. опубликовали результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивавшего эффективность ХЭПА с лекарственно насыщаемыми эмбосферами (ЛНЭ) и классической масляной ХЭПА с доксорубицином, выполненных у 212 пациентов с ГЦР. Полный/частичный ответ и стабилизация чаще отмечались в группе ХЭПА-ЛНЭ (27%, 52% и 63%) по сравнению с группой пациентов, получавших классическую ХЭПА (22%, 44% и 52% соответственно). При этом в группе ХЭПА-ЛНЭ отмечалось значительно меньше осложнений (особенно осложнений, обусловленных системной токсичностью доксорубицина), чем во второй группе. В 2011 г. Г. Маленштейн с соавторами (H. Malenstein et al.) опубликовали данные II фазы исследования, в котором было проведено сравнение безопасности и эффективности ХЭПА-ЛНЭ (HeraSphere™, насыщенные доксорубицином) и классической ХЭПА в лечении нерезектабельного ГЦР у 30 больных. Ответ на лечение по критериям RECIST в группах ХЭПА-ЛНЭ и ХЭПА наблюдался в 77% и 92% случаев, прогрессирование в 23% и 8% соответственно; при этом разница не была статистически достоверной. В то же время пик концентрации доксорубицина в плазме крови был в четыре раза ниже в группе ХЭПА-ЛНЭ по сравнению с группой ХЭПА (495+294 нг/мл и 1928+561 нг/мл соответственно), что отразилось на значительном снижении системной токсичности в первой группе (25% и 57% соответственно).

ХЭПА-ЛНЭ с микросферами DC Bead™, насыщенными иринотеканом, показала высокую эффективность как метод лечения метастатического поражения печени. Так, М. Боуэр с соавторами (M. Bower et al.) в 2010 г. выполнили 90 ХЭПА-ЛНЭ у 55 пациентов с

метастазами КРР. Через 6 мес. объективный ответ, стабилизация и прогрессирование были отмечены у 42%, 54% и 4% пациентов соответственно. При этом у 20% больных (n=17) удалось перевести поражение печени в резектабельную стадию, после чего эти пациенты подверглись оперативному лечению или радиочастотной абляции. В том же 2010 г. Дж. Фьорентини и соавт. (G. Fiorentini et al.) было опубликовано рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности ХЭПА-ЛНЭ в сравнении с системной химиотерапией. В исследование были включены 74 пациента с прогрессированием метастазов КРР после двух линий системной химиотерапии, которые были рандомизированы на две группы. Первой из них провели два цикла ХЭПА-ЛНЭ с DC Bead™, насыщенными иринотеканом, с интервалом в 1 мес., второй – 8 курсов FOLFIRI с интервалом в две нед. Число ответов на лечение в группе ХЭПА-ЛНЭ и группе FOLFIRI составило 70% и 20%, время до прогрессирования – 225 и 94 дня, двухлетняя выживаемость – 38% и 18%, медиана выживаемости – 690 и 482 дня соответственно. При этом ранние токсические осложнения 3-4 степени отмечались значительно чаще в первой группе больных (80% и 20% соответственно), в то время как поздние токсические осложнения 2-4 степени значительно чаще возникали во второй группе (20% и 80% соответственно). Улучшение качества жизни в три раза чаще отмечалось у пациентов первой группы (60% и 22% соответственно), при этом общая стоимость лечения у пациентов, получавших ХЭПА-ЛНЭ, была ниже.

В настоящее время существуют 2 типа микросфер иностранного производства: сверхабсорбирующие Herasphere и микросферы DC Bead, которые являются первыми пренасыщенными микросферами. Оба продукта являются производными поливинилалкоголя и были созданы путем полимеризации его макромеров с N-акриламидаминоацетатдегидом и сульфонатом 2-акриламида-2-метилпропана. В результате данного преобразования частицы PVA приобрели свойства гидрогеля и оказались способны путем ионообмена впитывать в себя большие дозы химиотерапевтических средств. При использовании микросфер в опухоли достигается тройной эффект: доставка химиопрепарата, механическая эмболизация за счет слипания микросфер в прекапиллярном русле и продолжительное контролируемое высвобождение препарата.

С 2021 г. все больше отечественных центров берут на вооружение микросферы отечественного производства «Сфера-Спектр». Группа исследователей во главе с академиком РАН Б.И. Долгушиным в 2022 г. опубликовала результаты их применения. Авторы констатировали, что ХЭПА отечественными микросферами является безопасным методом лечения больных со злокачественными опухолями печени. Отмечена низкая частота интраоперационных реакций и послеоперационных осложнений средней степени тяжести. Осложнение в виде формирования внутривнутрипеченоч-

ного абсцесса наблюдалось только в одном случае (3,1%), что сопоставимо с данными, представленными в специальной литературе (0,1–4,5%) [15, 16]. Технический успех трансартериальной химиоэмболизации с использованием насыщаемых цитостатиком микросфер отечественного производства «Сфера-Спектр» составил 96,8%. Непосредственные результаты артериальной химиоэмболизации насыщаемыми микросферами отечественного производства у больных со злокачественными опухолями печени следует признать удовлетворительными. Тотальный некроз опухоли был отмечен у 18,7% пациентов. Отсутствие летальных исходов, невысокая частота осложнений и умеренно выраженная токсичность позволяют рассматривать артериальную химиоэмболизацию насыщаемыми микросферами отечественного производства «Сфера-Спектр» наряду с зарубежными аналогами в качестве метода выбора в лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени [15].

Подведем итоги. В связи с доказанной высокой эффективностью ХЭПА может являться методом выбора при лечении неоперабельных отягощенных пациентов с гепатоцеллюлярным раком и с нерезектабельными метастазами в печени, а также одним из этапов комплексного лечения пациентов.

Чрескожная энергетическая абляция

Золотым стандартом терапии злокачественных опухолей печени, особенно метастатической природы, по-прежнему остается классическая хирургия. Однако несмотря на постоянное развитие хирургических технологий, существует большая группа онкологических больных, которым по объективным причинам не могут быть выполнены радикальные оперативные вмешательства. В то же время проведение полной или частичной циторедукции опухоли тем или иным минимально-инвазивным способом у данной категории больных может быть вполне оправданным и способствовать увеличению общей продолжительности их жизни [17, 18].

Реализовать на практике идею «лечения огнем» нерезектабельных злокачественных опухолей паренхиматозных органов, о которой упоминал еще Гиппократ почти 2500 лет назад, удалось только в конце XX – начале XXI веков, когда были созданы платформы, способные генерировать, передавать и в дальнейшем локально использовать различные виды энергии с целью деструкции опухолей путем чрескожной установки в них тонких аппликаторов практически в любой точке человеческого организма [17, 19].

Вслед за появлением соответствующей аппаратуры стремительно стало развиваться новое направление малоинвазивного противоопухолевого лечения – чрескожная энергетическая абляция опухолей. Тогда же были сформулированы пять основных принципов абляции:

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* [17, 18].

Таким образом, можно дать определение чрескожной энергетической абляции опухолей как совокупности 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 [18].

Показания к использованию различных видов чрескожной абляции для лечения нерезектабельных опухолей печени постоянно расширяются. 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.

Все виды абляции можно разделить на две большие группы. К первой относятся технологии, в основе которых лежит термическое воздействие на ткани. Воздействие может быть как гипертермическим (радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция, лазерная абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия), так и гипотермическим (криоабляция). Вторую группу технологий энергетической абляции составляют методики, в основе которых лежит нетермическое повреждение клеток и к которым относятся интерстициальная фотодинамическая абляция и необратимая электропорация [18].

Радиочастотная абляция

Первый опыт использования радиочастотной абляции для лечения мелких узлов гепатоцеллюлярного рака описан С. Росси с соавт. (S. Rossi et al.) в 1995 году [19].

Радиочастотная абляция – метод локальной деструкции ткани, в основе которого лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока (400–500 кГц), подводимого посредством электродов под контролем различных методов визуализации.

Преимуществами РЧА 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) [20–24]. Частота развития местного рецидива в зоне проведения РЧА зависит от размеров опухолевого образования и составляет 6,6–66,7% за 12–49 мес. наблюдения [25–27]. По данным литературы, наилучшие результаты данного вида лечения достигаются при наличии солитарного опухолевого образования в печени максимальным размером до 5 см либо 3 и менее опухолевых образований диаметром до 3 см. В данных случаях трех- и пятилетняя общая выживаемость больных ГЦР на фоне цирроза печени класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения РЧА составляет 60–78% и 50–64% соответственно [28]. По данным Т. Руэрс с соавт. (T. Ruers et al.), данную процедуру можно проводить и у пациентов с печеночными метастазами КРР числом до 6 и размерами до 6 см; при этом трех- и пятилетняя общая выживаемость составляет 28–46% и 25–46% соответственно [25]. В 2013 г. И.С. Ким с соавт. (Y.S. Kim et al.) опубликовали результаты применения чрескожной РЧА в качестве первой линии терапии у 1305 больных ГЦР в случаях наличия солитарного опухолевого очага размером до 5 см или мультифокальной опухоли, число очагов которой не превышало 3 и максимальным размером до 3 см. Средний размер опухолей печени составил 2,2 см. Период наблюдения варьировал от 0,4 до 146,6 мес. (медиана 33,4 мес.). Медиана выживаемости составила 75 мес, а десятилетняя общая выживаемость достигла 32,3% [29]. Ряд авторов указывает на эффективность выполнения РЧА у больных ГЦР печени в качестве промежуточного этапа лечения в период ожидания ими пересадки органа [25].

У РЧА есть и несколько основных недостатков: относительно небольшая генерируемая зона некроза (4–6 см); высокая зависимость от эффекта теплоотведения (невозможна полная абляция опухолей, прилежащих к сосудам диаметром более 3 мм); необходимость использования дисперсионного электрода и осложнения, связанные с этим; 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 [17, 20–24].

Таким образом, РЧА является наиболее изученным видом чрескожной энергетической абляции, широко используемым в практической медицине для лечения злокачественных опухолей печени. В то же время РЧА имеет ряд существенных ограничений, которые не могут быть преодолены в ближайшее время в силу технологических особенностей работы данной системы. Кроме того, механизмы биологического воздействия РЧА 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. РЧА является первым методом, показавшим свою высокую эффективность для лечения ряда злокачественных опухолей и рассматривается как «стандарт», с которым принято сравнивать остальные виды чрескожного энергетического воздействия.

Микроволновая абляция

Чрескожная микроволновая абляция (МВА) впервые была применена для лечения опухолей печени Т. Секи (Seki T. et al.) в 1994 году, однако ее широкое внедрение в клиническую практику заняло значительно больше времени, чем внедрение РЧА [19, 30]. В отличие от РЧА, при которой интерстициальный электрод является активным источником энергии, а нагрев тканей происходит путем диффузии, при МВА 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). Принципиально иной механизм реализации микроволновой энергии в тканях дает МВА 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, МВА практически не зависит от эффекта выпаривания тканей. Поэтому при ее проведении ткани могут быть нагреты до очень высоких температур, превышающих 1500 °С. 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) [17, 21–24, 30]. По сравнению с РЧА, преимуществом микроволновой абляции является возможность одновременного использования нескольких антенн, что позволяет: 1) воздействовать на опухоль большого диаметра путем параллельной установки в нее нескольких аппликаторов, чтобы создать перекрывающиеся зоны 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 [21–24].

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. 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.

С точки зрения отсроченного, или непрямого повреждения тканей, МВА является очень слабым стимулятором местного воспаления и практически не влияет на формирование противоопухолевого иммунитета. В настоящее время МВА является второй после РЧА технологией, получившей широкое применение для лечения опухолей печени. 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).

По данным литературы, частота развития местного рецидива после МВА злокачественных опухолей печени составляет 2,7–45,7% [25, 31–33]. Медиана общей выживаемости пациентов с метастазами КРР в печень после проведения МВА достигает 36,3 мес., больных ГЦР – 38,3 мес. [32, 33]. Показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости больных первичным раком печени составляют 60% и 27% соответственно [31, 32]. Проведение МВА в комбинации с ХЭПА позволяет достигать медианы выживаемости больных первичным раком печени в 42,6 мес [34].

Интерстициальная лазерная абляция

Интерстициальная лазерная абляция – первый метод энергетической абляции, который был применен на практике в 1983 году С.Дж. Боуэном (Bown S.G. et al.) для лечения опухолей печени [17, 19, 35]. 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 диффузер или концевой излучатель аппликатора, в тепловую энергию, вызывающую прямой нагрев прилежащих тканей до температуры 1200 °C и выше. Это приводит к развитию коагуляционного некроза. К преимуществам лазерной абляции относятся небольшой диаметр аппликаторов, не превышающий 17–21 G (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 же недостатком технологии является небольшая глубина проникновения лазерной энергии в окружающие ткани в связи с ее быстрой абсорбцией, а также неспособность световой энергии проникать через обезвоженные и/или обугленные структуры. Максимальная зона абляции, создаваемая одним аппликатором, не превышает 1–2 см в диаметре, что значительно меньше зоны абляции, возникающей при РЧА и тем более при МВА. Именно поэтому, несмотря на простоту генерации и передачи энергии, а также относительно низкую стоимость, интерстициальная лазерная абляция изучена ныне достаточно слабо. Она не получила широкого распространения и в настоящее время используется только в нескольких высокотехнологичных медицинских центрах Европы для лечения опухолей печени, легких и мягких тканей [17, 19, 35].

По данным литературы, технический успех лазерной абляции достигается в 99% случаев, летальность составляет 0,8%, а осложнения (повышение уровня печеночных ферментов и билирубина) развиваются у 0,1–3,5% больных. Частота развития местного рецидива после процедуры составляет 5,2–10% при шестимесячном наблюдении. Случаев развития имплантационных метастазов после лазерной абляции не было отмечено [36]. Наилучшие результаты воздействия достигаются при лечении первичных и вторичных опухолевых образований печени размерами до 5 см. По результатам биопсии полная абляция одиночного опухолевого образования печени максимальным размером до 5 см или 3 (и менее) очагов диаметром до 3 см достигается в 81,1–97% случаев [37]. Медиана выживаемости пациентов с колоректальными метастазами в печени достигает 54 мес, а пятилетняя общая выживаемость составляет 10–37% [38]. По данным Дж.Дж. Ди Костанцо и соавторов (G.G. Di Costanzo et al.), одно-, трех- и пятилетняя выживаемость больных первичным раком печени на фоне цирроза класса А по Child-Turcotte-Pugh после проведения лазерной абляции солитарного опухолевого образования диаметром до 5 см или 3 и менее узлов размерами до 3 см составляет 94% и 80%, 41%, медиана выживаемости – 3,5 года [25, 39].

Интерстициальная ультразвуковая абляция (высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия)

Впервые идея чрескожного использования ультразвуковой энергии для гипертермической абляции опухолей была высказана К. Хайнайнен (Hunynen K.) в 1992 году, а в 1993 году им же была предложена первая экспериментальная модель интерстициального ультразвукового аппликатора [40]. Рабочий принцип метода заключается в том, что поглощение высокоинтенсивной ультразвуковой энергии, генерируемой

интерстициальным трансдьюссером в диапазоне 3–11 МГц, сопровождается очень быстрым нагревом окружающих тканей до температуры 60–900 °С. Это приводит к развитию коагуляционного некроза во всем объеме тканей, подвергнутых воздействию. В 1998 году К. Лафон с соавт. (Lafon C. et al.) впервые использовали *in vivo* 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 [40]. Трансдьюссер аппликатора можно использовать не только для абляции, но и для визуализации тканей, что может значительно упростить его точное позиционирование в опухолях небольшого диаметра – особенно если они располагаются 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. Несмотря на очевидные преимущества, основным недостатком систем для ультразвуковой абляции является пока еще очень большой диаметр аппликаторов.

В настоящее время показано, что наилучшие результаты лечения достигаются при локальном ультразвуковом лечении опухолей с максимальным размером до 3 см: инструментальные признаки полной абляции опухоли определяются в 93,3% случаев, показатели одно-, двух- и трехлетней общей выживаемости больных первичным раком печени после проведения HIFU-терапии достигают 97,4%, 88,2% и 81,2% соответственно, одно- и трехлетней безрецидивной выживаемости – 63,6% и 25,9% [41].

Криоабляция

В 1991 году Т. Равикумар с коллегами (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 Дж. Оник с соавт. (Onik G. et al.) сообщили о первом опыте ее клинического применения для лечения опухолей печени [19]. Появление и стремительное развитие чрескожной криоабляции (ЧК) 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 [17]. 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 ЧК в ИР. Первое сообщение об успешном применении ЧК для лечения ГЦР у 34 пациентов было опубликовано Дж. Дж. Квиан (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 [17].

Современные криозонды диаметром 17 G (1,5 мм) способны охлаждать непосредственно прилежащие к ним ткани до температуры ниже –1600 °С, а криозонды диаметром 14 G (2,1 см) – до температуры –2200 °С. 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 °С, а область терапевтических температур (от –200 °С до –400 °С) формируется в 4–5 мм от его поверхности. Для быстрого размораживания криозондов используется 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, причем эти механизмы принципиально различаются в центральной и транзитной зонах термического воздействия [17]. В центральной зоне происходит прямое, ишемическое повреждение клеток, а также иммуномодуляция, в то время как в транзитной зоне гибель клеток осуществляется путем апоптоза. Прямое повреждение клеток центральной зоны, главным образом, обусловлено клеточной дегидратацией, развивающейся при охлаждении тканей до температуры –200 °С 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 нарастанием осмотического градиента. 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 (сопровожда-

ющегося агрегацией тромбоцитов, сосудистым стазом и микротромбозом), а также холодовой вазоконстрикцией. ЧК вызывает выраженную воспалительную реакцию организма и обладает значительно большей иммуногенностью по сравнению с радиочастотной и, тем более, микроволновой абляцией [42].

ЧК имеет ряд важных преимуществ перед остальными методами энергетического воздействия, что делает ее крайне перспективной для дальнейшего широкого использования [21–24, 42]. Во-первых, современные криозонды способны формировать в тканях «ледяной шар» с изотермой $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ размерами $3,0 \times 4,8\text{ см}$ (при этом общие размеры «ледяного шара» составляют $4,0 \times 5,5\text{ см}$). Так как во время процедуры одновременно можно использовать до 25 параллельно устанавливаемых аппликаторов (работающих независимо друг от друга), чрескожной 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 соединительнотканые структуры (коллагеновые волокна) различных органов и тканей. Поэтому ее использование более безопасно 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 МР-термометрии. Это дает возможность максимально безопасно выполнять абляцию критически расположенных опухолей. И наконец, одним из важных свойств криоабляции 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 [43].

До определенного времени основным недостатком криоабляции являлась 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 [42]. Этих недостатков лишены криогенные установки четвертого поколения, в которых для охлаждения криозондов используется аргон, сжатый до максимальных значений и циркулирующий в закрытом контуре системы, что избавляет от необходимости постоянной заправки баллонов. При этом нагрев криозондов с целью их оттаивания осуществляется с использованием электрической энергии.

По данным литературы, осложнения криоабляции опухолей печени развиваются в $5,8\text{--}66\%$. Среди них выделяют развитие желчных свищей, абсцессов печени, внутрибрюшного кровотечения, реактивного плеврального выпота, гемоторакса, миоглобинурии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии, тяжелой тромбоцитопении, тромбоэмболии легочной артерии, острого повреждения почек [44]. Специфическим осложнением криоабляции принято считать криошок, который, как отмечено в литературе, развивается в $0,4\text{--}1,5\%$ [45]. Шок при открытых вмешательствах на печени был неоднократно описан многими исследователями: так проявляется системная воспалительная реакция организма, сопровождающаяся высокой летальностью.

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 РЧА или МВА; особенно долго длится лечение множественных образований. Это связано с необходимостью выполнения двукратного цикла «замораживания-оттаивания», каждый из которых требует в среднем 20 минут (10 минут на замораживание и столько же на пассивное оттаивание).

Таким образом, ЧК, являясь относительно новым методом лечения опухолей, обладает большим потенциалом для дальнейшего широкого внедрения в клиническую практику. Представляется перспективным использование ЧК для лечения опухолей диаметром более 3 см, а также ее применение в комбинации с различными методами иммунотерапии для стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Интерстициальная фотодинамическая абляция

Интерстициальная фотодинамическая лазерная абляция для терапии метастазов в печени впервые была использована в 2003 г. К. Энгельманном и соавторами (Engelmann K. et al.) [46]. Хотя данный способ лечения и является одним из вариантов лазерной терапии, на наш взгляд, он должен рассматриваться отдельно, так как имеет преимущественно нетермический механизм повреждения тканей, отличающийся от применяемого при лечении лазером. Основным патогенетическим фактором, вызывающим при фотодинамической терапии гибель опухолевых клеток, является активный 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 [46]. Вторым механизмом некроза тканей в зоне абляции принято считать их ишемическое повреждение, обусловленное разрушением эпителия 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.

Единственным преимуществом использования данного метода лечения является значительно меньшая болезненность процедуры по сравнению с лазерной, радиочастотной и микроволновой абляцией [46]. 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. Поэтому в настоящее время методика не нашла широкого распространения: ее используют лишь для проведения небольшого числа клинических исследований в нескольких научно-исследовательских медицинских центрах.

Необратимая электропорация

В 2007 году была создана коммерчески доступная установка для проведения необратимой электропорации опухолей, а в 2011 году К.Р. Томсон с соавт. (Thomson K.R. et al.) опубликовали первые данные по ее клиническому использованию. Механизм действия необратимой электропорации таков: 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 клетка не может самостоятельно устранить, как то бывает при обратимой электропорации [17, 47]. 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 [47]. 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 к магистральным сосудам. Кроме того, после необратимой электропорации, в отличие от термических методов абляции, 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 [47]. Поэтому максимальная зона некроза, которая может быть создана с помощью данного метода энергетического воздействия, в настоящее время не превышает 3–4 см [47]. Кроме того, проведение необратимой электропорации требует эндотрахеального наркоза и дополнительной полной

миорелаксации пациента, так как воздействие тока сопровождается интенсивным сокращением мышц. К другим недостаткам метода можно отнести отсутствие режима коагуляции пункционного канала, повышающее 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, прилежащих к жизненно важным органам или к крупным кровеносным сосудам.

Результаты энергетической абляции: гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак занимает шестое место по заболеваемости и третье место по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Системная химиотерапия при ГЦР остается малоэффективной [48–50]. Радикальными методами лечения заболевания на ранних стадиях являются трансплантация и резекция печени. Однако на момент постановки диагноза хирургическому лечению могут быть подвергнуты менее 20% пациентов. Чаще всего небольшие нерезектабельные узлы (диаметром до 3 см) ГЦР лечат методами РЧА и МВА, а также ЧК [21–24].

При метаанализе 23 рандомизированных исследований (15482 пациента), сравнивавших клиническую эффективность хирургического лечения и РЧА мелких узлов ГЦР, было показано, что хирургическое лечение дает несколько лучшие результаты одно-, трех- и пятилетней выживаемости по сравнению с абляцией (96,4%, 85,4% и 72,2% против 95,0%, 80,4% и 61,7% соответственно) [48]. При этом одно-, трех- и пятилетняя 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 В по Child-Pugh) и большим числом опухолевых узлов. Интересно, что у пациентов с циррозом класса А по Child-Pugh одно-, трех- и пятилетняя 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 РЧА и МВА 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 [49]. Тем не менее МВА 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), сравнивавшего эффективность ЧК и РЧА для лечения ГЦР диаметром до 4 см [33]. Было установлено, что для лечения опухолей диаметром до 3 см ЧК и РЧА одинаково эффективны. Частота локального прогрессирования при лечении опухолей диаметром 1–2 см и диаметром 2–3 см не имела статистически достоверных различий и составила для ЧК 0% и 4,1%, для РЧА – 2,4% и 7,1% соответственно. В то же время число локальных прогрессирований после ЧК узлов диаметром более 3 см (3,1–4,0 см) было достоверно ниже по сравнению с РЧА и составило 7,7% против 18,2% соответственно. При этом число осложнений в обеих группах было сопоставимо (3,9% против 3,3%). Авторы сделали вывод, что для ГЦР диаметром 3–4 см ЧК является более эффективной и должна рассматриваться как один из стандартов лечения.

Результаты энергетической абляции: метастазы колоректального рака

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 пятилетняя выживаемость по-прежнему составляет 0% [51]. Единственным методом эффективного лечения изолированных метастазов в печени остается хирургическая операция, позволяющая добиться 58% пятилетней и 28% десятилетней выживаемости в тщательно отобранных группах пациентов [51]. Однако хирургическое лечение возможно не более чем в 20–30% случаев, а периоперационная летальность достигает 5%. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования свидетельствуют о высокой эффективности РЧА в лечении нерезектабельных метастазов диаметром до 3 см, позволяющей добиться пятилетней выживаемости на уровне 14–55%; при этом локальное прогрессирование опухоли отмечается в 4–60% случаев и зависит в первую очередь от личного опыта оператора [51]. В статье, опубликованной экспертным советом по интервенционной онкологии в 2015 году, был проведен анализ 15 научных работ, посвященных РЧА нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени [52]. Всего РЧА было подвергнуто 1613 пациентов со средним числом метастазов 2,2 (1,0–3,5) и средним диаметром 2,6 см (1,7–4,0 см). При этом трехлетняя выживаемость больных от момента абляции составила 50% (37–77%), а пятилетняя выживаемость – 31% (17–51%). Интересно, что пятилетняя выживаемость

значительно отличалась в группах чрескожного, лапароскопического и открытого доступов и составила соответственно 30%, 28% и 21%. Интересно, что самые лучшие результаты были получены при лечении солитарных метастазов диаметром менее 3 см (трехлетняя выживаемость 80%, пятилетняя выживаемость 51%). Таким образом, по мнению авторов, РЧА является эффективным методом лечения нерезектабельных метастазов в печени и должна применяться как обязательный компонент терапии данной категории больных [52]. 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 пяти 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 [52]. В 2016 году РЧА и МВА, а также ЧК были рекомендованы ESMO для лечения нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени в сочетании с системной или внутриартериальной химиотерапией [53]. 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.

Анализ современной литературы показывает, что эффективность методов локального воздействия зависит от размера и локализации опухолевого очага. Методы энергетической абляции имеют максимальную эффективность (в ряде случаев сопоставимую с хирургическим вмешательством) при воздействии на ранние формы первичного рака или метастазы печени в случае наличия солитарного узла максимальными размерами до 5 см либо трех и менее очагов размерами до 3 см.

Чрескожная энергетическая абляция представляет собой совокупность большого числа разнообразных технологий, предназначенных для минимально-инвазивного лечения опухолей печени 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 олигометастазов печени, но и ее первичных злокачественных опухолей, 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 повсеместного и широкого внедрения в практическую онкологию, наряду с такими методами лечения как хирургия, лекарственная терапия и лучевая терапия опухолей.

Заключение

Интервенционная радиология – довольно молодая специальность, сформировавшаяся как отдельная отрасль медицины всего 50 лет назад. Но несмотря на свою «молодость», она уже успела зарекомендовать себя как глобальное перспективное направление, которое эффективно решает широкий спектр диагностических и лечебных задач. Методы ИР представляют собой важный вектор в современной медицине, предоставляя инновационные и эффективные подходы к лечению как первичных, так и метастатических опухолей печени. Эти методы, включая чрескожную абляцию и трансартериальную химиоэмболизацию, демонстрируют высокую эффективность и безопасность, что подтверждается выводами множества клинических исследований и накопленным опытом практического применения.

Основные преимущества ИР заключаются в ее минимально инвазивном характере, позволяющем снизить операционные риски и ускорить восстановление пациентов. Чрескожные абляции, в том числе радиочастотная абляция, микроволновая абляция и криоабляция показали отличные результаты в лечении небольших и локализованных опухолей, обеспечивая высокий локальный контроль опухоли. Химиоэмболизация позволяет эффективно уменьшать размеры опухолей и контролировать их рост, особенно у пациентов с неоперабельными злокачественными образованиями.

Несмотря на достигнутые на сегодняшний день успехи, в интервенционной радиологии все еще существуют отдельные области, требующие дальнейшего изучения и улучшения. Это касается оптимизации методик, совершенствования навигационных систем и разработки новых подходов для комбинированного лечения в сочетании с системной терапией и иммунотерапией. Важным аспектом является индивидуализация лечения, что требует глубокого понимания биологии опухолей и состояния пациента.

Таким образом, интервенционная радиология занимает значимое место в арсенале средств лечения

первичных и метастатических опухолей печени, предоставляя возможности для улучшения выживаемости и качества жизни пациентов. Дальнейшее развитие

и интеграция этих методов в клиническую практику обещают значительные перспективы в борьбе с онкологическими заболеваниями печени.

Список литературы

1. Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: история развития и современное состояние проблемы // Практическая онкология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 119–130.
2. Стукалова О.Ю., Поликарпов А.А., Ищенко Р.В. Химиоэмболизация печеночной артерии при лечении больных с химиорезистентными метастазами колоректального рака. Обзор // Хирургическая практика. – 2021. – Т. 3, № 44. – С. 61–68.
3. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique // Acta Radiologica. – 1953. – Vol. 39, № 5. – P. 368–76.
4. Margulis A.R. Interventional diagnostic radiology – a new subspecialty (Editorial) // American journal of roentgenology. – 1967. – Vol. 99. – P. 761–762.
5. Wallace S. Interventional radiology // Cancer. – 1967. – Vol. 37. – P. 517–531.
6. Вольнский Ю.Д. История развития интервенционной радиологии в России // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2007. – Т. 1 № 1. – С. 13–21.
7. Балахнин П.В., Багненко С.С., Беляев А.М. Плоскодетекторная компьютерная томография в интервенционной радиологии: предпосылки и история создания // Медицина высоких технологий. – 2024. – Т. 1, № 1. – С. 12–34.
8. Bapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 8–20.
9. Barral M., Chevallier O., Cornelis F.H. Perspectives of Cone-beam Computed Tomography in Interventional Radiology: Techniques for Planning, Guidance, and Monitoring. – [Techniques in Vascular and Interventional Radiology]. – URL: [https://www.techvir.com/article/S1089-2516\(23\)00028-8/abstract](https://www.techvir.com/article/S1089-2516(23)00028-8/abstract). Accessed at: 25.05.2024.
10. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы // Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли № 3s2 / под ред. В.М. Моисеенко – Российское общество клинической онкологии. – 2023. – С. 494–538.
11. Петкау В.В., Тарханов А.А., Томенко К.Н., Шахбазян Р.Т., Дружин С.А. Биопсия образований печени в клинической практике // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 2, № 185. – С. 51–54.
12. Regensberg C., Richard J.P., Doyon D., Frileux C. L'embolisation des artères hépatiques pourrait-elle remplacer la désartérialisation chirurgicale dans les tumeurs du foie [May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors?] // Nouvelle Presse Medicale. – 1973. – Vol. 23,2, № 25. – P. 1717–1718.
13. Yamada R., Nakatsuka H., Nakamura K., Sato M., Tamaoka K., Takemoto K., Kobayashi N., Itami M., Ono T., Minakuchi K., Yamaguchi S., Tamaki M. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas // Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. – 1979. – Vol. 25, 39, № 5. – P. 540–543.
14. Varela M., Real M. I., Burrel M. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 46, № 3. – P. 474–481.
15. Долгушин Б.И., Виришке Э.Р., Буйденко Ю.В., Погребняков И.В., Перегудов Н.А., Францев Д.Ю. Результаты применения насыщаемых микросфер отечественного производства при локорегионарном эндоваскулярном лечении неоперабельных больных со злокачественными опухолями печени // Интервенционная радиология. – 2022. – Т. 5, № 4. – С. 96–106.
16. Долгушин Б.И., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Черкасов В.А., Сергеева О.Н., Мартынков Д.В., Шишкина Н.А. Трансартерияльная химиоэмболизация микросферами с доксорубицином в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты) // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 10–16.
17. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 129–153.
18. Ahmed 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 // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2014. – Vol. 25, № 11. – P. 1691–1705.
19. Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K. Liver tumor ablation techniques // Journal of Investigative Surgery. – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 157–164.
20. Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 508–16.

21. *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.
22. *Brace C.* Thermal tumor ablation in clinical use // *IEEE Pulse*. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 28–38.
23. *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. 1344–1362.
24. *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.
25. *Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Забелин М.В.* Современные методы абляции злокачественных новообразований печени // *Исследования и практика в медицине*. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 58–71.
26. *Nielsen K., van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Macintosh M.O., Zonderhuis B.M., de Lange E.S., Comans F.I., Meijer S., van den Tol M.P.* Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases // *World Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 1340–1347.
27. *Van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Stetses C., Van Waesberghe J.H., Mackintosh M.O., Meijer S., Van Kuijk C., Van Den Tol P.* Long term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention // *British Journal of Radiology*. – 2011. – Т. 84, № 1002. – P. 556–65.
28. *Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Ha H.K., Kim J.C.* Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases // *Journal of the Korean Surgical Society*. – 2011. – Vol. 81, № 1. – P. 25–34.
29. *Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Lee M.W., Choi D., Lee W.J., Paik S.W., Koh K.C., Lee J.H., Choi M.S., Gwak G.-Y., Yoo B.C.* Ten year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors // *Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 1. – P. 89–97.
30. *Lubner M.G., Brace C.L., Hinsbaw J.L., Lee F.T. Jr.* Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2010. – Vol. 21 – P. 192–203.
31. *Huo Y.R., Eslick G.D.* Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 26, № 8. – P. 1139–1146.
32. *Eng O.S., Tsang A.T., Moore D., Chen C., Narayanan S., Gannon C.J., August D.A., Carpizo D.R., Melstrom L.G.* Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 15, 111, № 4. – P. 410–413.
33. *Sun A.X., Cheng Z.L., Wu P.P., Sheng Y.H., Qu X.J., Lu W., Zhao C.-G., Qian G.-J.* Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 14, 21, № 10. – P. 2997–3004.
34. *Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K., Doshi T., Vasnani R.J., Van Ha T.G.* Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 330–341.
35. *Di Costanzo G.G., Francica G., Pacella C.M.* Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: State of the art and future perspectives // *World Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 6, № 10. – P. 704–15.
36. *Yu H., Burke C.T.* Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors // *Seminars in Interventional Radiology*. – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 129–137.
37. *Eichler K., Zangos S., Gruber-Roub T., Vogl T.J., Mack M.G.* Magnetic resonance-guided laser-induced thermotherapy in patients with oligonodular hepatocellular carcinoma: long-term results over a 15-year period // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 46, № 9. – P. 796–801.
38. *Sartori S., Di Vece F., Ermili F., Tombesi P.* Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? // *World Journal of Radiology*. – 2017. – Vol. 28, 9, № 3. – P. 91–96.
39. *Di Costanzo G.G., Tortora R., D'Adamo G., De Luca M., Lampasi F., Addario L., Lanza A.G., Picciotto F.P., Tartaglione M.T., Cordone G., Imperato M., Mattered S., Pacella C.M.* Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 30, № 3 – P. 559–565.
40. *Lafon C., Melodelima D., Salomir R., Chapelon J.Y.* Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound // *International Journal of Hyperthermia*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 153–63.
41. *Cheung T.T., Fan S.T., Chu F.S., Jenkins C.R., Chok K.S., Tsang S.H., Dai W.C., Chan C.Y., Chan S.C., Yau C.C., Poon R.T., Lo C.M.* Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 567–573.
42. *Erinjeri J.P., Clark T.W.* Cryoablation: mechanism of action and devices // *J Vasc Interv Radiol*. – 2010. – Vol. 21, 8 Suppl. – S187–91.
43. *Mebta A., Oklu R., Sheth R.A.* Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2016. – Vol. 2016, № 1. – 11 p.
44. *Qu J., Gao X., Chen Y., Zhou L., Wu Y., Feng Y., Zhang M., Chang X.* Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 674–684.

45. *Kemeny N.* The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer // *Current Opinion in Oncology*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 364–73.
46. *Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G., Zangos S., Herzog C., Thalhammer A., Engelmann K.* Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology // *European Radiology*. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 1063–1073.
47. *Wagstaff P.G., Buijs M., van den Bos W., de Bruin D.M., Zondervan P.J., de la Rosette J.J., Laguna P.M.P.* Irreversible electroporation: state of the art // *OncoTargets and Therapy*. – 2016. – Vol. 22, № 9. – P. 2437–2446.
48. *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 // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 141, № 1. – P. 1–9.
49. *Poulou L.S., Boisa E., Thanou I., Ziakas P.D., Thanos L.* Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 1054–1063.
50. *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. 1579–1590.
51. *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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 3. – P. 493–508.
52. *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., Helmlinger 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 // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 3438–3454.
53. *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 // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 8. – P. 1386–1422.

References

1. [Dolgushin B.I. Interventional radiology in oncology: the history of development and modern state of the problem. *Practical oncology*. 2015; 16(4): 119-30. (In Russ)].
2. [Stukalova O.Yu., Polikarpov A.A., Ischenko R.V. Chemoembolization of the hepatic artery in the treatment of patients with chemoresistant metastases of colorectal cancer. Review. *Surgical practice (Russia)*. 2021; 3(44): 61-68. (In Russ.)] Doi: 10.38181/2223-2427-2021-3-61-68.
3. *Seldinger S.I.* Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*. 1953 May; 39(5): 368-76. Doi: 10.3109/00016925309136722.
4. *Margulis A.R.* Interventional diagnostic radiology – a new subspecialty (Editorial). *AJR Am J Roentgenol*. 1967; (99): 761-762.
5. *Wallace S.* Interventional radiology. *Cancer*. 1967; (37): 517-531.
6. [Volynskiy Yu.D. Istoriya razvitiya interventsionnoy radiologii v Rossii. Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya. 2007; 1(1): 13-21 (in Russ.)].
7. [Balakbnin P.V., Bagnenko S.S., Belyaev A.M. Flat-detector computed tomography in interventional radiology: background and history of creation. *Medicina vysokikh tekhnologiy*. 2024 Apr; 1(1): 12-34. (In Russ)].
8. *Bapst B., Lagadec M., Breguet R., Vilgrain V., Ronot M.* Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Field of Interventional Oncology of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016 Jan; 39(1): 8-20. Doi: 10.1007/s00270-015-1180-6.
9. *Barral M., Chevallier O., Cornelis F.H.* Perspectives of Cone-beam Computed Tomography in Interventional Radiology: Techniques for Planning, Guidance, and Monitoring. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2023 Sep; 26(3):100912. Doi: 10.1016/j.tvir.2023.100912.
10. [Breder V.V., Bazin I.S., Balakbnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nykh zlokachestvennymi opukholyami pecheni i zhelchvyvodyashey sistemy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. Zlokachestvennye opukholi №3s2. 2023: 494-538. (In Russ)].
11. [Petkau V.V., Tarkhanov A.A., Tomenko K.N., Shachbazjan R.T., Drugin S.A. Biopsy of the liver tumors in clinical practice. *Ural'skiy meditsynskiy zhurnal*. 2020; 2(185): 51-54. (In Russ)].
12. [Regensberg C., Richard J.P., Doyon D., Frileux C. L'embolisation des artères hépatiques pourrait-elle remplacer la désartérialisation chirurgicale dans les tumeurs du foie [May hepatic artery embolization replace surgical desarterialization in hepatic tumors?]. *Nouv. Presse Med*. 1973; 23,2(25): 1717-18. (In French)].

13. Yamada R., Nakatsuka H., Nakamura K., Sato M., Tamaoka K., Takemoto K., Kobayashi N., Itami M., Ono T., Minakuchi K., Yamaguchi S., Tamaki M. Super-selective arterial embolization in unresectable hepatomas. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1979 May; 25,39(5): 540-543.
14. Varela M., Real M. I., Burrel M. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Efficacy and Doxorubicin Pharmacokinetics. *J Hepatol*. 2007 Mar; 46(3): 474-81. Doi: 10.1016/j.jhep.2006.10.020
15. [Dolgushin B.I., Virschke E.R., Buydenok Yu.V., Pogrebnyakov I.V., Peregodov N.A., Frantsev D.Yu. Results of Application of Saturable Microspheres of Domestic Production in Locoregional Endovascular Treatment of Inoperable Patients with Malignant Liver Tumors. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022; 5(4): 96-106. (In Russ.)] Doi: 10.37174/2587-7593-2022-5-4-96-106.
16. [Dolgushin B.I., Virsbke E.R., Kosirev V.Y., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Cherkasov V.A., Sergeeva O.N., Martynkov D.V., Shishkina N.A. Transcatheter Arterial Chemoembolization with Doxorubicin Loaded Microspheres in Management of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma (Long-term results). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013; 18(4): 10-16 (In Russ)].
17. [Balakhnin P.V., Shmevov A.S., Shachinov E.G. Percutaneous energy-based tumor ablation: principles, technologies, results. *Practical oncology*. 2016; 17(3): 129-153. (In Russ)] Doi: 10.31917/1703129.
18. Ahmed 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. *Radiology*. 2014 Oct; 273(1): 241-60. Doi: 10.1148/radiol.14132958.
19. Scudamore C.H., Patterson E.J., Shapiro A.M., Buczkowski A.K. Liver tumor ablation techniques. *Journal of Investigative Surgery*. 1997; 10(4): 157-164. Doi: 10.3109/08941939709032152.
20. Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications ncy ablation: technique and clinical applications. *Diagn Interv Radiol*. 2012 Sep-Oct; 18(5): 508-16. Doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5168-11.1.
21. 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.
22. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse*. 2011 Sep-Oct; 2(5): 28-38. Doi: 10.1109/MPUL.2011.942603.
23. Hinshaw 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.
24. 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.
25. [Moskicheva L.L., Sidorov D.V., Lozhkin M.V., Petrov L.O., Zabelin M.V. Modern methods of ablation of malignant tumors of the liver. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(4): 58-71. (In Russ)] Doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6.
26. Nielsen K., van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Macintosh M.O., Zonderbuis B.M., de Lange E.S., Comans F.I., Meijer S., van den Tol M.P. Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 2013 Jun; 37(6): 1340-7. Doi: 10.1007/s00268-013-1997-6.
27. Van Tilborg A.A., Meijerink M.R., Sietses C., Van Waesberghe J.H., Mackintosh M.O., Meijer S., Van Kuijk C., Van Den Tol P. Long term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol*. 2011 Jun; 84(1002): 556-65. Doi: 10.1259/bjr/78268814.
28. Kim K.H., Yoon Y.S., Yu C.S., Kim T.W., Kim H.J., Kim P.N., Ha H.K., Kim J.C. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jul; 81(1): 25-34. Doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25.
29. Kim Y.S., Lim H.K., Rhim H., Lee M.W., Choi D., Lee W.J., Paik S.W., Koh K.C., Lee J.H., Choi M.S., Gwak G.-Y., Yoo B.C. Ten year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Korean Surg Soc*. 2011 Jul; 81(1): 25-34. Doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25
30. Lubner M.G., Brace C.L., Hinshaw 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.
31. Huo Y.R., Eslick G.D. Microwave ablation compared to radiofrequency ablation for hepatic lesions: a meta-analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Aug; 26(8): 1139-1146.e2. Doi: 10.1016/j.jvir.2015.04.004.
32. Eng O.S., Tsang A.T., Moore D., Chen C., Narayanan S., Gannon C.J., August D.A., Carpizo D.R., Melstrom L.G. Outcomes of microwave ablation for colorectal cancer liver metastases: a single center experience *J Surg Oncol*. 2015 Mar 15; 111(4): 410-3. Doi: 10.1002/jso.23849.
33. Sun A.X., Cheng Z.L., Wu P.P., Sheng Y.H., Qu X.J., Lu W., Zhao C.-G., Qian G.-J. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 14; 21(10): 2997-3004. Doi: 10.3748/wjg.v21.i10.2997.

34. Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K., Dosbi T., Vasanani R.J., Van Ha T.G. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2015 Mar; 26(3): 330-41. Doi: 10.1016/j.jvir.2014.10.047.
35. 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.
36. Yu H., Burke C.T. Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Jun; 31(2): 129-37. Doi: 10.1055/s-0034-1373788.
37. Eichler K., Zangos S., Gruber-Roub T., Vogl T.J., Mack M.G. Magnetic resonance-guided laser-induced thermotherapy in patients with oligonodular hepatocellular carcinoma: long-term results over a 15-year period. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct; 46(9): 796-801. Doi: 10.1097/MCG.0b013e3182641806.
38. Sartori S., Di Vece F., Ermili F., Tombesi P. Laser ablation of liver tumors: An ancillary technique, or an alternative to radiofrequency and microwave? *World J Radiol.* 2017 Mar 28; 9(3): 91-96. Doi: 10.4329/wjr.v9.i3.91.
39. Di Costanzo G.G., Tortora R., D'Adamo G., De Luca M., Lampasi F., Addario L., Lanza A.G., Picciotto F.P., Tartaglione M.T., Cordone G., Imperato M., Mattered S., Pacella C.M. Radiofrequency ablation versus laser ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar; 30(3): 559-65. Doi: 10.1111/jgh.12791.
40. 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. Doi: 10.1080/02656730601173029.
41. Cheung T.T., Fan S.T., Chu F.S., Jenkins C.R., Chok K.S., Tsang S.H., Dai W.C., Chan C.Y., Chan S.C., Yau C.C., Poon R.T., Lo C.M. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2013 Aug; 15(8): 567-73. Doi: 10.1111/hpb.12025.
42. 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.
43. 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.
44. Qu J., Gao X., Chen Y., Zhou L., Wu Y., Feng Y., Zhang M., Chang X. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Nov; 19(6): 674-84. Doi: 10.1007/s00534-011-0490-6.
45. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jul; 22(4): 364-73. Doi: 10.1097/CCO.0b013e32833a6c8a.
46. 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. Doi: 10.1007/s00330-004-2290-8.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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 Aug; 27(8): 1386-422. Doi: 10.1093/annonc/mdw235.