

*Методы локальной деструкции новообразований
в гепатопанкреатобилиарной хирургии
Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25

**Роль радиочастотной термодеструкции
в современной стратегии лечения больных
злокачественными опухолями печени.
Обзор литературы**

Долгушин Б.И.¹, Косырев В.Ю.^{1,2}, Вишке Э.Р.¹, Шолохов В.Н.¹, Мартынков Д.В.¹*

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Российская Федерация

Радиочастотная термодеструкция (термоабляция) остается одним из наиболее востребованных методов локального разрушения опухолей печени. Накоплен многолетний мировой опыт применения в онкологии, опубликовано множество исследований, и практические вопросы редко становятся предметом дискуссий. Вместе с тем все еще остаются стратегические вопросы: когда, кому, в каких ситуациях? По сути, признавая эффективность воздействия, специалисты не всегда уверены, при каких обстоятельствах потенциал радиочастотной термодеструкции будет реализован максимально. В обзоре литературы обобщен мировой опыт применения термоабляции при злокачественных опухолях печени. Сделана попытка выделить ключевые позиции при определении стратегии лечения с применением технологии. Безусловный приоритет в выработке оптимального лечения больных злокачественными опухолями печени имеет междисциплинарная кооперация.

Ключевые слова: *печень, злокачественное новообразование, метастазы, радиочастотная термодеструкция, абляция.*

Ссылка для цитирования: Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Вишке Э.Р., Шолохов В.Н., Мартынков Д.В. Роль радиочастотной термодеструкции в современной стратегии лечения больных злокачественными опухолями печени. Обзор литературы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 11–25. DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25.

У авторов нет явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Radiofrequency thermal destruction in current treatment
of liver malignancies. Literature review**

Dolgushin B.I.¹, Kosyrev V.Yu.^{1,2}, Virshke E.R.¹, Sholokhov V.N.¹, Martynkov D.V.¹*

¹ Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation; 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation (Sechenov University); 18-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Radiofrequency thermal destruction (thermoablation) remains one of the most popular methods of local destruction of liver tumors. There are perennial international experience in oncology, numerous trials and practical issues are rarely discussed. However, there are still strategic questions: when, to whom, in what cases. In fact, specialists recognizing effective impact do not always sure when thermoablation potential will be realized as much as possible. In this review the authors summarized world experience of liver malignancies thermoablation and tried to identify key positions in determining treatment strategy using this approach. Interdisciplinary approach is an absolute priority in optimal treatment of these patients.

Keywords: *liver, malignancy, metastases, radiofrequency thermodestruction, ablation.*

For citation: Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Virshke E.R., Sholokhov V.N., Martynkov D.V. Radiofrequency thermal destruction in current treatment of liver malignancies. Literature review. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (2): 11–25. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018211-25.

There is no conflict of interests.

В настоящее время можно утверждать, что концепция локорегионарного лечения при первичном и метастатическом поражении печени доказала свою состоятельность. Многолетний опыт применения методов локальной деструкции в ведущих клиниках мира свидетельствует об их эффективности и безопасности [1–4]. Вместе с тем разнообразие технологий, применение их в сочетании с иными способами противоопухолевого лечения и (или) с другими методами локального воздействия, а также особенности клинического течения различных опухолевых процессов в печени не позволяют предложить универсальный подход к определению единых показаний к применению этих методов у больных злокачественными опухолями печени. В большей степени это относится к методу радиочастотной термодеструкции (термоабляции, РЧА), который широко применяют в онкологической практике с 90-х годов прошлого века.

Теоретически результаты лечения после применения любой из технологий локальной деструкции не должны существенно отличаться (в идеальных условиях). Важен факт необратимого нарушения жизнеспособности всех опухолевых клеток. Однако на практике добиться этого удается далеко не всегда по целому ряду причин, включая особенности метода и (или) технические характеристики оборудования. При выборе способа локальной деструкции руководствуются принципами максимального контроля зоны воздействия и минимальной травматичности. Учитывают также и экономическую составляющую [5].

История применения РЧА в онкологии началась более 100 лет назад с первых идей о возможности электрокоагуляции тканей [6, 7]. Сегодня на рынке медицинского оборудования представлен широкий спектр современных систем для проведения РЧА, которые имеют автоматические и полуавтоматические режимы работы и контроля и позволяют оказывать направленное гипертермическое воздействие на ткань в пределах 5–7 см [8]. Однако эффективность вмешательства определяется не только фактом доставки радиочастотной энергии, в результате чего температура ткани локально увеличивается до 90 °С и более, приводя к дегидратации, коагуляции белков, образованию микротромбов и локальной ишемии, но и точностью распределения этой энергии внутри ткани. Здесь, помимо биофизических и анатомо-морфологических особенностей органов и тканей, наряду с техническими характеристиками оборудования, важную роль играет позиционирование электрода. Оптимальное положение активной зоны электрода зависит от локализации опухоли и ее синтопии с прилежащими органами, тканями и структурами, контроля опухоли лучевыми

методами диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) и опыта специалиста [9]. Адекватное применение лучевых методов диагностики для проведения РЧА позволяет существенно увеличить частоту полного некроза, а при обнаружении в дальнейшем зон продолженного опухолевого роста – своевременно выполнить дополнительное РЧ-воздействие.

Помимо хорошо известного деструктивного влияния локальной гипертермии эффективность лечения при РЧА определяется еще некоторыми факторами, включающими молекулярно-биологические особенности опухоли, перспективами химиолучевого лечения, степенью выраженности иммунологического ответа. Хорошо известно, что при РЧА, как и при других методах локального тканевого разрушения, отмечается в различной степени выраженный иммуностимулирующий эффект [10, 11]. В настоящее время проводятся углубленные исследования, направленные главным образом на изучение возможности его усиления иммуномодулирующими препаратами [12].

Рассматривая показания к проведению РЧА, традиционно учитывают два основных аспекта: техническую возможность вмешательства и его целесообразность. В первом аспекте речь идет об универсальных критериях, при соблюдении которых РЧА с высокой степенью вероятности приведет к полной деструкции опухоли при минимальном риске осложнений. Эти критерии определяет специалист по миниинвазивным технологиям. Вопрос онкологической целесообразности – стратегический. Именно он является предметом мультидисциплинарного обсуждения, поскольку не всегда даже полное разрушение выявленной опухоли (опухолей) может увеличить продолжительность жизни и (или) улучшить ее качество. В то же время в некоторых клинических ситуациях разрушение наиболее активных или наиболее крупных опухолей может иметь выраженный клинический эффект в виде улучшения выживаемости и качества жизни. По этим причинам в работе междисциплинарной комиссии принимают участие все специалисты, имеющие отношение к проблеме: хирург, специалист по миниинвазивным технологиям, химиотерапевт, специалист по лучевой диагностике, гепатолог и др. Необходимость такого подхода ни у кого не вызывает сомнения [13].

Определяя общие показания к РЧА, можно уверенно говорить о единственном абсолютном показании – согласии пациента на вмешательство. Все остальные значимые критерии варьируют в той или иной степени. Технические условия для проведения РЧА опухолей печени учитывают линейные размеры опухолей, их число и локализацию. При чрескожном доступе обращают внимание на синтопию с соседними орга-

нами и структурами (диафрагма, желчный пузырь, петли тонкой и толстой кишок, желудок, крупные желчные протоки и сосуды, др.), определяют безопасный доступ к опухоли и оптимальный метод лучевого контроля, оценивают, насколько опухоль хорошо видна, наличие металлических фрагментов на пути радиочастотной волны, другие параметры. Несмотря на заявленную производителем возможность некоторых систем для РЧА создавать контролируемую зону гипертермического воздействия более 5 см, большинство авторов демонстрируют максимальную частоту полного некроза при размерах до 2 см и приемлемую – до 3 см [8, 14]. Тем не менее, учитывая возможность увеличения объема коагулируемой ткани, используя соответствующее оборудование и (или) путем перекрытия зон гипертермического воздействия и (или) применяя прием локального ограничения кровотока (временное либо путем трансартериальной эмболизации/химиоэмболизации (ТАХЭ)), в некоторых клинических наблюдениях допустимо проведение РЧА и при размерах опухолей 5 см и более [8], особенно при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) и других гиперваскулярных опухолях. По данным исследователей, общая и безрецидивная трех- и четырехлетняя выживаемость после РЧА ГЦР менее 7 см увеличивается после предварительной ТАХЭ до 61,8 и 54,8% по сравнению только с РЧА – 45 и 38,9% соответственно [15].

Число опухолей имеет значение как с точки зрения объема опухолевого поражения, так и с точки зрения травматичности вмешательства. Множественные воздействия увеличивают число проколов капсулы и объем разрушения интактной паренхимы печени на границе опухоли и неизменной ткани, что увеличивает риск осложнений.

Нагревание до 90–100 °С субкапсулярных опухолей чревато термическим повреждением прилежащих органов и тканей. По этой причине такое расположение опухоли рассматривают как относительное противопоказание к чрескожной РЧА. В ряде ситуаций контакт удается устранить, изменив положение тела больного либо применив прием гидропрепаровки, при котором введение жидкости между зоной предполагаемой гипертермии и органом позволяет создать безопасную дистанцию. При интраоперационном выполнении деструкции такой проблемы, как правило, не возникает.

Выбор доступа для проведения РЧА тоже является важным вопросом. Чрескожный используют у неоперабельных больных, в том числе по причине высокого анестезиологического риска. В большинстве ситуаций вмешательство сопровождается местной анестезией с внутривенной седацией. Лапароскопический доступ тоже ма-

лотравматичен, однако его применение ограничено более высокой стоимостью, необходимостью общей анестезии и невозможностью использовать КТ в качестве навигации. Опубликованы сравнительные результаты лечения 116 больных рецидивным ГЦР, которым выполняли чрескожную РЧА под контролем КТ (60 пациентов) либо лапароскопическую РЧА (56 пациентов) по поводу малых (до 3 см) солитарных и отдельных (до 2) опухолей, расположенных в поддиафрагмальной зоне. Не было выявлено достоверных различий при оценке показателей общей пятилетней выживаемости и частоте локального рецидива (за 5 лет), которые составили 36,7% по сравнению с 44,6% ($p = 0,4289$) и 73,3% по сравнению с 67,9% ($p = 0,8897$) в группах чрескожной и лапароскопической РЧА соответственно. При этом продолжительность госпитализации и стоимость лечения были достоверно больше во второй группе [16].

Выполнение РЧА интраоперационно (лапаротомный доступ) упрощает этап позиционирования, поскольку электрод вводят в мобилизованную печень под контролем УЗИ, датчик которого размещают на поверхности печени. Риск термического повреждения прилежащих органов при этом практически отсутствует. Существенным преимуществом является возможность интраоперационной ревизии и дополнительной оценки целесообразности РЧА. Несмотря на описанные преимущества, лапаротомию как доступ для проведения только РЧА применяют редко, хотя существуют отдельные исследования, сравнивающие эффективность РЧА в зависимости от доступа [17, 18].

Совершенно другие возможности открываются при использовании РЧА в комбинации с резекцией и (или) как вспомогательного инструмента для резекции [19, 20]. Комбинированные операции (резекция печени + РЧА) стали уже стандартными, хотя доля этих вмешательств существенно меньше, чем просто резекции. Эту тактику применяют в лечении как метастазов в печени (чаще колоректального рака), так и первичного (ГЦР) рака печени [21, 22].

В некоторых клинических ситуациях возможно выполнение этапного вмешательства (РЧА) для подготовки больного к резекции печени. Представляет интерес клиническое наблюдение [8].

Пациенту 1948 г.р. в марте 2009 г. выполнена операция Гартмана по поводу рака сигмовидной кишки. Интраоперационно выявлено множественное метастатическое поражение печени. С мая 2009 г. по февраль 2010 г. проводили химиотерапию (кселода, FOLFIRI). При контрольном обследовании – положительная динамика: уменьшение размеров метастазов в печени, отсутствие новых. На момент обращения у больного выявлены множественные метастазы

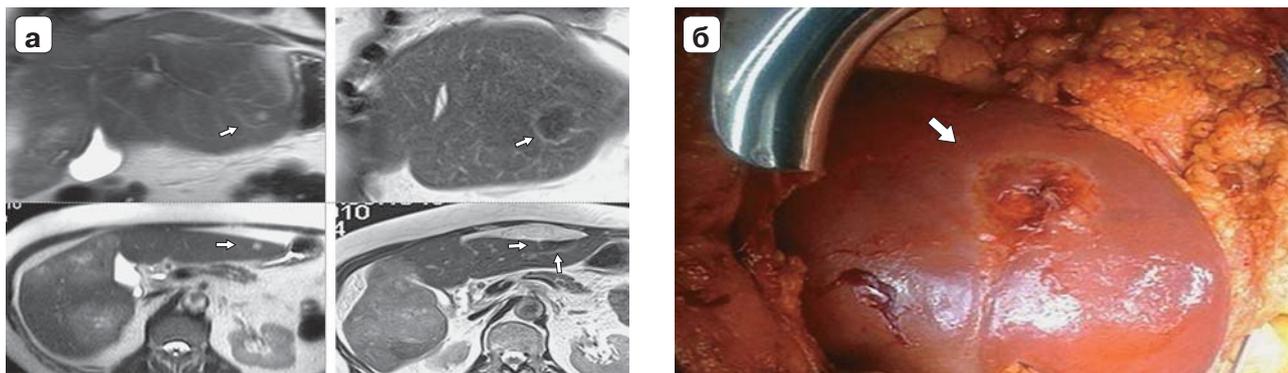


Рис. 1. Метастазы рака сигмовидной кишки в печени: а – магнитно-резонансная томограмма, слева – до РЧА (метастаз указан стрелкой), справа – после РЧА и последующей эмболизации правой ветви воротной вены (зона некроза указана стрелкой); б – интраоперационное фото, зона гипертермической деструкции субкапсулярного метастаза через месяц после РЧА.

Fig. 1. Sigmoid cancer liver metastases: a – MRI-scan, on the left – prior to RFA (metastasis is indicated by the arrow), on the right – after RFA followed by embolization of the right portal branch (necrosis area is indicated by the arrow); b – intraoperative photo, zone of hyperthermic destruction of subcapsular metastasis in 1 month after RFA.

в правой доле печени, два метастаза в левой доле печени – S_{IV} и S_{III} . Других проявлений опухолевого процесса нет. Выполнена пункционная биопсия опухоли в S_{III} , цитологическое заключение – метастаз. Рассматривали вариант расширенной правосторонней гемигепатэктомии с резекцией S_{III} либо с локальной деструкцией метастаза в этом сегменте. Однако исходно малый объем левой доли, наиболее вероятно, был бы функционально несостоятелен в послеоперационном периоде, поскольку после расширенной резекции печени удалось бы сохранить недостаточный объем печеночной паренхимы. Выполнена чрескожная РЧА метастаза в S_{III} . Затем осуществлена эмболизация правой ветви воротной вены с целью гипертрофии контралатеральной доли для подготовки к предстоящей расширенной резекции печени. Через месяц пациент был успешно оперирован, выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (рис. 1).

Наблюдение ярко демонстрирует, что чрескожная РЧА опухолей печени не противоречит дальнейшей резекции (при необходимости) и практически не затрудняет ее выполнение, при этом расширяя показания к ней.

Противопоказания к РЧА тоже подразделяют на относительные и абсолютные. К первым относят некоторые характеристики опухолей, включая их локализацию, наличие сопутствующих заболеваний. Абсолютными противопоказаниями являются декомпенсированный цирроз (класс С по Child–Pugh), выраженное некорригируемое нарушение свертывающей системы крови, сепсис, отказ больного от вмешательства. До недавнего времени наличие у больного искусственного водителя ритма также считали абсолютным противопоказанием. В настоящее время применяют биполярные системы, и радиочастотная энергия циркулирует только в пределах

зоны непосредственного воздействия, поэтому имплантированный водитель ритма относят к категории относительных противопоказаний. Локализация опухолевых узлов в области каудальной зоны не является противопоказанием к чрескожной РЧА [23].

Вопрос адекватной навигации для проведения РЧА опухолей печени является одним из ключевых, поскольку положение активной части электрода определяет направление распространения энергии. Интраоперационно и при лапароскопических вмешательствах применяют УЗИ. Чрескожную РЧА обычно также выполняют под контролем УЗИ. Однако в ряде клинических ситуаций требуется КТ. По данным ретроспективного анализа, достоверных различий частоты полного некроза опухолей печени и частоты успешного позиционирования при чрескожной РЧА под контролем КТ или УЗИ выявлено не было [24].

Ряд исследователей докладывают об эффективности РЧА с применением системы пространственной навигации (стереотаксическая РЧА) под КТ-контролем. Опубликовано несколько работ по успешному применению 3D-планирования РЧА метастазов меланомы в печени, внутрипеченочной холангиокарциномы, метастазов колоректального рака в печень. Весьма любопытно, что в последней группе больных (63 пациента, 189 метастатических опухолей) не было выявлено достоверного различия частоты локального рецидива в зависимости от размеров опухолей: <3 см (17,7%), 3–5 см (11,1%) и >5 см (17,4%) [25–27].

Весьма полезной оказалась технология компьютерного совмещения изображений КТ (MPT) и УЗИ (технология FUSION).

Интересен опыт коллектива, который в 2016 г. опубликовал данные о возможности и высокой

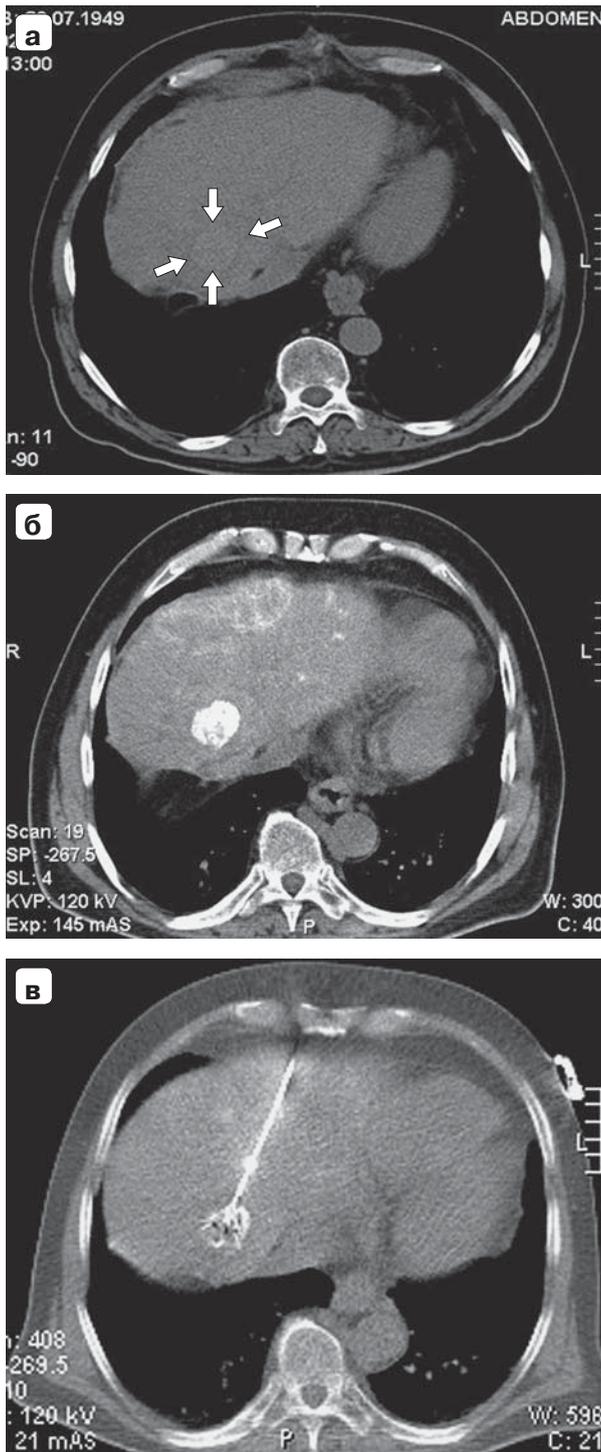


Рис. 2. Компьютерные томограммы. Предварительная масляная эмболизация ГЦР для лучшего отображения опухоли и проведения РЧА под контролем КТ: а – нативное исследование, опухоль плохо видна и практически не определяется в режиме КТ-флюороскопии (стрелка); б – нативное исследование через 7 дней после масляной артериальной эмболизации, опухоль хорошо накопила и удерживает эмболизат; в – чрескожная РЧА под контролем КТ.

Fig. 2. CT-scan. Preliminary oil embolization of HCC to improve tumor visualization and CT-assisted RFA: a – native examination, tumor is poorly visualized and almost undetectable for CT-fluoroscopy; b – native examination in 7 days after oil arterial embolization; tumor node has well accumulated and retains embolic agent; c – CT-assisted percutaneous RFA.

эффективности РЧА метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта под контролем ^{18}F -FDOPAPET/СТ. Вмешательство было выполнено 3 больным. Гипертермической деструкции подвергли 13 метастазов менее 3 см. Авторы отмечают полное устранение карциноидного синдрома и отсутствие локального рецидива в зонах воздействия в течение 6–20 мес (медиана 12,6 мес) [28].

При неудовлетворительном отображении опухолей при КТ может иметь значение предварительная жировая эмболизация за 7–14 дней до РЧА. Разработан и успешно применяется метод предварительного трансартериального маркирования опухолей, подлежащих чрескожной РЧА, под контролем КТ. Наиболее ярко возможности метода реализуются при гипervasкулярных злокачественных новообразованиях (ГЦР, метастазы рака почки и нейроэндокринных опухолей). На рис. 2 представлены возможности проведения РЧА под контролем КТ после предварительной маркировки опухоли (ГЦР) путем селективной артериальной жировой эмболизации [8].

Выявляемые остаточные опухоли в зоне РЧА следует во всех ситуациях рассматривать для повторного гипертермического воздействия. Последние экспериментальные данные свидетельствуют о необходимости проведения повторной РЧА в максимально сжатые сроки по причине активации механизма аутофагии в зоне недостаточного термического влияния, который приводит к ускоренной пролиферации клеток в остаточной опухоли [29].

Биофизические изменения, происходящие в тканях, подвергнутых воздействию температуры более $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (дегидратация, локальная ишемия с развитием некроза, формирование фиброзной ткани, перифокальное воспаление и др.), в той или иной степени отображаются при УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ. Адекватная интерпретация этих изменений позволяет более достоверно судить об эффективности лечения и своевременно корректировать лечебную тактику при выявлении локального рецидива либо иных проявлений заболевания. Возможность дополнительного воздействия на остаточную опухолевую ткань повторной РЧА – еще одно важное преимущество технологии. Однако реализовать это преимущество удастся лишь при раннем выявлении локального рецидива.

Оценка полноты деструкции остается важным и спорным вопросом, поскольку все применяемые способы являются косвенными и на достоверность данных влияет уровень профессиональной подготовки специалиста лучевой диагностики, технические возможности используемого диагностического оборудования, соблюдение временных интервалов обследования и ряд других факторов. В некоторых системах

РЧА имеется возможность температурного контроля в зоне воздействия после отключения подачи радиочастотной энергии, что может иметь прогностическое значение. При температуре менее 60 °С выполняется повторный цикл. Однако контроль температуры осуществляется только в точке, находящейся дистально по оси зоны нагрева, и не может являться убедительным аргументом, подтверждающим равномерность прогрева всего необходимого объема ткани до требуемой температуры. Основными факторами благоприятного прогноза остаются размер опухоли менее 3 см и минимальное число опухолей в печени.

Методом выбора при оценке полноты деструкции остается МРТ печени с внутривенным контрастным усилением, чувствительность, специфичность и точность которого в настоящее время максимальные по сравнению с УЗИ и КТ [8]. Для объективизации результатов лечения используют критерии mRECIST [30]. При динамическом наблюдении более 3 мес большое значение приобретает ПЭТ/КТ, что отмечают многие исследователи. Опубликованы результаты метаанализа, в котором показана существенно большая чувствительность ПЭТ/КТ по сравнению с КТ в выявлении локального рецидива после РЧА метастазов колоректального рака в печени [31].

Как уже было отмечено, при определении показаний к проведению локальной деструкции большое значение имеет характер опухолевого поражения. Наиболее глубоко изученной является гипертермическая абляция в лечении больных ГЦР. Проведено несколько клинических исследований, включая рандомизированные, посвященных оценке эффективности РЧА при ГЦР в зависимости от размеров, локализации, числа опухолей и других характеристик по сравнению с резекцией печени и (или) другими методами локорегионарного воздействия [32–34].

В целом чрескожную РЧА при ГЦР применяют для осуществления первой линии лечения у неоперабельных больных с солитарными и единичными малыми опухолями, для деструкции рецидивных опухолей при прогрессировании после хирургического лечения (либо после трансплантации), а также в качестве “терапии ожидания” (bridge therapy) у больных, которым планируется трансплантация печени. Наибольшая полемика связана именно с первой группой – первичными больными с минимальными проявлениями болезни.

Тот факт, что практически все авторы демонстрируют высокую эффективность РЧА при малом ГЦР (<3 см), побудил исследователей к дальнейшему изучению возможности применения РЧА в качестве первой линии лечения при раннем ГЦР. Исследователи приводят результа-

ты применения РЧА у 316 больных ГЦР за 13 лет. Деструкции подвергли 404 опухоли 1–5 см (в среднем 3,2 см). Пяти- и десятилетняя общая выживаемость этих больных оказалась 42,7 и 19,5% соответственно. Однако это ретроспективное нерандомизированное исследование, подтверждая высокую эффективность РЧА, не обладает достаточным уровнем доказательности [35].

Большинство авторов свидетельствуют о достоверном преимуществе резекции печени по сравнению с РЧА общей и безрецидивной выживаемости, особенно при размере опухоли >3 см [36]. Весьма показательны результаты анализа трех рандомизированных контролируемых и двадцати ретроспективных исследований. В метаанализ включили 15 482 больных ранним ГЦР. Авторы выявили достоверно более высокие показатели общей пятилетней и безрецидивной выживаемости в группах после резекции печени [37]. Эти данные согласуются и с более ранними результатами рандомизированных и нерандомизированных исследований [38, 39].

Приводимые в литературе данные свидетельствуют о сопоставимом уровне общей выживаемости при малом ГЦР после РЧА либо чрескожной инъекции этанола (ЧИЭ), с некоторым преимуществом РЧА, особенно при размерах опухолей >3 см [40, 41]. Интересны результаты ретроспективного анализа эффективности комбинации РЧА и ЧИЭ в сравнении с резекцией печени у больных с рецидивным ГЦР (<5 см) после хирургического лечения. Из 105 больных старше 70 лет 57 выполнили РЧА и ЧИЭ, а остальным 48 больным – повторную резекцию печени. Достоверного различия общей и безрецидивной выживаемости в двух группах выявлено не было. Вместе с тем частота осложнений и продолжительность пребывания в стационаре больных, получивших миниинвазивное лечение (РЧА и ЧИЭ), были существенно меньше [42].

Возможность применения РЧА и других технологий локорегионарного воздействия больным, ожидающим трансплантации печени, является важной составляющей междисциплинарного подхода при ГЦР. Однако и в этом, казалось бы, очевидном вопросе не обходится без альтернативных точек зрения. Скептические данные о целесообразности проведения любого локорегионарного лечения при ГЦР перед трансплантацией представлены еще в 2006 г. и основаны на опыте 76 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР. До операции 23 больным проводили локорегионарное лечение, РЧА выполнили 14 пациентам (16 опухолей $3,1 \pm 1,4$ см). При исследовании удаленной печени полный некроз и отсутствие опухолевых клеток (4-я степень индуцированного патоморфоза по Е.Ф. Луш-

никову) были выявлены лишь в 2 из 16 опухолей [43]. Но за более чем десятилетний период накопления клинического опыта локорегионарных методов результаты лечения существенно улучшились. В настоящее время РЧА включена во все национальные руководства (NCCN, EASL, EORTC, AASLD и др.) по лечению ГЦР, в том числе с рекомендациями проведения терапии ожидания трансплантации [44–46].

Еще один важный раздел применения технологий локальной деструкции – это абляция рецидивных внутривенных опухолей у больных, перенесших резекцию печени. Причем это направление использования технологии практически универсально для всех нозологий – от ГЦР до любых других метастатических поражений ранее оперированной печени. Но определение показаний – это еще более тонкая сфера, относящаяся к категории персонализированного лечения [47].

Вопрос применения РЧА при метастатическом поражении печени является более сложным и соответственно более спорным (в отличие от больных ГЦР) по причине совершенно различного клинического течения заболевания в зависимости от вида первичной опухоли и по причине различного хирургического и химиотерапевтического потенциала. В то же время накопленный мировой клинический опыт оказывает влияние и на принципиальные подходы. Например, еще два десятилетия назад биллобарное метастатическое поражение печени при колоректальном раке рассматривали как состояние, не подлежащее хирургическому лечению. В настоящее время стандартом являются расширенные операции на печени, включая двухэтапные резекции типа ALPPS.

Аналогичное расширение показаний происходит и для методов локорегионарного воздействия, включая РЧА. Уже представлено множество клинических наблюдений и небольших одноцентровых исследований по успешному применению РЧА при метастазах в печень назофарингеального рака [48], рака поджелудочной железы [49], лейомиосаркомы матки [50], рака яичников [51], желудка [52, 53], нейроэндокринного рака [54] и др.

В 2005 г. опубликован метаанализ 95 исследований за 14 лет, описывающих применение РЧА для локального контроля 5224 первичных опухолей печени и метастазов, из которых 330 были метастазами НЭО. Частота рецидива ГЦР, метастазов рака толстой кишки, метастазов рака молочной железы, метастазов из невыявленной первичной опухоли, метастазов НЭО в печень составила соответственно 14,9, 14,7, 8,2, 9,8 и 3,3%. Проведенный многофакторный анализ подтвердил статистически значимое влияние на частоту рецидива только размеров опухолей.

Исследователи объяснили малую частоту рецидива после РЧА метастазов НЭО в печени молекулярно-биологическими особенностями этих опухолей и медленными темпами опухолевой прогрессии [55].

Представлены результаты исследования небольшой группы больных, которым выполняли комбинированное вмешательство – резекцию печени (примерно 60% опухолевого объема удаляли хирургически) с одномоментной интраоперационной РЧА оставшихся метастазов НЭО. Акцент в работе был сделан на числе метастазов: от 15 до 89 (в среднем 23). Несмотря на высокую общую частоту послеоперационных осложнений (62,5%), летальных исходов не было. Общая трехлетняя выживаемость составила 84% [56].

Данные проспективного исследования за период наблюдения 13 лет опубликованы в 2010 г.: 89 больным лапароскопически под контролем УЗИ проведена РЧА нерезектабельных метастазов НЭО в печени. Число метастазов в среднем составило 6 и варьировало от 1 до 16. Но размеры отдельных узлов достигали 10 см (средний размер опухолей составил $3,6 \pm 0,2$ (1–10) см). Из 39 (44%) пациентов с карциноидным синдромом улучшение клинического состояния отметили подавляющее большинство (97%) больных в течение первых 7 дней после РЧА, а в 73% наблюдений улучшение было выраженное и стойкое. Медиана общей выживаемости составила 6 лет, пятилетняя выживаемость – 57%, медиана безрецидивной выживаемости – 1,3 года [57]. Об эффективности именно лапароскопической РЧА при метастазах НЭО в печень ранее докладывали и другие авторы, однако сравнительные исследования не проводились [58].

Несмотря на достаточно широкое применение РЧА в лечении больных с метастатическим поражением при различных первичных локализациях, наибольший опыт применения этого метода накоплен при деструкции метастазов колоректального рака в печени.

Казалось бы, многочисленные клинические наблюдения и проведенные в мире исследования, включая рандомизированные, за последние два десятилетия должны были однозначно определить роль и место РЧА в лечении этой категории больных. Однако дискуссии, начатые сразу после внедрения метода и появления первых публикаций, свидетельствующих о его эффективности, продолжают до сих пор. Результаты первого рандомизированного исследования эффективности РЧА в сочетании с системной химиотерапией (ХТ) по сравнению с применением только системной ХТ у неоперабельных пациентов с метастазами колоректального рака в печень показали определенные преимущества в трехлетней безрецидивной выживаемости – 27,6 и 10,6% соответственно (медиана 16,8

и 9,9 мес) [59]. Однако при сравнении результатов лечения потенциально операбельных больных направленность обсуждения в большинстве дискуссий — не в пользу локальной деструкции.

Предпринимались многочисленные попытки объективно сравнить результаты резекции и РЧА при солитарных метахронных метастазах колоректального рака в печени. В 2009 г. опубликованы данные сравнительного исследования, в котором общая пятилетняя выживаемость в общей группе больных после резекции печени оказалась существенно больше по сравнению с РЧА (89,7 и 50,1%), но при анализе групп больных с метастазами до 3 см это различие практически отсутствовало: 56,1 и 55,4%, и оказывалось не столь значимым различие в уровне безрецидивной выживаемости: 95,7 и 85,6% [60]. Коллектив исследователей в 2017 г. представил ретроспективный анализ одномоментных операций на толстой кишке и РЧА либо резекции печени по поводу метастазов. В равных группах (по 20 больных) показатель трехлетней безрецидивной выживаемости составил 14 и 31,2% соответственно [61].

В 2016 г. представлены результаты ретроспективного анализа частоты рецидива после резекции печени у 123 пациентов и РЧА у 82 пациентов по поводу изолированного метастатического поражения печени. Сравнимые группы в целом были сопоставимы, но средний размер резецированных метастазов оказался несколько больше подвергнутых абляции (3,1 и 1,9 см). Частота локального рецидива оказалась больше в группе РЧА и составила 65,9% по сравнению с 54,5% соответственно. Также несколько больше была и частота локального рецидива при сравнении резекции и РЧА в группах больных с метастазами <3 см — 3 и 5,2% соответственно. Но показатели общей безрецидивной выживаемости в обеих группах были практически одинаковы: 52,4 и 53,4% в группах резекции и РЧА соответственно [62].

Возможно, точка в этих дебатах будет поставлена после публикации результатов двух рандомизированных исследований, инициированных в 2017 г. Первое клиническое исследование COLLISION (проспективное, рандомизированное, III фаза), которое стартовало в марте 2017 г., ставит целью сравнить эффективность резекции печени и РЧА у больных с исходно резектабельными/абляцируемыми метастазами колоректального рака в печени. В исследование планируется включить 618 пациентов [63]. Во втором исследовании будет оцениваться эффективность лечения в двух группах больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. Первой группе больных будут проводить химиотерапию и РЧА, второй группе — только химиотерапию [64].

Анализируя уже завершённые исследования, очевидно, что, с одной стороны, резекция печени имеет существенное преимущество в удалении микрометастазов, удаляемых в массиве резецированной ткани, и локальное деструктивное воздействие не может быть альтернативой. С другой стороны, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению либо высоком хирургическом риске выполнение РЧА, особенно солитарных метастазов, даёт очевидное преимущество в уровне общей выживаемости [65]. Также очевидна целесообразность комбинированного применения резекции и РЧА в лечении этих больных [66].

Основной критерий эффективности лечения в онкологии — уровень общей выживаемости больных — сегодня определяется возможностями комбинированного и сочетанного лечения. РЧА в монорежиме имеет минимальное практическое значение и используется лишь у неоперабельных, соматически отягощённых больных ГЦР. Во всех остальных ситуациях РЧА сочетается с системной и (или) региональной химиотерапией, резекцией либо трансартериальной эмболизацией (химиоэмболизацией). Последнее сочетание имеет значение как с точки зрения усиления противоопухолевого воздействия, так и с точки зрения потенцирования локального гипертермического эффекта. Выполнение РЧА с предшествующей ТАХЭ при ГЦР приводит к достоверно лучшим результатам общей и безрецидивной выживаемости. В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа исходов лечения больных ГЦР путем применения им РЧА и РЧА с ТАХЭ печени. При сопоставимом уровне осложнений (3,1 и 3,7%) показатели общей и безрецидивной выживаемости отличались существенно: 19,4 и 37,5%, 32,1 и 50,9% соответственно. В группе больных с новообразованиями 3–5 см увеличение пятилетней общей выживаемости оказалось в 3 раза больше после РЧА и ТАХЭ по сравнению с РЧА — 49,3 и 15,4% соответственно. Во всех наблюдениях выявленные различия оказались статистически достоверными [67]. Подобные результаты были в дальнейшем продемонстрированы и другими исследователями [68–71]. Сочетание РЧА и ТАХЭ наряду со стереотаксической РЧА под контролем КТ являются основными возможностями улучшения результатов лечения с использованием технологии радиочастотной деструкции, равно как и применение техники “no-touch” (деструкция опухоли без непосредственного контакта с опухолевой тканью) [72, 73].

Представленные данные не оставляют сомнения в том, что РЧА является важным элементом современного лечения в онкологии. РЧА включена во все национальные руководства по лечению злокачественных опухолей печени и входит

в перечень медицинских услуг, оплачиваемых страховыми компаниями. Чрескожная РЧА опухолей печени в клиниках России выполняется по программе высокотехнологичной медицинской помощи в рамках ОМС (приложение №9 к Тарифному соглашению на 2017 г. от 29 декабря 2016 г. “Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания с применением высокотехнологичной медицинской помощи в рамках Территориальной программы ОМС”. Группа ВМП №16. Код метода лечения 200137. Метод лечения: “чрескожная радиочастотная термоабляция опухолей печени под ультразвуковой навигацией и (или) под контролем компьютерной навигации”).

Метод применяется в структуре комбинированного лечения в сочетании с другими средствами противоопухолевого воздействия, реже как самостоятельный. Несмотря на очевидность целесообразности применения РЧА и кажущуюся техническую простоту выполнения, для максимальной реализации лечебного потенциала РЧА необходимо адекватно определять показания и стремиться к безупречному проведению самого вмешательства, используя для этого весь доступный арсенал технических средств и методических приемов. “Относительность” многих показаний диктует необходимость принимать решение о целесообразности выполнения чрескожной РЧА в каждой клинической ситуации только после мультидисциплинарного обсуждения с обязательным участием специалиста по миниинвазивным технологиям.

Обобщая весь объем представленной в литературе информации и опыт нашей клиники, безусловным критерием успеха в лечении больных с первичным либо метастатическим поражением печени с использованием РЧА можно считать тесное междисциплинарное взаимодействие специалистов, адекватные показания и прецизионное выполнение вмешательства.

Участие авторов

Долгушин Б.И. — критический анализ принципиальных аспектов содержания статьи, согласование окончательной версии статьи для печати.

Косырев В.Ю. — непосредственное значительное участие в выполнении исследования, результаты которого описаны в статье, в разработке концепции и дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке окончательной версии статьи для печати.

Виршке Э.Р. — участие в сборе, анализе и интерпретации полученных данных, согласование окончательной версии статьи для печати.

Шолохов В.Н. — непосредственное участие в выполнении исследования, сборе, анализе и интерпретации полученных данных.

Мартынков Д.В. — участие в анализе и интерпретации полученных данных, корректировке данных, подготовке окончательной версии статьи для печати.

● Список литературы

1. Lahat E., Eshkenazy R., Zendel A., Zakai B.B., Maor M., Dreznik Y., Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: asystematic review. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (5): 317–323. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
2. 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; 34 (5): 1344–1362. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.
3. Ryan M.J., Willatt J., Majdalany B.S. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (3): 191–199. DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.191.
4. Salati U., Barry A., Chou F.Y., Ma R., Liu D.M. State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13 (16): 1437–1448. DOI: 10.2217/fon-2017-0061.
5. Van der Sluis F.J.-F., Bosch J.L., Terkivatan T., de Man R.A., Ijzermans J.N., Hunink M.G. Hepatocellular adenoma: Cost effectiveness of different treatment strategies. *Radiology.* 2009; 252 (3): 737–746. DOI: 10.1148/radiol.2523082219.
6. Beer E., Kelly H.A., Ward G.E. Discussion of advances in surgery. *Arch. Phys. Ther. X-Ray. Radium.* 1931; 12: 471–472.
7. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (Oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA.* 1910; 54: 1768–1769.
8. Косырев В.Ю. Радиочастотная термоабляция в комбинированном лечении злокачественных опухолей печени (показания, методология, результаты лечения): дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 184 с.
9. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11 (3): 281–289.
10. Wissniowski T.T., Hänslер J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B., Voll R., Strobel D., Hahn E.G., Schuppan D. Activation of tumor-specific T-lymphocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6496–6500.
11. Zerbinі A., Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A., Schivazappa S., Zibera C., Fagnoni F.F., Ferrari C., Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2006; 66 (2): 1139–1146.
12. Shi L., Chen L., Wu C., Zhu Y., Xu B., Zheng X., Sun M., Wen W., Dai X., Yang M., Lv Q., Lu B., Jiang J. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (5): 1173–1184. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352.
13. Gish R.G., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Raoul J.L., Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (2): 173–185. DOI: 10.1586/egh.11.105.

14. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
15. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S., Xu L., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Zhang Y.Q., Lau W.Y. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (4): 426–432. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9936.
16. Ding H., Su M., Zhu C., Wang L., Zheng Q., Wan Y. CT-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation in recurrent small hepatocellular carcinoma against the diaphragmatic dome. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44583. DOI: 10.1038/srep44583.
17. Eisele R.M., Neumann U., Neuhaus P., Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 804–811. DOI: 10.1007/s00268-008-9905-1.
18. Duhwan Yun D., Kim S., Son I., Chun K. Comparative analysis of laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2014; 18 (4): 122–128. DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.4.122.
19. Rossi P., Manzelli A., Petrou A., Bramis K., Anselmo A., Iaria G., Toti L., Tommaso T.M., Berlanda M., Tisone G. RFA assisted liver resection combined with hanging manoeuvre: The alternative option for safe and bloodless major hepatectomy. *Hellenic J. Surg.* 2011; 83 (6): 347–351. DOI: 10.1007/s13126-011-0061-y.
20. Reccia I., Sodergren M.H., Jayant K., Kurz E., Carneiro A., Spalding D., Pai M., Jiao L., Habib N. The journey of radiofrequency-assisted liver resection. *Surg. Oncol.* 2018; pii: S0960-7404(17)30391-2. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.01.004.
21. Fioole B., Jansen M.C., van Duijnhoven F.H., van Hillegersberg R., van Gulik T.M., Borel Rinkes I.H. Combining partial liver resection and local ablation of liver tumours: a preliminary Dutch experience. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 46.
22. Xu L.L., Zhang M., Yi P.S., Zheng X.B., Feng L., Lan C., Tang J.W., Ren S.S., Xu M.Q. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation versus hepatic resection alone for multifocal hepatocellular carcinomas: A meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2017; 37 (6): 974–980. DOI: 10.1007/s11596-017-1836-3.
23. Hatanaka T., Kakizaki S., Yuhei S., Takeuchi S., Shimada Y., Takizawa D., Katakai K., Sato K., Yamada M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe of the liver. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2015; 78 (3): 267–273.
24. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И., Мартынков Д.В., Шолохов В.Н. Сравнение эффективности чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени в зависимости от метода навигации. Пленум правления Ассоциации хирургов-гапатологов стран СНГ: материалы. М., 2013. С. 26–27.
25. Bale R., Schullian P., Schmuth M., Widmann G., Jäschke W., Weinlich G. Stereotactic radiofrequency ablation for metastatic melanoma to the liver. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (8): 1128–1135. DOI: 10.1007/s00270-016-1336-z.
26. Bale R., Schullian P., Haidu M., Widmann G. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection. *Wien Med. Wochenschr.* 2013; 163 (5–6): 128–131. DOI: 10.1007/s10354-013-0182-8.
27. Bale R., Widmann G., Schullian P., Haidu M., Pall G., Klaus A., Weiss H., Biebl M., Margreiter R. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (4): 930–937. DOI: 10.1007/s00330-011-2314-0.
28. Cazzato R.L., Garmon J., Ramamurthy N., Tsoumakidou G., Imperiale A., Namer I.J., Bachellier P., Caudrelier J., Rao P., Koch G., Gangi A. ¹⁸F-FDOPAPET/CT-Guided radiofrequency ablation of liver metastases from neuroendocrine tumours: Technical note on preliminary experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (9): 1315–1321. DOI: 10.1007/s00270-016-1334-1.
29. Zhao Z., Wu J., Liu X., Liang M., Zhou X., Ouyang S., Yao J., Wang J., Luo B. Insufficient radiofrequency ablation promotes proliferation of residual hepatocellular carcinoma via autophagy. *Cancer Lett.* 2018; 421: 73–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.024.
30. Vincenzi B., Di Maio M., Silletta M., D’Onofrio L., Spoto C., Piccirillo M.C., Daniele G., Comito F., Maci E., Bronte G., Russo A., Santini D., Perrone F., Tonini G. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.
31. Samim M., Molenaar I.Q., Seesing M.F., van Rossum P.S., van den Bosch M.A., Ruers T.J., Borel Rinkes I.H., van Hillegersberg R., Lam M.G., Verkooijen H.M. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.006.
32. Huang Y.Z., Zhou S.C., Zhou H., Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60 (125): 1131–1135. DOI: 10.5754/hge121142.
33. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
34. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
35. Yang W., Yan K., Goldberg S.N., Ahmed M., Lee J.C., Wu W., Zhang Z.Y., Wang S., Chen M.H. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (10): 2993–3005. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.
36. Zhou Y., Zhao Y., Li B., Xu D., Yin Z., Xie F., Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 78. DOI: 10.1186/1471-230X-10-78.
37. 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; 141 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s00432-014-1708-1.
38. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
39. Qi X., Tang Y., An D., Bai M., Shi X., Wang J., Han G., Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small

- hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): 450–457. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000008.
40. Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F. Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (15): e3185. DOI: 10.1097/MD.0000000000003185.
 41. Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y., Li X.L., Wei M.L., Guo W.H., You X., Li J., Liao Z.Y. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 96. DOI: 10.1186/s12957-015-0516-7.
 42. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017: 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1387941.
 43. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M., Sonnad S., Soulen M., Markmann J.F., Shaked A., Furth E., Reddy K.R., Olthoff K. Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD Era. *Liver Transplantation*. 2006; 12 (4): 665–673.
 44. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
 45. Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Galle P.R., Dufour J.F., Greten T.F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Ducreux M., Mazzaferro V., Bernardi M. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatology*. 2012; 56: 908–943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
 46. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 358–380. DOI: 10.1002/hep.29086.
 47. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017: 1–34.
 48. Li W., Bai Y., Wu M., Shen L., Shi F., Sun X., Lin C., Chang B., Pan C., Li Z., Wu P. Combined CT-guided radiofrequency ablation with systemic chemotherapy improves the survival for nasopharyngeal carcinoma with oligometastasis in liver: Propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (32): 52132–52141. DOI: 10.18632/oncotarget.10383.
 49. Yasumoto T., Uemoto K., Yamada K., Koh H., Yamazaki M., Masai N., Tatsumi D., Oh R. Radiofrequency ablation under computed tomography during arterial portography for hypovascular liver metastases from advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018; 45 (2): 371–373.
 50. Azevedo A., Falsarella P., Rocha R., Rahal A., Garcia R. Percutaneous cholecystostomy and hydrodissection in radiofrequency ablation of liver subcapsular leiomyosarcoma metastasis adjacent to the gallbladder: Protective effect. *J. Radiol. Case Rep*. 2016; 10 (10): 24–32. DOI: 10.3941/jrcr.v10i10.2677.
 51. Liu B., Huang G., Jiang C., Xu M., Zhuang B., Lin M., Tian W., Xie X., Kuang M., Xie X. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian cancer: A single-center initial experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (6): 1261–1267. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000939.
 52. Lee J.W., Choi M.H., Lee Y.J., Ali B., Yoo H.M., Song K.Y., Park C.H. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 185. DOI: 10.1186/s12885-017-3156-1.
 53. Abbas H., Erridge S., Sodergren M.H., Papoulas M., Nawaz A., Menon K., Heaton N.D., Prachalias A.A., Srinivasan P. Breast cancer liver metastases in a UK tertiary centre: Outcomes following referral to tumour board meeting. *Int. J. Surg.* 2017; 44: 152–159. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.06.049.
 54. Du S., Ni J., Weng L., Ma F., Li S., Wang W., Sang X., Lu X., Zhong S., Mao Y. Locoregional treatment improves the outcome of liver metastases from grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (34): e1429. DOI: 10.1097/MD.0000000000001429.
 55. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann. Surg.* 2005; 242 (2): 158–171.
 56. Elias D., Goéré D., Leroux G., Dromain C., Leboulleux S., de Baere T., Ducreux M., Baudin E. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35 (10): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.017.
 57. Akyildiz H.Y., Mitchell J., Milas M., Siperstein A., Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1288–1293. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.014.
 58. Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142 (1): 10–19.
 59. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann. Oncol.* 2012; 23 (10): 2619–2626. DOI: 10.1093/annonc/mds053.
 60. Hur H., Ko Y.T., Min B.S., Kim K.S., Choi J.S., Sohn S.K., Cho C.H., Ko H.K., Lee J.T., Kim N.K. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg.* 2009; 197 (6): 728–736. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013.
 61. Guo Y.L., Tong Z.H., Xu X., Zhao Y., Liu J.W., Wang H.G., Dong G.L. Colorectal resection combined with simultaneous radiofrequency ablation in the treatment of synchronous colorectal liver metastases: a retrospective analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97 (12): 925–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.12.010.
 62. Lee B.C., Lee H.G., Park I.J., Kim S.Y., Kim K.H., Lee J.H., Kim C.W., Lee J.L., Yoon Y.S., Lim S.B., Yu C.S., Kim J.C. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (39): e4999. DOI: 10.1097/MD.0000000000004999.
 63. Meijerink M.R. *COLLISION Trial – Colorectal Liver Metastases: Surgery vs Thermal Ablation*. ClinicalTrials.gov NCT03088150. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088150>.

64. Jianmin X. Study comparing radiofrequency ablation plus chemotherapy and chemotherapy alone in patients with unresectable CRLM. ClinicalTrials.gov NCT03127072. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127072>.
65. Kim W.W., Kim K.H., Kim S.H., Kim J.S., Park S.J., Kim K.H., Choi C.S., Choi Y.K. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastasis. *Indian J. Surg.* 2015; 77 (Suppl 3): 1126–1130. DOI: 10.1007/s12262-015-1211-1.
66. Imai K., Allard M.A., Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.
67. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
68. Liu H., Wang Z.G., Fu S.Y., Li A.J., Pan Z.Y., Zhou W.P., Lau W.Y., Wu M.C. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (4): 348–356. DOI: 10.1002/bjs.10061.
69. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
70. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
71. Pompili M., Saviano A., de Matthaeis N., Cucchetti A., Ardito F., Federico B., Brunello F., Pinna A.D., Giorgio A., Giulini S.M., De Sio I., Torzilli G., Fornari F., Capussotti L., Guglielmi A., Piscaglia F., Aldrighetti L., Caturelli E., Calise F., Nuzzo G., Rapaccini G.L., Giuliante F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 89–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.009.
72. Wu L.V., Chen C.Y., Liu C.J., Chen M.Y., Liu P.C., Liu P.F., Seror O., Lee I.L., Lin S.M. Multipolar radiofrequency ablation with non-touch technique for hepatocellular carcinoma ≤3 cm: A preliminary report. *Adv. Dig. Med.* 2014; 1 (3): 80–85.
73. Hocquet A., Aubé C., Rode A., Cartier V., Sutter O., Manichon A.F., Boursier J., N'kontchou G., Merle P., Blanc J.F., Trillaud H., Seror O. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.010.
3. Ryan M.J., Willatt J., Majdalany B.S. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (3): 191–199. DOI: 10.4254/wjh.v8.i3.191.
4. Salati U., Barry A., Chou F.Y., Ma R., Liu D.M. State of the ablation nation: a review of ablative therapies for cure in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13 (16): 1437–1448. DOI: 10.2217/fon-2017-0061.
5. Van der Sluis F.J.F., Bosch J.L., Terkivatan T., de Man R.A., Ijzermans J.N., Hunink M.G. Hepatocellular adenoma: Cost effectiveness of different treatment strategies. *Radiology.* 2009; 252 (3): 737–746. DOI: 10.1148/radiol.2523082219.
6. Beer E., Kelly H.A., Ward G.E. Discussion of advances in surgery. *Arch. Phys. Ther. X-Ray. Radium.* 1931; 12: 471–472.
7. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder: a new method employing high frequency (Oudin) currents through a cauterizing cystoscope. *JAMA.* 1910; 54: 1768–1769.
8. Kosyrev V.Yu. *Radiochastotnaya termoablaciya v kombinirovannom lechenii zlokachestvennyh opuholej pecheni (pokazaniya, metodologiya, rezul'taty lecheniya): dissertaciya d-ra med. nauk* [Radiofrequency thermoablation in combined treatment of liver malignancies (indications, methodology, outcomes)]. Moscow, 2011. 184 p. (In Russian)
9. Poon R.T., Ng K.K., Lam C.M., Ai V., Yuen J., Fan S.T. Radiofrequency ablation for subcapsular hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11 (3): 281–289.
10. Wissniewski T.T., Hänsler J., Neureiter D., Frieser M., Schaber S., Esslinger B., Voll R., Strobel D., Hahn E.G., Schuppan D. Activation of tumor-specific T-lymphocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits. *Cancer Res.* 2003; 63 (19): 6496–6500.
11. Zerbini A., Pilli M., Penna A., Pelosi G., Schianchi C., Molinari A., Schivazappa S., Zibera C., Fagnoni F.F., Ferrari C., Missale G. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res.* 2006; 66 (2): 1139–1146.
12. Shi L., Chen L., Wu C., Zhu Y., Xu B., Zheng X., Sun M., Wen W., Dai X., Yang M., Lv Q., Lu B., Jiang J. PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (5): 1173–1184. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1352.
13. Gish R.G., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Raoul J.L., Mazzaferro V. Role of the multidisciplinary team in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (2): 173–185. DOI: 10.1586/egh.11.105.
14. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
15. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S., Xu L., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Zhang Y.Q., Lau W.Y. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (4): 426–432. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9936.
16. Ding H., Su M., Zhu C., Wang L., Zheng Q., Wan Y. CT-guided versus laparoscopic radiofrequency ablation in recurrent small hepatocellular carcinoma against the diaphragmatic dome. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44583. DOI: 10.1038/srep44583.
17. Eisele R.M., Neumann U., Neuhaus P., Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J. Surg.* 2009; 33 (4): 804–811. DOI: 10.1007/s00268-008-9905-1.

References

1. Lahat E., Eshkenazy R., Zendel A., Zakai B.B., Maor M., Dreznik Y., Ariche A. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: asystematic review. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014; 3 (5): 317–323. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
2. 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; 34 (5): 1344–1362. DOI: 10.1016/j.rcl.2015.05.012.

18. Duhwan Yun D., Kim S., Son I., Chun K. Comparative analysis of laparoscopic versus open surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumors. *Korean J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2014; 18 (4): 122–128. DOI: 10.14701/kjhbps.2014.18.4.122.
19. Rossi P., Manzelli A., Petrou A., Bramis K., Anselmo A., Iaria G., Toti L., Tommaso T.M., Berlanda M., Tisone G. RFA assisted liver resection combined with hanging manoeuvre: The alternative option for safe and bloodless major hepatectomy. *Hellenic J. Surg.* 2011; 83 (6): 347–351. DOI: 10.1007/s13126-011-0061-y.
20. Reccia I., Sodergren M.H., Jayant K., Kurz E., Carneiro A., Spalding D., Pai M., Jiao L., Habib N. The journey of radiofrequency-assisted liver resection. *Surg. Oncol.* 2018; pii: S0960-7404(17)30391-2. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.01.004.
21. Fioule B., Jansen M.C., van Duijnhoven F.H., van Hillegerberg R., van Gulik T.M., Borel Rinkes I.H. Combining partial liver resection and local ablation of liver tumours: a preliminary Dutch experience. *World J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 46.
22. Xu L.L., Zhang M., Yi P.S., Zheng X.B., Feng L., Lan C., Tang J.W., Ren S.S., Xu M.Q. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation versus hepatic resection alone for multifocal hepatocellular carcinomas: A meta-analysis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2017; 37 (6): 974–980. DOI: 10.1007/s11596-017-1836-3.
23. Hatanaka T., Kakizaki S., Yuhei S., Takeuchi S., Shimada Y., Takizawa D., Katakai K., Sato K., Yamada M. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe of the liver. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2015; 78 (3): 267–273.
24. Kosyrev V.Yu., Dolgushin B.I., Martynkov D.V., Sholohov V.N. *Sravnienie ehffektivnosti chreskozhoj radiochastotnoj ablacii opuholej pecheni v zavisimosti ot metoda navigacii. Plenum pravleniya Associacii hirurgov-gapatologov stran SNG: materialy [Effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors depending on navigation technique]. Moscow, 2013. P. 26–27. (In Russian)*
25. Bale R., Schullian P., Schmutz M., Widmann G., Jaschke W., Weinlich G. Stereotactic radiofrequency ablation for metastatic melanoma to the liver. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (8): 1128–1135. DOI: 10.1007/s00270-016-1336-z.
26. Bale R., Schullian P., Haidu M., Widmann G. Stereotactic Radiofrequency Ablation (SRFA) of intrahepatic cholangiocellular carcinomas: a minimal invasive alternative to liver resection. *Wien Med. Wochenschr.* 2013; 163 (5–6): 128–131. DOI: 10.1007/s10354-013-0182-8.
27. Bale R., Widmann G., Schullian P., Haidu M., Pall G., Klaus A., Weiss H., Biebl M., Margreiter R. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (4): 930–937. DOI: 10.1007/s00330-011-2314-0.
28. Cazzato R.L., Garnon J., Ramamurthy N., Tsoumakidou G., Imperiale A., Namer I.J., Bachellier P., Caudrelier J., Rao P., Koch G., Gangi A. ¹⁸F-FDOPAPET/CT-Guided radiofrequency ablation of liver metastases from neuroendocrine tumours: Technical note on a preliminary experience. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016; 39 (9): 1315–1321. DOI: 10.1007/s00270-016-1334-1.
29. Zhao Z., Wu J., Liu X., Liang M., Zhou X., Ouyang S., Yao J., Wang J., Luo B. Insufficient radiofrequency ablation promotes proliferation of residual hepatocellular carcinoma via autophagy. *Cancer Lett.* 2018; 421: 73–81. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.02.024.
30. Vincenzi B., Di Maio M., Silletta M., D'Onofrio L., Spoto C., Piccirillo M.C., Daniele G., Comito F., Maci E., Bronte G., Russo A., Santini D., Perrone F., Tonini G. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.2015.10.07. e0133488. DOI: 10.1371/journal.pone.2015.10.07. e0133488.
31. Samim M., Molenaar I.Q., Seesing M.F., van Rossum P.S., van den Bosch M.A., Ruers T.J., Borel Rinkes I.H., van Hillegerberg R., Lam M.G., Verkooijen H.M. The diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg. Oncol.* 2017; 26 (1): 37–45. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.12.006.
32. Huang Y.Z., Zhou S.C., Zhou H., Tong M. Radiofrequency ablation versus cryosurgery ablation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60 (125): 1131–1135. DOI: 10.5754/hge121142.
33. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
34. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
35. Yang W., Yan K., Goldberg S.N., Ahmed M., Lee J.C., Wu W., Zhang Z.Y., Wang S., Chen M.H. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (10): 2993–3005. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.
36. Zhou Y., Zhao Y., Li B., Xu D., Yin Z., Xie F., Yang J. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 78. DOI: 10.1186/1471-230X-10-78.
37. 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; 141 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s00432-014-1708-1.
38. Wang Y., Luo Q., Li Y., Deng S., Wei S., Li X. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e84484. DOI: 10.1371/journal.pone.0084484.
39. Qi X., Tang Y., An D., Bai M., Shi X., Wang J., Han G., Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): 450–457. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000008.
40. Lan T., Chang L., Rahmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F. Comparative efficacy of interventional therapies for early-stage hepatocellular carcinoma: A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (15): e3185. DOI: 10.1097/MD.00000000000003185.
41. Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y., Li X.L., Wei M.L., Guo W.H., You X., Li J., Liao Z.Y. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 96. DOI: 10.1186/s12957-015-0516-7.
42. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy

- for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017; 1–9. DOI: 10.1080/02656736.2017.1387941.
43. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M., Sonnad S., Soulen M., Markmann J.F., Shaked A., Furth E., Reddy K.R., Olthoff K. Lack of benefit of pretransplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD Era. *Liver Transplantation*. 2006; 12 (4): 665–673.
44. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
45. Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R., Di Bisceglie A.M., Galle P.R., Dufour J.F., Greten T.F., Raymond E., Roskams T., De Baere T., Ducreux M., Mazzaferro V., Bernardi M. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatology*. 2012; 56: 908–943. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
46. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 358–380. DOI: 10.1002/hep.29086.
47. Chen S., Peng Z., Xiao H., Lin M., Chen Z., Jiang C., Hu W., Xie X., Liu L., Peng B., Kuang M. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int. J. Hyperthermia*. 2017; 1–34.
48. Li W., Bai Y., Wu M., Shen L., Shi F., Sun X., Lin C., Chang B., Pan C., Li Z., Wu P. Combined CT-guided radiofrequency ablation with systemic chemotherapy improves the survival for nasopharyngeal carcinoma with oligometastasis in liver: Propensity score matching analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (32): 52132–52141. DOI: 10.18632/oncotarget.10383.
49. Yasumoto T., Uemoto K., Yamada K., Koh H., Yamazaki M., Masai N., Tatsumi D., Oh R. Radiofrequency ablation under computed tomography during arterial portography for hypovascular liver metastases from advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2018; 45 (2): 371–373.
50. Azevedo A., Falsarella P., Rocha R., Rahal A., Garcia R. Percutaneous cholecystostomy and hydrodissection in radiofrequency ablation of liver subcapsular leiomyosarcoma metastasis adjacent to the gallbladder: Protective effect. *J. Radiol. Case Rep*. 2016; 10 (10): 24–32. DOI: 10.3941/jrcr.v10i10.2677.
51. Liu B., Huang G., Jiang C., Xu M., Zhuang B., Lin M., Tian W., Xie X., Kuang M., Xie X. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of liver metastasis from ovarian cancer: A single-center initial experience. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27 (6): 1261–1267. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000939.
52. Lee J.W., Choi M.H., Lee Y.J., Ali B., Yoo H.M., Song K.Y., Park C.H. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 185. DOI: 10.1186/s12885-017-3156-1.
53. Abbas H., Erridge S., Sodergren M.H., Papoulas M., Nawaz A., Menon K., Heaton N.D., Prachalias A.A., Srinivasan P. Breast cancer liver metastases in a UK tertiary centre: Outcomes following referral to tumour board meeting. *Int. J. Surg*. 2017; 44: 152–159. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.06.049.
54. Du S., Ni J., Weng L., Ma F., Li S., Wang W., Sang X., Lu X., Zhong S., Mao Y. Locoregional treatment improves the outcome of liver metastases from grade 3 gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (34): e1429. DOI: 10.1097/MD.0000000000001429.
55. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann. Surg*. 2005; 242 (2): 158–171.
56. Elias D., Goéré D., Leroux G., Dromain C., Leboulleux S., de Baere T., Ducreux M., Baudin E. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2009; 35 (10): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.017.
57. Akyildiz H.Y., Mitchell J., Milas M., Siperstein A., Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: Long-term follow-up. *Surgery*. 2010; 148 (6): 1288–1293. DOI: 10.1016/j.surg.2010.09.014.
58. Mazzaglia P.J., Berber E., Milas M., Siperstein A.E. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*. 2007; 142 (1): 10–19.
59. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Poston G., Bechstein W., Lentz M.A., Mauer M., Van Cutsem E., Lutz M.P., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann. Oncol*. 2012; 23 (10): 2619–2626. DOI: 10.1093/annonc/mds053.
60. Hur H., Ko Y.T., Min B.S., Kim K.S., Choi J.S., Sohn S.K., Cho C.H., Ko H.K., Lee J.T., Kim N.K. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am. J. Surg*. 2009; 197 (6): 728–736. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013.
61. Guo Y.L., Tong Z.H., Xu X., Zhao Y., Liu J.W., Wang H.G., Dong G.L. Colorectal resection combined with simultaneous radiofrequency ablation in the treatment of synchronous colorectal liver metastases: a retrospective analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97 (12): 925–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.12.010.
62. Lee B.C., Lee H.G., Park I.J., Kim S.Y., Kim K.H., Lee J.H., Kim C.W., Lee J.L., Yoon Y.S., Lim S.B., Yu C.S., Kim J.C. The role of radiofrequency ablation for treatment of metachronous isolated hepatic metastasis from colorectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (39): e4999. DOI: 10.1097/MD.0000000000004999.
63. Meijerink M.R. *COLLISION Trial – Colorectal Liver Metastases: Surgery vs Thermal Ablation*. ClinicalTrials.gov NCT03088150. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088150>.
64. Jianmin X. Study comparing radiofrequency ablation plus chemotherapy and chemotherapy alone in patients with unresectable CRLM. ClinicalTrials.gov NCT03127072. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127072>.
65. Kim W.W., Kim K.H., Kim S.H., Kim J.S., Park S.J., Kim K.H., Choi C.S., Choi Y.K. Comparison of hepatic resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastasis. *Indian J. Surg*. 2015; 77 (Suppl 3): 1126–1130. DOI: 10.1007/s12262-015-1211-1.
66. Imai K., Allard M.A., Benitez C., Vibert E., Sa Cunha A., Cherqui D., Castaing D., Baba H., Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg*. 2017; 104 (5): 570–579. DOI: 10.1002/bjs.10447.

67. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3882. DOI: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.
68. Liu H., Wang Z.G., Fu S.Y., Li A.J., Pan Z.Y., Zhou W.P., Lau W.Y., Wu M.C. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br. J. Surg.* 2016; 103 (4): 348–356. DOI: 10.1002/bjs.10061.
69. Yi P.S., Huang M., Zhang M., Xu L., Xu M.Q. Comparison of transarterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation therapy versus surgical resection for early hepatocellular carcinoma. *Am. Surg.* 2018; 84 (2): 282–288.
70. Guo W., He X., Li Z., Li Y. Combination of Transarterial Chemoembolization (TACE) and Radiofrequency Ablation (RFA) vs. Surgical Resection (SR) on survival outcome of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Hepatogastroenterology.* 2015; 62 (139): 710–714.
71. Pompili M., Saviano A., de Matthaeis N., Cucchetti A., Ardito F., Federico B., Brunello F., Pinna A.D., Giorgio A., Giulini S.M., De Sio I., Torzilli G., Fornari F., Capussotti L., Guglielmi A., Piscaglia F., Aldrighetti L., Caturelli E., Calise F., Nuzzo G., Rapaccini G.L., Giulianti F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 89–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.009.
72. Wu L.V., Chen C.Y., Liu C.J., Chen M.Y., Liu P.C., Liu P.F., Seror O., Lee I.L., Lin S.M. Multipolar radiofrequency ablation with non-touch technique for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: A preliminary report. *Adv. Dig. Med.* 2014; 1 (3): 80–85.
73. Hocquelet A., Aubé C., Rode A., Cartier V., Sutter O., Manichon A.F., Boursier J., N'kontchou G., Merle P., Blanc J.F., Trillaud H., Seror O. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J. Hepatol.* 2017; 66 (1): 67–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.010.

Сведения об авторах [Authors info]

Долгушин Борис Иванович – доктор мед. наук, академик РАН, профессор, директор НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Косырев Владислав Юрьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Вишке Эдуард Рейнгольдович – доктор мед. наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Шолохов Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Мартынков Дмитрий Владимирович – научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России.

Для корреспонденции *: Косырев Владислав Юрьевич – Москва, Каширское шоссе, д. 24, Российская Федерация. Тел.: +7-903-199-06-80. E-mail: vkosirev@mail.ru

Boris I. Dolgushin – Doct. of Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladislav Yu. Kosyrev – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Eduard R. Virshke – Doct. of Med. Sci., Chief of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Vladimir N. Sholokhov – Doct. of Med. Sci., Leading Researcher of the Ultrasonic Diagnosis Department, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

Dmitry V. Martynkov – Researcher of the Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology of Blokhin National Medical Cancer Research Center of Healthcare Ministry of the Russian Federation.

For correspondence *: Vladislav Yu. Kosyrev – 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Phone: +7-903-199-06-80. E-mail: vkosirev@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 04.05.2018.

Received 04 May 2018.