

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ (химическая аблация, радиочастотная аблация, криодеструкция)

ГОУ ДПО
Санкт-Петербургская
Медицинская Академия
Последипломного
Образования МЗ РФ

В.В.Егоренков

Альтернативой хирургическому удалению новообразований печени могут служить методы локального воздействия на очаг метастатического поражения. К основным методам локального воздействия на опухолевый очаг относят: химическую аблацию (инъекции химически активного соединения), радиочастотную аблацию, (гипертермический метод), криодеструкцию (гипотермический метод)

Лечение метастатического поражения печени по-прежнему занимает ведущее место в онкологии. Метастатические опухоли печени встречаются в 50-60 раз чаще первичных. Частота метастатического поражения печени при различных локализациях достигает от 25 до 80%. У каждого третьего больного с впервые установленным диагнозом рака уже выявляются отдаленные метастазы в печени. Общая пятилетняя выживаемость пациентов с метастатическим поражением печени составляет 5-6% [21]. Бесспорным остается факт, что выполнение циторедуктивных операций на печени в объеме удаления метастатических узлов приводит к вполне удовлетворительному результату на фоне проводимого в последующем лекарственного лечения [9, 11, 33]. Однако выполнению "полной" циторедуктивной операции на гепатоцеллюлярной зоне могут быть подвергнуты лишь 10-20% больных. Отказом от хирургического лечения можно считать не только множественность метастатического поражения обеих долей печени, но и высокую послеоперационную летальность, сопряженную как с техническими сложностями оперативного вмешательства, так и с общим состоянием больного [8, 38].

Альтернативой хирургическому удалению новообразований печени могут служить методы локального воздействия на очаг метастатического поражения [19, 37]. К основным методам локального воздействия на опухолевый очаг относят: **химическую аблацию** (инъекции химически активного соединения), **радиочастотную аблацию**, (гипертермический метод), **криодеструкцию** (гипотермический метод). По мнению ряда авторов, в настоящее время не существует малоинвазивного метода аблации, вызывающего 100% некроз злокачественной опухоли. Вместе с тем, применение методов локального воздействия на опухоль, в настоящий момент позволяет расширить возможности лечения больных с метастатическим поражением печени при любой из нозологических локализаций [14].

Химическая аблация заключается во введении химически активного соединения (этиловый спирт, уксусная кислота и др.) в опухолевую ткань под контролем лучевой диагностики. Локальная инъекционная терапия этиловым спиртом предложена еще в 80-е рядом японских авторов и, в первую очередь, была направлена на уменьшение частоты местных рецидивов после оперативных вмешательств (резекций) на печени [29]. Процедура введения химического агента технически проста, не требует длительной госпитализации и может быть выполнена в любом хирургическом отделении. В настоящее время бесспорным показанием к его применению считают гепатоцеллюлярный рак 1-2 стадии, развившийся на фоне цирроза печени. Этот метод недостаточно эффективен при метастатическом поражении печени колоректальным раком [26, 30].

Под действием химического агента развивается коагуляционный некроз и фиброз опухолевой ткани, также наряду с этим развивается некроз эндотелиоцитов с активируемой агрегацией тромбоцитов, что приводит к тромбозу и ишемии. Для достижения некроза опухоли метод требует проведения многократных повтор-

ных инъекций. Показаниями к введению химического агента в опухоль печени в настоящее время являются [22, 28]:

- поражения опухолью, не превышающие 30% объема печени;
- отягощенный соматический статус пациента, ограничивающий возможность оперативного удаления опухоли;
- наличие не более 4 метастатических очагов, размеры которых не превышают 4 см в наибольшем измерении;
- метастатические узлы в контралатеральной доле при выполнении циторедуктивной резекции печени;
- появление новых очагов после резекции печени;
- наличие в опухолях зон активного роста, не накопивших суспензию после химиоэмболизации печеночной артерии.

Противопоказаниями к выполнению локальной химической абляции считаются [22, 28]:

- выраженные нарушения коагулограммы у пациента (протромбиновый индекс ниже 60%, фибриноген ниже 2,5 г/л);
- снижение содержания тромбоцитов в периферической крови менее 145×10^9 /л;
- тяжелое соматическое состояние больного (наличие асцита, желтухи, явлений холангита и др.);
- невозможность выбора «безопасной» траектории продвижения пункционной иглы;
- наличие метастатических очагов в других органах.

Для химической абляции, в качестве премедикации, используется введение наркотических анальгетиков и седативных препаратов. Общий наркоз используется у больных с выраженным болевым синдромом на интра-туморальное введение химического агента. Траекторию введения иглы выбирают таким образом, чтобы толщина нормальной паренхимы печени от места прокола капсулы до опухоли была не менее 3 см. Заполнение очага спиртом начинается от отдаленного полюса опухоли [3].

Вся манипуляция контролируется под ультразвуковым контролем в реальном времени. При ультразвуковой картине, свидетельствующей о наличии пузырьков газа в системе печеночных вен, процедура приостанавливается на несколько минут с изменением положения иглы в очаге. Одномоментно вводится не более 30 мл спирта. Общую дозу этанола рассчитывают по формуле $4/3 \pi (r+0,5)^3$ см, где r - радиус окружности опухоли в плоскости наибольшего сечения [2, 25].

Критериями эффективности химической абляции считается [2]:

- уменьшение размеров очага по данным УЗИ, КТ, МРТ, ангиографии;
- уменьшение васкуляризации опухоли по данным повторной ангиографии;
- снижение коэффициента дифференциального накопления (КДН) туморотропного препарата опухоль/нормальная ткань печени в динамике при повторной двухи-

зотопной субтракционной скintiграфии печени с ^{67}Ga цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - коллоидом;

- некроз опухолевой ткани по результатам повторных трепан-биопсий;
- уменьшение показателя опухоль-специфического маркера в сыворотке крови относительно исходных цифр через месяц после выполнения процедуры.

При первичных поражениях печени, не превышающих 5 см в диаметре, полная деструкция наблюдается в 75% случаях, при новообразованиях печени более 5 см в 60%. Частота осложнений, связанных с методикой химической абляции, составляет порядка 10% [2, 23]. Наиболее частыми осложнениями являются болевой синдром различной степени выраженности, лихорадка до $39,0^\circ\text{C}$, алкогольная интоксикация легкой степени, незначительные сдвиги в клинических и биохимических анализах крови, кровотечения в брюшной полости, субкапсулярная гематома. Частота летальных осложнений по данным большинства работ не превышает 0,09% [12, 37].

Радиочастотная абляция – это метод термического воздействия, сопровождающийся локальной деструкцией злокачественного очага. Метод радиочастотной абляции в лечении поражения печени известен достаточно давно. В 60-е годы рядом зарубежных авторов были опубликованы данные, касающиеся влияния энергии радиочастотных колебаний на ткань печени в экспериментах на животных. Впервые радиочастотная коагуляция получила научное обоснование как эффективный метод, вызывающий локальную деструкцию печени лишь в 1982 году [31]. Данная методика исходно была направлена на максимальное предотвращение диссеминации опухолевых клеток при различных резекциях печени и повышение резектабельности при множественном метастатическом поражении.

Новый виток, в развитие радиочастотной абляции, связан с появлением электродов с разрешающей способностью более 5,0 см в диаметре и увеличению эффективности использования современных лучевых аппаратов диагностики (ультразвуковой аппарат, компьютерный томограф, магнитнорезонансный томограф). Совершенствование аппаратов для радиочастотной абляции и накопленный клинический опыт позволил использовать этот метод в лечении опухолей молочной железы, легкого, головного мозга, кости, надпочечников, почек, предстательной железы, забрюшинных неоплазий, первичных и вторичных метастатических опухолей печени различной этиологии. Наибольший опыт с учетом эффективности использования радиочастотной абляции накоплен в отношении первичных и метастатических опухолей печени [6].

Недоступность резекции должна основываться на физической оценке того, что раковое поражение печени у пациента не может быть удалено. Наряду с этим необходимо оценить операционный риск – когда нарушенные функции печени или сопутствующее заболевание могут привести к смертельному исходу во время или после операции [5, 24, 27].

Действие радиочастотной абляции основано на энергии радиочастотных колебаний, воздействующих на опухолевую ткань, нагревая её до температуры выше 53 °C (рис.1). Высокая температура приводит к денатурации белков с расплавлением клеточных мембран, последующим развитием некроза и замещению пораженного участка соединительной тканью [43].

Учитывая, что большинство образований печени имеют сферическую форму, зонды аппарата повторяют аналогичную форму. Каждый зонд для радиочастотной абляции имеет систему контроля температуры. Контроль температуры позволяет оценить эффективность проводимой процедуры по 5 сенсорам-сателлитам (рис.2), расположенным на конце радиочастотной иглы (зонд) [7]. Как правило, верхушку зонда располагают на расстоянии 1 см. от центра планируемой абляции при опухоли размером 3 см, на расстоянии 1,3 см при 4 см образовании и на расстоянии 1,5 см при 5 см размере предполагаемой абляции. Количество аппликаций зависит от размеров очага, а среднее время одного воздействия составляет 13 мин. Таким образом среднее количество воздействий на очаг диаметром 3 см составляет 3 аппликации [42].

Терапия больших новообразований печени требует проведения множественных перекрывающихся абляций очага (по сфероидной и/или цилиндрической методикам). Вся процедура радиочастотной абляции производится под ультразвуковым контролем в реальном времени.

Бесспорно, термическое воздействие на ткань - весьма болезненная процедура и требует адекватного обезболивания. Выбор анестезиологического пособия всегда зависит от оперативного доступа, времени воздействия (прямая связь с объемом и количеством опухолевых очагов) и общего состояния пациента на момент проведения радиочастотной абляции [1].

Основными доступами для проведения радиочастотной абляции считаются лапаротомия и лапароскопия (рис.3,4), когда существует реальная возможность количественной оценки истинного метастатического поражения печени. В последнее время все чаще прибегают к чрескожному проведению радиочастотной абляции под местной или спинномозговой анестезией.

Учитывая, что ультразвуковой метод исследования позволяет выявить очаги в печени до 1,0 см в диаметре, радиочастотную абляцию можно выполнить на самом эффективном этапе лечения. При ультразвуковом исследовании могут определяться не все опухолевые поражения печени - изоэхогенная структура очага. Также, неполная оценка ультразвукового исследования объема и границ опухолевого очага при чрескожной методике ведет к высокой частоте рецидивов. Проведение радиочастотной абляции под контролем компьютерной томографии с контрастом позволяет избежать данной проблемы и снизить процент рецидивов [20]. Последнее время практикуется последовательное сочетание резекции и абляции метастатических очагов.



Рис. 1. Генератор "RITA 1500X" с ножной педалью и набором зондов.

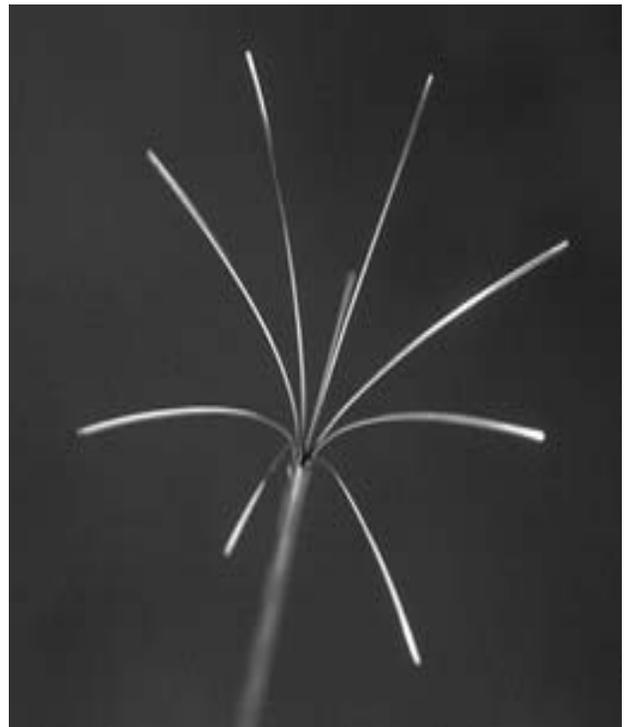


Рис. 2. Зонд "StarBurst XL" в раскрытом состоянии.



Рис. 3. Методика чрескожной РЧА метастатического поражения печени под лапароскопическим контролем



Рис. 4. Проведение РЧА метастатического поражения печени из лапаротомного доступа.

Основными показаниями для проведения радиочастотной абляции следует считать [39]:

- недоступные для резекции раковые поражения печени;
- наличие в печени не более 4-5 опухолевых узлов;
- диаметр одного узла не должен превышать 5 см.
- расположение узлов не ближе 1 см от воротной либо печеночной вены.

Противопоказания для проведения радиочастотной абляции опухолей печени [39]:

- субкапсулярное расположение опухоли, прилежащее к желчному пузырю, петле кишки, стенке желудка, диафрагме;
- наличие внепеченочных проявлений заболеваний;
- цирроз печени класса С (по Чайлду);
- некорригируемая коагулопатия;
- выраженная астения;
- септическое состояние больного;
- наличие у пациента искусственного водителя ритма.

В целом переносимость радиочастотной абляции хорошая. Общая частота тяжелых осложнений, по данным различных авторов, составляет менее 3-4% [15, 18]. У 98% пациентов после радиочастотной абляции отмечается болезненность в правом подреберье и возможный дискомфорт в эпигастральной области. К наиболее частым осложнениям этой методики относятся скопления жидкости в зоне деструкции, не требующие в дальнейшем дополнительных манипуляций. У ряда пациентов могут формироваться внутрипеченочные абсцессы, которые пунктируются под ультразвуковым исследованием с пос-

ледующим проведением антибиотикотерапии. К наиболее угрожающим осложнениям радиочастотной абляции относятся: абляция прилежащих структур (например: диафрагма, толстая кишка, желчные протоки), стриктура желчных протоков (подтекание желчи), кровотечение (местная гематома), бессимптомный пневмоторакс, усиление дисфункции печени, печеночная недостаточность, приводящая к смерти пациента. Летальность при всех видах радиочастотной абляции колеблется от 0,3 до 1% [34].

Частота полных некрозов как первичных, так и метастатических опухолей, варьирует в пределах от 24 до 98%. Частота местных рецидивов после проведенного лечения напрямую зависит от объема опухолевого узла. Наибольшие хорошие результаты отмечены при опухолевых очагах до 3 см в диаметре [16].

Гипотермический метод криодеструкции

Современная криохирургия базируется на экспериментальных исследованиях в криобиологии. Применение криохирургии как элемента оперативного вмешательства начинается с появления первых криогенных систем, работающих на жидком азоте при температуре -196 градусов. Впервые научное и практическое обоснование применения метода криодеструкции было получено в 1970 году в лечении доброкачественных и злокачественных нейрохирургических заболеваний [13]. В последнее десятилетие многочисленные научные исследования позволили обосновать применение криохирургии.

При криодеструкции происходит значительная дегидратация ткани в процессе образования кристаллов льда экстра- и интрацеллюлярно, что ведет к резкому увеличению электролитов в клетке. В последующем происходит механическое повреждение клеточных мембран кристаллами льда. Сдавление клеточных тел этими кристаллами приводит к денатурации фосфолипидов в клеточных мембранах и прекращению подвижности протоплазмы, вследствие чего возникает термический шок. Прекращение кровообращения в замороженной ткани ведет к образованию очага ишемического некроза [44].

Экспериментальные исследования показали, что при криодеструкции в печени происходит развитие очагов крионекроза. Под действием низких температур отдельные печеночные клетки переходят в состояние некробиоза, в центре очага при морфологическом исследовании отмечаются крупные вены с явлениями выраженного тромбоза. После оттаивания кровотоки в крупных сосудах восстанавливаются. Мелкие сосуды при воздействии температурой от -40 до -196 градусов с экспозицией от 7 до 30 минут подвергаются некрозу, при этом остается каркас из коллагена [32].

Клинические наблюдения показали, что криодеструкция - эффективный метод, который практически не имеет противопоказаний и в некоторых случаях является методом выбора у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Существенное преимущество метода - возможность

неоднократно проводить криогенное воздействие на опухолевый очаг в зависимости от лечебного патоморфоза и клинической картины заболевания.

В настоящее время криохирургия широко применяется в онкологии при различных опухолевых локализациях. В мировой литературе приведены результаты применения криодеструкции при опухолевых поражениях кожи слизистых и мягкотканых новообразований опухолей поджелудочной железы. Этот метод также применим в лечении опухолевых новообразований предстательной железы, мочевого пузыря, гинекологической категории больных, при наличии у них тяжелой сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов и систем организма. Также описаны случаи применения криохирургии в лечении рака анального канала при резистентности опухоли к лучевой терапии. Несмотря на широту областей применения и простоту использования криодеструкции, метод носит паллиативный характер, а результаты клинического применения остаются неудовлетворительными, что выражается в высокой частоте рецидивов заболевания [35].

Как и радиочастотная абляция криодеструкция метастазов печени является альтернативой выполняемым циторедуктивным резекциям. Но, при единичных метастазах он может стать методом выбора с высокой степенью радикальности [10].

Использование криодеструкции позволяет полностью разрушить заданный объем опухолевой ткани как на поверхности, так и в глубине органа, вызывая лишь минимальную перифокальную реакцию [4].

Как и при радиочастотной абляции, показаниями к проведению криодеструкции можно считать все опухолевые поражения печени, когда выполнение травматичных анатомических резекций печени невозможно или необоснованно [13].

Техника криодеструкции несложна (рис.5). Под ультразвуковым контролем в опухолевую ткань вводятся криозонды, число которых зависит от объема девитализируемой ткани. Вымораживание опухоли, как правило, производится при температуре минус 185 – 195 градусов. Длительность замораживания после выхода на рабочий режим составляет 15-20 минут, при этом количество аппликаций зависит от объема опухолевой ткани. Температура ткани печени рядом с зоной замораживания контролируется с помощью специальных термодатчиков. С целью предупреждения общей гипотермии больных укладывают на специальный матрас с подогревом, а температура тела контролируется термодатчиком.



Рис. 5. Криодеструкция метастатического поражения печени из лапаротомного доступа.

По данным различных авторов, в структуре всех послеоперационных последствий преобладают экссудативные плевриты (30%). Такие послеоперационные осложнения, как наружные желчные свищи, холангит, составляют менее 10 %. Острая печеночная недостаточность после проведения криодеструкции отмечается в одном проценте случаев. Наибольшее количество осложнений наблюдается при использовании криодеструкции печени с обширными резекциями органа [36].

Криоабляция является важным компонентом комбинированного лечения. Использование криохирургических методик в комбинации с химиотерапией в неoadъювантном режиме помогает перевести неоперабельную форму метастатического поражения печени в резектабельное состояние в 40-50% случаев [10]. Таким образом, использование криодеструкции в комплексном лечении метастатических поражений печени имеет относительные противопоказания, хорошо переносится, не требует больших экономических затрат, позволяет за счет расширения показаний к оперативному вмешательству улучшить отдаленные результаты.

Методы локальной деструкции (химическая абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция) уже являются составной частью комплексного подхода к лечению опухолевых поражений печени. Являясь эффективными элементами циторедуктивного лечения, эти методики позволяют добиться удовлетворительных ближайших и отдаленных результатов лечения больных метастатических первично-неоперабельных злокачественных новообразований печени при сохраненном качестве жизни.

Литература

1. Буйденко Ю.В., Долгушин Б.И. Обезболивание при интервенционных радиологических чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательствах у онкологических больных // Вестник интенсивной терапии. – 2002. - №4. – С.78-82.
2. Верясова Н.Н., Польшалов В.Н., Иванова А.А., Кротова О.А., Урбанский А.И. Лечение злокачественных опухолей печени с применением локальной инъекционной терапии этанолом // ЦНИИРИ. СПб. Автореферат. – 2002.
3. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. – СПб.: Фолиант, 2002.

4. Даценко Б.М., Сандомирский Б.П., Тамм Т.И., Даценко А.Б., Мурадов Т.Р. Локальная криодеструкция печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т.3. – №3. – С.269.
5. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Рамтрабанант С. Радиочастотная абляция в онкологии // *Практическая онкология* – 2007. – Т.8. – №4. – С.219-226.
6. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И., Шолохов В.Н., Косырев В.Ю. Радиочастотная абляция опухолей печени // *Практическая медицина*. – 2007. – С.48.
7. Коновалов А.В. Многоэлектродный зонд для радиочастотной деструкции опухоли // *ГУ МИФИ. Дипломный проект*. – 2005.
8. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака. Ценность факторов прогноза и их классификация // *Анн. Хир. Гепатол.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С.110-118.
9. Сагайдак И.В. Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастазами рака толстой кишки в печень // *Автореферат дис...д-ра мед. наук*. – М., – 2003.
10. Самойлов В.А., Салюков Ю.Л., Гладенко А.А., Седельников О.В., Шутков В.Ю. Опыт использования криодеструкции в лечении метастатического рака печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – Т.3. – №3. – С.326.
11. Симонов Н.Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов. Циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции // *Практическая онкология*. – 2002. – Т.3 – №2. – С.130-136.
12. Шапошников А.В., Бордюков Ю.Н., Непомнящая Е.М., Перфилов А.А. Локальная терапия нерезектабельных опухолей печени // *Анн. Хир. Гепатол.* – 2004. – Т. 9, № 1. – С.89-94.
13. Adam R., Akpınar E., Jobann M. et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumor // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol.225. – P.39-50.
14. Adam R. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol.240. – P.644-657.
15. Bilchik A.J., Rose D.M., Alegra D.P. et al. Radiofrequency ablation: minimally invasive technique with multiple applications // *Cancer J. Sci. Am.* – 1999. – Vol.5 – P.356-361.
16. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results // *Eur. Radiol.* – 2001. – Vol. 11. – P.914-921.
17. Bleicher R.J., Allegra D.P., Nora D.T., Fosbag L.J., Blichik A.J. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: Lesson learned // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol.10. – P.52-58.
18. Curley S.A., Izzo F., Delrio P. et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol.230. – P.1-8.
19. David L. Morris Ablative Therapy for Liver Cancer: Which? // *Ann. Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 12. – P.205-206
20. Dromain C., de Baere T., Elias D. et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radiofrequency-ablation: CT and MR imaging follow-up // *Radiology*. – 2002. – Vol.223. – P.255-262.
21. Eddy D.M. Screening for colorectal cancer // *Ann. Intern. Med.* – 1990. – Vol.113. – P.373-384.
22. Elgindy N., Lindholm H., Guvén P. High-dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: Patient acceptance and complications // *Acta Radiologica*. – 2000. – Vol. 41, № 5. – P. 458-46.
23. Elgindy N., Lindholm H., Guvén P. High-dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: Patient acceptance and complications // *Acta Radiologica*. – 2000. – Vol. 41, № 5. – P. 458-463.
24. Gillams A.R. The use of radiofrequency in cancer // *Brit. J. of Cancer*. – 2005. – Vol.92. – P.1825-1829.
25. Giorgio A., Tarantino L., Mariniello N. et al. Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large an/or multiple liver metastasis // *Radiol Med [Torino]*. – 1998. – Vol. 96, №3. – P.238-242.
26. Kotob K., Sakai H., Sakamoto S. et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89. – P. 194-198.
27. Lee M.E., Gurley S.A., Tanabe K.K. Radiofrequency ablation in cancer // *Springer Verlag NY, inc* – 2004. – P.307.
28. Lencioni R., Caramella D., Sanguinetti F. et al. Portal vein thrombosis after percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: Value of color Doppler sonography in distinguishing chemical and tumor thrombi // *AJR*. – 1995. – Vol. 164. – P.1125-1130.
29. Liu L.X., zhang W.H., Jiang H.C. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer // *World J. Gastroenterol* – 2003. – Vol.9. – P.193-200.
30. Livraghi T. et al. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma // *Cancer* – 1998. – Vol.83. – P.48-57.
31. Lounsbery W. The early histologic changes following electrocoagulation // *J. Urol.* – 1961. – 86. – P.321-329.
32. Mala T. et al. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control // *Scand. J. Gastroenter.* – 2004. – Vol.39. – P.571-578.
33. Memon M.A., Beckinham I.G. Surgical resection of colorectal liver metastases // *Colorectal Dis.* – 2001. – Vol.3. – P.361-373.
34. Muller S. et al. Complication of radiofrequency coagulation of liver tumors // *Brit. J. of Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P.1206-1222.

35. *Ravicumar T.S. et al.* A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors // Arch. Surg. – 1991. – Vol.126. – P.520-524.
36. *Seifert J.K., Junginger T., Morris D.L.* A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy // J.R. Coll. Surg. Edinb. – 1998. – Vol.43. – P.141-154.
37. *Siperstein A.E., Berber E.* Cryoablation, Percutaneous Alcohol Injection, and Radiofrequency Ablation for Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases // World. J. Surg. – 2001. – Vol. 25. – P. 693-696.
38. *Steel G., Ravicumar T.* Resection of hepatic metastases for colorectal cancer // Ann. Surg. – 1989. – Vol.210. – P.127-138.
39. *Van Sonnenberg E., McMullen W., Solbiati L.* Tumor ablation // Springer Science + Bisnes Media, Inc. – 2005. –P.543.
40. *Van Sonnenberg E., McMullen W., Solbiati L.* Tumor ablation // Springer Science + Bisnes Media, Inc. – 2005. –P.543.
41. *Weaver M.L., Atkinson D., Zemel R.* Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases // Cancer. – 1995. – Vol.76. – P.210-214.
42. *Weirsiga W.G.* Lesion progression with time and the effect of vascularocclusion following radiofrequency ablation of the liver // Brit. J. of Surg. – 2003. – Vol.90. – P.306-312.
43. *Wissinowski T.T., Hansler J., Neureiter D. et al.* Activation of tumor-specific T-limfocytes by radiofrequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits // Cancer Res. – 2003. – Vol.63. – P.6496-6500.
44. *Yeh K.A. et al.* Cryosurgical ablation of hepatic metastases from colorectal carcinomas // Ann. Surg. – 1997. – Vol.63. – P.63-68.