



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан**

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата

Страница

*№-172 от 30 августа
2016 года*

1 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

На основании заявки АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» (далее – Заявитель) № 180 от 2 февраля 2016 г., настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Радиочастотная абляция опухолей печени» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Радиочастотная абляция опухолей печени», предложенный Заявителем для применения на территории РК.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – бстр.
- 2) рецензия, ЛЭК – 3 стр.

Методы экспертизы: анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

Содержательная часть:

Опухоли печени – это образования, которые могут быть доброкачественными и злокачественными. Опухоли печени делятся на несколько категорий:

- Первичные доброкачественные новообразования;
- Первичные раковые образования в печени;
- Вторичные раковые опухоли в печени, которые сопровождаются появлением метастазов.

В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени занимает 6 место, а в реестре онкологических смертей – находится на 3 месте. Первичный рак печени – смертельное заболевание, соотношение заболевших к умершим 0,95. 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает пятое место по частоте среди мужчин и восьмое – среди женщин. Ежегодно в мире регистрируется от 0,5 до 1 млн новых случаев [1,2].

Намного чаще в печени обнаруживают вторичный (метастатический) рак. Таких случаев выявляют в 20–30 раз больше, чем случаев первичного рака.

Метастазы в печень встречаются у 50% онкологических больных (колоректального рака 61-66%, карциноида 6-11%, рака желудка 6-9%, рака



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

2 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

молочной железы 4-8%, другие 16%). Без лечения и отсутствия вмешательства выживаемость в данных случаях варьируется от 2-10 месяцев. При колоректальном раке 25-30% больных умирают именно от метастазов в печень [3].

Заболеваемость раком печени в Казахстане находится на 5-6 месте. [4].

Существуют различные методы лечения рака печени, выбор которых зависит от множества факторов, таких как состояние печени, количество, локализация и размеры опухолей, а также степень их распространения. Кроме того, важными факторами являются возраст больного, общее состояние здоровья, возможные побочные эффекты и другие. Обычно наиболее важным фактором считается стадия распространения опухоли, которая определяется ее размером, состоянием печени и степенью распространения опухолевого процесса.

Существующие методы лечения рака печени можно разделить на хирургические и нехирургические методы. В настоящее время хирургическое лечение включает как резекцию печени, так и ортотопическую трансплантацию печени

Некоторые виды рака печени не представляется возможным удалить хирургическим путем, даже если они локализованы и не распространились на лимфоузлы и другие органы и ткани. В таких случаях хирургическая операция невозможна из-за цирроза печени, нарушений функции печени, а также из-за факторов, связанных с локализацией опухоли в печени и других причин, связанных с состоянием здоровья. Таким больным могут быть рекомендованы другие нехирургические методы лечения, которые позволяют контролировать распространение опухоли и продлевать жизнь больного [6].

К таким методам относятся следующие: химиоэмболизация, чрезкожное введение спирта, радиочастотная абляция, криотерапия, HI-FU-терапия, химиотерапия/ артериальная инфузия печени радиоэмболизация с иттрием-90.

В настоящее время в Республике Казахстан для лечения рака печени применяются различные методы, такие как 1) Частичная резекция печени 2) Открытая абляция поражения печени или ткани 3) Другие методы деструкции пораженного участка печени 4) Лобэктомия печени 5) Полное удаление печени и 6) Трансплантация печени 7) Эндоваскулярная химиоэмболизация опухолей



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан**

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата
**№-172 от 30 августа
2016 года**

Страница

3 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

печени, поджелудочной железы, матки 8) Расширенная комбинированная гемигепатэктомия при новообразованиях печени 9) Внутриаартериальная химиоэмболизация печени (ТАСЕ).

Заявителем предлагается к рассмотрению радиочастотная абляция - метод локального воздействия, позволяющий производить разрушение опухоли под воздействием переменного электрического тока. Создаваемые генератором в диапазоне частот от 100 до 500 КГц колебания ионов приводят к постепенному нагреву и разрушению ткани, не вызывая при этом стимуляции нервно-мышечного аппарата.

Радиочастотная абляция может применяться в нескольких формах:

1. Транскутанная радиочастотная абляция – когда тонкий зонд-электрод вводится через кожу в опухоль. Этот способ наиболее распространен.

2. Лапароскопическая радиочастотная абляция – когда электрод вводится лапароскопически, через небольшой разрез. Этот тип применяется при опухолях в брюшной полости.

3. Радиочастотная абляция может проводиться во время операции в качестве дополнительного метода иссечения.

Заявителем был заявлен транскутанный (чрескожный) и лапароскопический метод.

Процедуру радиочастотной и микроволновой абляции выполняют в стерильных условиях под наркозом или контролируемой внутривенной седацией, так как нагрев паренхимы, прилежащей к капсуле печени, сопровождается интенсивными болями. При лапаротомном доступе контроль за введением электрода в ткань опухоли осуществляют с помощью интраоперационного УЗИ, позволяющего также обнаружить опухолевые узлы небольшого размера. Лапароскопический доступ часто применяется при поверхностном расположении узла в печени и затрудненной чрескожной ультразвуковой визуализации, а также в случаях прилегания опухоли к полым органам (желудку, двенадцатиперстной кишке, желчному пузырю). При транскутанном доступе электроды позиционируются в опухоли под контролем УЗИ или в режиме реального времени под контролем компьютерного или магнитно-резонансного томографа. Время и мощность воздействия зависят от типа используемого оборудования и размеров опухоли. Образующаяся при РЧА зона коагуляционного некроза должна



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

4 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

перекрывать размеры опухоли на 1 см. При абляции опухоли большого диаметра выполняются последовательные воздействия из разных точек с использованием определенных математических алгоритмов: т.н. методика «перекрывающихся сфер». Образующиеся в результате абляции эхо-негативные зоны могут мешать визуализации процедуры, поэтому воздействие начинают с дальнего полюса опухоли, постепенно перемещая электрод к ближайшему полюсу. Допустимо также предварительное введение в опухоль нескольких электродов из разных точек, с последующим переключением генератора на неиспользованные электроды. Процедуру РЧА заканчивают коагуляцией пункционного канала, постепенно извлекая электрод в активном режиме, что в определенной степени препятствует имплантационному метастазированию и кровотечению из паренхимы печени.

Основными показаниями для проведения РЧА опухолей печени являются (по Солбиати):

1. Предшествующее радикальное хирургическое лечение первичной опухоли.
2. Отсутствие внепеченочных проявлений заболевания (при колоректальных метастазах).
3. Наличие в печени 5 и менее опухолевых узлов (при метастазах нейроэндокринного рака допускается большее количество узлов).
4. Диаметр узлов не более 4 см каждый (допустимо подвергать воздействию узлы исходно большего диаметра, но регрессировавшие в объеме под воздействием химиотерапии и других методов лечения).
5. Остаточная опухоль после ранее проведенной РЧА либо другого метода лечения.
6. Местный рецидив после ранее проведенной РЧА, резекции печени либо другого метода лечения.
7. Метахронные метастазы после ранее проведенной РЧА, резекции печени либо другого метода лечения.
8. Опухоли, визуализируемые при УЗКТ, РКТ.
9. Возможность безопасного доступа к опухоли (расположение узлов не ближе 1 см от воротной либо печеночных вен, долевых желчных протоков).

Противопоказания для проведения радиочастотной абляции опухолей печени:



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

5 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

1. Наличие у пациента искусственного водителя ритма.
2. Цирроз печени класса «С» (по Чайлду).
3. Некорригируемая коагулопатия.
4. Субкапсулярно расположенные опухоли, прилежащие к желчному пузырю, петле кишки, стенке желудка [7].

Заявителем были представлены две рецензии профильных специалистов, в которых отмечаются преимущества заявляемого метода. Внутренняя рецензия была написана профессором, главным научным консультантом АО «ННЦОТ», внешняя – профессором, заведующим отделом сложной соматике и хирургии филиала «РДЦ» КФ «УМС». Также была приложена выписка локальной комиссии по этике о соответствии представленного метода нормативам биомедицинской этики и положениям этической комиссии.

Заявитель является одним из профильных институтом онкологической службы в Республике (Лицензии на осуществление деятельности к заявке не приложены).

Поиск данных проводился в базе данных PubMed, CRD, Cochrane др., используя следующие термины и их комбинации: «Radiofrequency ablation», «liver ablation», «radiofrequency ablation liver metastases», «hepatocellular carcinoma», «liver cancer treatment», «liver cancer surgery», «liver ablation techniques», «radiofrequency ablation versus resection/partial hepatectomy», «Cost-benefit analysis», «Cost-benefit analysis», «Cost-utility analysis», «Cost-effectiveness», «QALY» etc.

Конфликт интересов отсутствует.

Клиническая эффективность и безопасность

За последние 25 лет было разработано и изучалось в клинической практике несколько методов химической и термической деструкции опухолей [8].

Для лечения ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 5 РКИ сравнивали радиочастотную абляцию (РЧА) и чрескожная инъекцию этанола (ЧИЭ), вызывающую коагуляционный некроз опухоли в результате клеточной дегидратации, денатурации белков и химической окклюзии малых сосудов, питающих опухоль. Все они показали, что у РЧА более сильный противораковый эффект, чем у ЧИЭ (частота местных рецидивов за 2 года 2–18 против 11–45 %) [9-13]. Оценка влияния РЧА на выживаемость более противоречива. Более



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

6 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

высокая выживаемость после РЧА по сравнению с ЧИЭ выявлена в японском исследовании с участием 232 пациентов [10], однако в 2 европейских исследованиях различий в выживаемости не обнаружено [12,13]. Два дополнительных РКИ, проведенных теми же авторами, показали преимущество выживаемости после РЧА перед инъекциями этанола и уксусной кислоты в подгруппе пациентов с опухолями диаметром более 2 см [9,11]. У пациентов с ранней стадией ГЦК долгосрочная выживаемость после чрескожной абляции зависит от множества различных вмешательств, учитывая высокий процент пациентов с внутripеченочными рецидивами ГЦК в течение 5 лет и проведением дополнительного лечения. Тем не менее 3 независимых метаанализа, включавших все РКИ, подтвердили, что при опухолях более 2 см РЧА обеспечивает более высокую выживаемость, чем ЧИЭ [14-16]. Основным недостатком РЧА — высокая частота больших осложнений (4 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,8–6,4 %) по сравнению с ЧИЭ (2,7 %; 95% ДИ 0,4–5,1 %) [15,16].

Duan C1 et all в систематическом обзоре, опубликованном в 2013 году, сравнили результаты применения РЧА и резекции печени при гепатоцеллюлярной карциноме согласно миланским критериям отбора пациентов. Результаты показали, что 3,5-летняя общая выживаемость и выживаемость без заболевания после 1 года, 3 и 5 лет были значительно ниже после применения РЧА в сравнении с резекцией печени. Однако осложнений после вмешательства было меньше, а продолжительность пребывания в стационаре была значительно короче после РЧА. Кроме того, не было никаких существенных различий в 1-летнем периоде выживаемости между двумя методами. Полученные результаты показывают, что разница в краткосрочной эффективности между РЧА и резекцией печени при лечении ГЦК небольших размеров не отличается. [17].

В мета-анализе, проведенном Han K1 et all (Сеул, Южная Корея), исследовали клиническую эффективность и безопасность РЧА в лечении внутripеченочной холангиокарциномы. В работу были включены данные, свидетельствующие о выживаемости, локальном прогрессировании опухоли и осложнениях. Результаты выживаемости за 1 год, 3 год, и 5-лет составили 82% (95% доверительный интервал [ДИ], 72% -90%), 47% (95% ДИ, 28% -65%), и 24% (95% ДИ 11% -40%) соответственно. Один или 2 серьезных осложнений произошли в 4 исследованиях, и 1 пациент умер от абсцесса печени и



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

7 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

последующего сепсиса несмотря на лечение. РЧА абляция является местно-регионарным вариантом лечения, который увеличивает выживаемость у пациентов с внутривенной холангиокарциномой, которые не могут быть подвергнуты традиционной хирургии [18].

Систематический обзор опубликованный в 2015 году был проведен ирландскими авторами, целью которого было определить эффективность радиочастотной абляции (РЧА) для лечения метастазов нейроэндокринных опухолей в печени. Обзор был проведен согласно руководству предпочтительных сообщений о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов. Из 44 % пациентов с наличием симптомов у 92% отмечалось их облегчение, которые подверглись РЧА (чистая РЧА и в комбинации с хирургией). Средняя продолжительность облегчения симптомов достигла 14-27 месяцев [19].

В ретроспективном исследовании авторами южнокорейского медицинского центра были отражены 10-летние результаты применения транскутанной радиочастотной абляции РЧА в лечении гепатоцеллюлярной карциномы у 1305 пациентов. Были оценены результаты выживаемости и рецидива. Рецидив возник у 795 пациентов, которые в дальнейшем подверглись другим терапевтическим методам, общие показатели выживаемости составили 59,7% (5 лет) и 32,3% (10 лет). Наличие отрицательных случаев показателей выживаемости связано с пожилым возрастом, классификацией недостаточности функции печени (класс по Чайлд-Пью), отсутствие противовирусной терапии в течение периода наблюдения, а также наличие внепеченочных рецидива. Результаты десятилетней выживаемости после лечения чрескожной радиочастотной абляцией в качестве первой линии терапии гепатоцеллюлярной карциномы были превосходны, несмотря на наличие рецидивов опухоли [20].

В своей работе авторы Shaunagh McDermott и Debra A. Gervais описали применение РЧА при лечении первичных и вторичных опухолей печени. В выводах авторы указывают РЧА показало свою эффективность при контроле распространения опухоли у пациентов с небольшими размерами опухоли и ГЦК и метастазов. РЧА является предпочтительным вариантом лечения у больных с ранней стадией ГЦК в случае когда резекция или трансплантация невозможна. Также РЧА является эффективным вариантом лечения у больных с небольшой распространенностью печеночных метастаз. Для опухолей больших размеров



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

8 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

РЧА не показала свою эффективность, в данных случаях рекомендована применение таких альтернатив как трансартериальная химиоэмболизация или системная терапия [21].

Английские авторы Thomasset SC1 et all в своем систематическом обзоре «Ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review of clinical efficacy and prognostic factors» оценили безопасность и эффективность аблятивных методик для лечения рецидивирующей гепатоцеллюлярной карциномы. Выводы: Сравнительные показатели выживаемости ранее опубликованных систематических обзоров предполагают, что резекция печени является наиболее эффективным средством для лечения рецидивирующей ГЦК. Тем не менее, абляция является безопасным и эффективным вариантом для большинства пациентов с рецидивирующим заболеванием, у которых есть противопоказания для хирургического вмешательства [22].

Alessandro Cucchetti et all в систематическом обзоре (2013г.) сравнили хирургическую резекцию печени с РЧА для лечения гепатоцеллюлярной карциномы. В обзор вошли различные сравнительные исследования и три РКИ.

По результатам исследований авторы пришли к выводу РЧА является предпочтительным методом лечения для лечения опухолей размером менее 2 см, тогда как для опухолей большего размера требуется проведения дополнительных исследований [23].

Экономическая эффективность

Авторы (университета Болонья) сравнили клинико-экономическую эффективность хирургической резекции печени с РЧА при ранних стадиях гепатоцеллюлярной карциномы. На первом этапе исследования был проведен мета-анализ литературы: 3996 пациентов подверглись хирургической резекции, 4424 – РЧА при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) ранней стадии. Далее была создана Маркова Модель, выполнен чувствительный анализ Монте-Карло для оценки результатов.

В 10 летней перспективе при ранней стадии ГЦК (одного узелка <2 см) у больных с легким нарушением функции печени (Child-Pugh class A), результаты РЧА показывают сравнительные показатели ожидаемой продолжительности жизни и качества жизни при меньших затратах в сравнении хирургической резекции, что свидетельствует о том, что РЧА была наиболее экономически -



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

*Страница
9 из 11*

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

эффективной терапевтической стратегией. Для одиночных опухолей ГЦК размером 3-5 см, хирургическая резекция была более экономически эффективным, чем РЧА по показателям ожидаемой продолжительности жизни и при готовности платить выше € 4200. При наличии двух или трех опухолей размеров меньше ≤ 3 см, результаты продолжительности жизни и качества жизни были очень похожи между этими двумя видами лечения, но эффективность по части затрат была снова в пользу РЧА [24].

В исследовательской работе о затратах пациентов (Канада), связанных с гепатоцеллюлярной карциномой авторы сравнивали расходы разных методов лечения, включая РЧА. К однозначным выводам авторы не пришли, отметили лишь что РЧА было менее затратным на ранней стадии лечения (30 дней) [25].

Zhou Z1 et all в своей работе сравнили резекцию печени с РЧА при лечении ранней стадии ГЦК. При сопоставимых краткосрочных и долгосрочных результатах общей выживаемости и рецидивов опухоли, а также принимая во внимание более короткий период продолжительности операции, меньшей потери крови и более короткой госпитализации, РЧА следует рассматривать в качестве первого выбора для лечения очень ранней ГЦК, так РЧА показала свою клинико-экономическую эффективность [26].

Выводы.

В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени занимает 6 место, а в реестре онкологических смертей – находится на 3 месте. Первичный рак печени – смертельное заболевание, соотношение заболевших к умершим 0,95. 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Намного чаще в печени обнаруживают вторичный (метастатический) рак. Таких случаев выявляют в 20–30 раз больше, чем случаев первичного рака. Метастазы в печень встречаются у 50% онкологических больных (колоректального рака 61-66%, карциноида 6-11%, рака желудка 6-9%, рака молочной железы 4-8%, другие 16%).

Радиочастотная абляция - метод локального воздействия, позволяющий производить разрушение опухоли под воздействием переменного электрического тока. Создаваемые генератором в диапазоне частот от 100 до 500 КГц колебания ионов приводят к постепенному нагреву и разрушению ткани, не вызывая при этом стимуляции нервно-мышечного аппарата.



*РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан*

Центр стандартизации здравоохранения

*Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов*

*Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года*

Страница

10 из 11

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

Проведенный обзор обнаруженных исследований позволил сделать следующие выводы:

1. Этот метод является привлекательным методом для пациентов, которых нельзя подвергать стандартным хирургическим методам лечения в случае, когда резекция или трансплантация невозможна.

2. РЧА является предпочтительным вариантом лечения у больных с ранней стадией ГЦК (для лечения опухолей размером менее 2 см) и метастазов (паллиативное лечение).

3. РЧА отличается хорошими результатами послеоперационных исходов, а также меньшим количеством осложнений без увеличения показателей общей смертности.

4. Является клинико-экономически эффективным методом лечения опухолей малого размера (менее 2 см).

Преимущества метода:

– Позволяет контролировать распространение опухоли у пациентов с небольшими размерами опухоли и ГЦК и метастазов.

– короткий период госпитализации;

– мининвазивный метод: минимальная болезненность, отсутствие травмы доступа и возможность избежать развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством;

– сокращение сроков послеоперационной реабилитации;

Недостатки метода:

- Подходит лишь для опухолей малого размера (менее 2 см);

Заключение:

Радиочастотная абляция является эффективным и безопасным методом лечения опухолей печени малых размеров (менее 2 см).

Рекомендуется к рассмотрению на заседании объединенной комиссии по качеству Министерства здравоохранения и социального развития РК как метод лечения опухолей печени малых размеров не соответствующих критериям для традиционного хирургического вмешательства с целью улучшения качества жизни и увеличения показателей продолжительности жизни онкологических больных.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан**

Центр стандартизации здравоохранения

**Отдел оценки медицинских технологий и клинических
протоколов**

Номер экспертизы и дата
№-172 от 30 августа
2016 года

Страница

11 из 11

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

1. Ярошенко Е.Б., Бурневич Э.З., Мойсюк Я.Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Практическая онкология, 2008; 9-4: 189-193.
2. Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак печени - современное состояние проблемы. Практическая онкология
3. Таразов П.Г. Практическая онкология Т. 9, № 4- 2008. С 209-21
4. <http://dzm.kz/articles/4145>
5. Little S.A., Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management // Semin. Oncol. – 2001. – Vol.28. – P.474486
6. www.zdrav.kz/node/2727
7. Van Sonnenberg E., McMullen W., Solbiati L. Tumor ablation // Springer Science + Business Media, Inc. – 2005. – 543 p.
8. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2010;52:762–773
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009687>
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012942>
11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578509>
12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759473>
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569991>
14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065676>
15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149473>
16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432967>
17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941614>
18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899049>
19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840836>
20. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812007519>
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700792/>
22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25634340>
23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710412/>
24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603669>
25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300063>
26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150522>

**Эксперт по оценке
медицинских технологий**

Главный специалист ОМТ и КП

Начальник отдела ОМТ и КП

И.о. руководителя ЦСЗ

Гизатуллина А.М.

Сасыкова А.А.

Ташпагамбетова Н.А.

Нургалиева Ж.Т.