





intensity focused ultrasound (HIFU) for distant local tumor destruction are presented in a comparative format. A classification of local ablation techniques based on degree of invasiveness (factor of local tumor destruction) is proposed. The authors present through analysis of published data, describing benefits and disadvantages of all local ablation techniques, indications and contraindications, associated complications and long-term clinical outcomes.

*Key words:* liver, metastases, minimally invasive technologies, chemoembolization, cryodestruction, cryoablation, ultrasound ablation, high-intensity focused ultrasound (HIFU).

### Введение

**Ц**ель исследования: изучить возможности неинвазивной локальной деструкции вторичных опухолей печени с помощью фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) и выработать оптимальные параметры достижения локального эффекта.

Клиницистам хорошо известно, что печень является наиболее частой «мишенью» для гематогенного метастазирования злокачественных опухолей, а частота её поражения занимает второе место после лимфатических узлов. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от локализации первичной опухоли, обнаруживают метастазы в печени. Только у 5-20% больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени удастся выполнить радикальное оперативное вмешательство [1,2,3]. Метастазы в печень колоректального рака (КРР) занимают основную позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности [4]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн. новых случаев заболевания КРР [5]. При этом, первичную опухоль толстой кишки в 20-50% диагностируют уже при наличии метастазов в печени.

В последние годы ведущие специалисты придают важное значение применению комбинированного способа лечения – сочетанию хирургического вмешательства, лекарственного воздействия (химиотерапии) и инвазивных методов локальной деструкции опухолевой ткани [3,6,7,8].

При этом идет поиск новых методов локального воздействия на опухоли печени. В сложившихся условиях трудно переоценить значение методов локальной деструкции (абляции), позволяющих добиться некроза опухоли, не прибегая к резекции печени. Наряду с традиционными методами лечения, включающими оперативное вмешательство, лучевую и химиотерапию, в последнее время все чаще применяют миниинвазивные методики (суперселективную внутриартериальную химиоэмболизацию артерий, питающих опухоль, крио-, лазерную и радиочастотную абляцию) [5,9], а также появившуюся в последние годы неинвазивную технологию, основанную на применении высокоинтенсивного фокусированного ультразвука - High Intensive Focused Ultrasound (HIFU) для дистанционного локального направленного разрушения опухолей [10,11,12,13], которую успешно применяют последние 10 лет в Китае, Южной Корее, Японии и только 5 лет - в России, Италии, Испании, Германии и некоторых других странах.

Несмотря на накопленный опыт применения неинвазивного дистанционного способа деструкции опухолевой ткани - ультразвуковой абляции - в лечении опухолей печени, поджелудочной железы, молочных желез, забрю-

шинной клетчатки и др. многие вопросы ещё остаются открытыми. Требуется дальнейшее уточнение показаний и противопоказаний к применению технологии HIFU, остаются недостаточно решенными вопросы технических и временных параметров воздействия на образования печени, следует определить способы оценки полноты коагуляции опухоли во время операции, необходим расчет объема периопухолевого включения здоровых тканей в зависимости от исходного размера опухоли и дальнейший поиск корреляции между данными инструментальных методов исследований и морфологическими изменениями, происходящими в опухолевых очагах в разные периоды времени после абляции. В то же время показано дальнейшее проведение комплексных сравнительных исследований, которые позволят объективно оценить эффективность технологии в лечении пациентов с опухолевым поражением печени, а также определить место HIFU-абляции в алгоритме лечения этой тяжелой категории пациентов.

### Материалы и методы

Изучены непосредственные результаты применения ультразвуковой абляции у 94 пациентов для лечения метастатического поражения печени с 2009г. по 2013г. В исследование вошло 58 женщин (61,7%) и 36 мужчин (38,3%). Средний возраст пациента составил  $61 \pm 9$  лет.

По локализации первичной опухоли преобладали пациенты с колоректальным раком (ободочная кишка - 45,7% и прямая кишка - 22,3%), реже – раком желудка, молочной железы, яичника, поджелудочной железы и в единичных случаях - раком двенадцатиперстной кишки, подвздошной кишки, желчного пузыря, общего желчного протока, пищевода, нерва, глаза, мягких тканей.

По характеристикам метастатического процесса, преобладали больные с синхронными метастазами (63,8%).

Наиболее часто ультразвуковую абляцию выполняли пациентам с III (21,3%) и IV (70,2%) стадией онкологического процесса, пациентам с мультифокальным биллобарным поражением печени. Самой частой гистологической формой вторичной опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки (90,3%) с превалированием умеренно дифференцированных форм (49,5%) и только в 9,7% встречались другие гистологические формы рака.

Всего HIFU-абляции подвергнуты 208 опухолевых очагов. Число вторичных опухолей печени, подвергшихся воздействию УЗ-абляции у одного пациента, варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0, среднее 2,57). Средний максимальный размер опухоли составил  $39 \pm 24$  мм (5-110мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем  $1,52 \pm 0,68$ ) (табл.1).



Таблица 1

**Характеристика вторичных опухолей, подвергшихся ультразвуковой абляции**

Характеристики	Параметры
Общее число метастазов	208
Среднее на пациента ± SD	2,57±1,82
Мин. – макс.	1-8
Размер очагов (мм)	
Среднее на пациента ± SD	35±21
Мин. – макс.	5-110
Общее число этапов HIFU	143
Среднее на пациента ± SD	1,52±0,68
Мин. – макс.	1-4

Для проведения HIFU-абляции у пациентов с метастатическим поражением печени использовали систему экстракорпорального лечения JC Focused Ultrasound

Therapeutic System, разработанную и производимую в Китае.

**Результаты**

С целью изучения и подробного описания изменений УЗ-признаков, происходящих в опухолевых очагах в ходе операции, все вторичные образования были разделены на 3 вида по основному ультразвуковому признаку – эхогенности (гипоэхогенные 63%, гиперэхогенные 28%, изоэхогенные 9%). В результате исследования впервые установлено, что все три вида метастатических очагов печени по УЗ-признакам претерпевают различные изменения ультразвуковой картины в процессе локальной деструкции.

В зависимости от размеров очагов, все метастазы были разделены на три группы: первая – опухоли диаметром от 1 до 3 см (включительно), вторая – от 3 до 5 см (включительно), третья - более 5 см (табл. 2).

Таблица 2

**Технические параметры выполнения УЗ-абляции в зависимости от размеров метастатического очага (М±δ)**

Параметры операции	Размеры метастазов		
	от 1 до 3 см (включительно)	от 3 до 5 см (включительно)	более 5 см
Число срезов	4±2	8±2	10±8
Общее время операции (мин.) *	324±108	360±138	444±174
Общее время инсонации (секунд) **	1809±360	3132±510	5084±865
Общее количество энергии (КДж)	535±90	955±70	1627±84
Акустическая мощность (Вт)	296±66	305±47	320±45

\* p 1-3= 0,009. \*\* p 1-2=0,001, p 1-3= 0,001, p 2-3=0,001

Таким образом, в результате проведенного анализа впервые установлено, что оптимальными для выполнения локальной ультразвуковой деструкции оказались вторичные образования первых двух групп (диаметром от 1 до 3 см и от 3 до 5 см), что подтверждалось разработанными техническими параметрами, их сопоставлением с интраоперационными изменениями УЗ-признаков процесса деструкции и проведением сравнительного анализа этих параметров в группах в зависимости от размера опухоли (p<0,05).

Также установлено, что одним из основных факторов, влияющим на качество интраоперационного УЗ-контроля, динамику интраоперационных биохимических показателей, определяющих послеоперационное состояние пациентов, является общее время операции. В ходе изучения интраоперационной динамики биохимических показателей (рис. 1), было установлено, что оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления выраженных изменений биохимических показателей, составляет 360±12 мин.

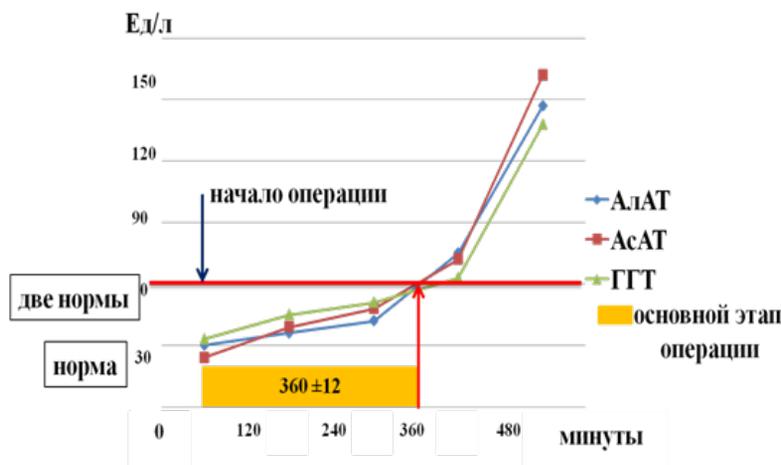


Рис. 1. График изменений биохимических показателей крови во время операции УЗ-абляции.



За это время, возможно выполнить УЗ-абляцию опухолевой ткани средним объемом  $120 \pm 3 \text{ см}^3$ , что позволяет определить число необходимых этапов операции при большем объеме опухоли либо множественном поражении печени, а также последовательность их деструкции. При дальнейшем изучении и совершенствовании технологии, по нашему мнению, это время может быть сокращено.

Установлено, что факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, могут быть разделены на четыре основные группы: 1 – зависящие от локализации вторичных опухолей (71% наблюдений) – подкапсульные (прилежащие к петле кишки, ребру), поддиафрагмальные, паравезикальные; 2 – обусловленные термическим воздействием ультразвуковых волн (84% наблюдений) – отек подкожной клетчатки, утолщение капсулы печени, перифокальный отек паренхимы с подкапсульным скоплением жидкости; 3 – связанные с исходной экоструктурой опухоли (9% наблюдений); 4 – обусловленные развитием осложнений основного заболевания (6,4% наблюдений) – желчная гипертензия, механическая желтуха, холангит.

В результате исследования были определены способы устранения влияния этих факторов: при поддиафрагмальном расположении опухоли – наложение искусственного гидроторакса, при подкапсульном её расположении и прилегании к желчному пузырю – отступ от капсулы и желчного пузыря не менее 1 см; использование латексного шарика для отведения полого органа, затрудняющего доступ; введения коротких периодов охлаждения при выраженной подкожно-жировой клетчатке и её интраоперационном отёке; для улучшения УЗ-признаков и дальнейшего интраоперационного контроля при изоэхогенных метастазах – предварительная маркировка их спиртом; для снижения желчной гипертензии и устранения механической желтухи – предварительное проведение миниинвазивных декомпрессионных вмешательств (антеградных, ретроградных).

Следует подчеркнуть, что для устранения факторов, препятствующих выполнению УЗ-абляции и улучшения интраоперационной ультразвуковой картины при гипо- и изоэхогенных метастазах, был впервые разработан и внедрен комплекс мероприятий, позволяющий повысить эффективность абляции опухолей при наличии затрудняющих причин и снизить риск вероятных осложнений.

Для повышения эффективности УЗ-абляции и объективизации хода процесса деструкции опухолевой ткани проведено сопоставление результатов комплексного обследования – УЗИ, КТ с контрастированием и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под УЗ-навигацией в раннем послеоперационном периоде у всех больных. Наиболее информативной, в раннем послеоперационном периоде, оказалась КТ с болюсным усилением, которая позволяет выявить отсутствие накопления контрастного вещества в зоне деструкции, а также ТАБ под контролем УЗИ. Для определения изменений происходящих в различных участках зоны деструкции после УЗ-абляции была предложена схема выполнения биопсии и забора материала из 4 зон (центральной, периферической, паранодулярной и на границе паранодулярной зоны и неизмененной печени).

Изменение схемы биопсии послужило основанием для пересмотра плана графического построения операции, поскольку причиной появления в периферических отделах зоны деструкции участков опухоли, не вовлеченных в термическое воздействие, было связано с каплевидной формой распространения энергии в точке фокусировки и появления при «линейном» типе графического построения плана операции этих участков (рис.2 А). Для решения этой проблемы нам потребовалось изменить тип графического построения плана операции с «линейного» на «шахматный», при котором происходит частичное перекрытие вышерасположенного ряда точек инсонаций и вся опухоль более надежно подвергается деструкции (рис.2 Б).

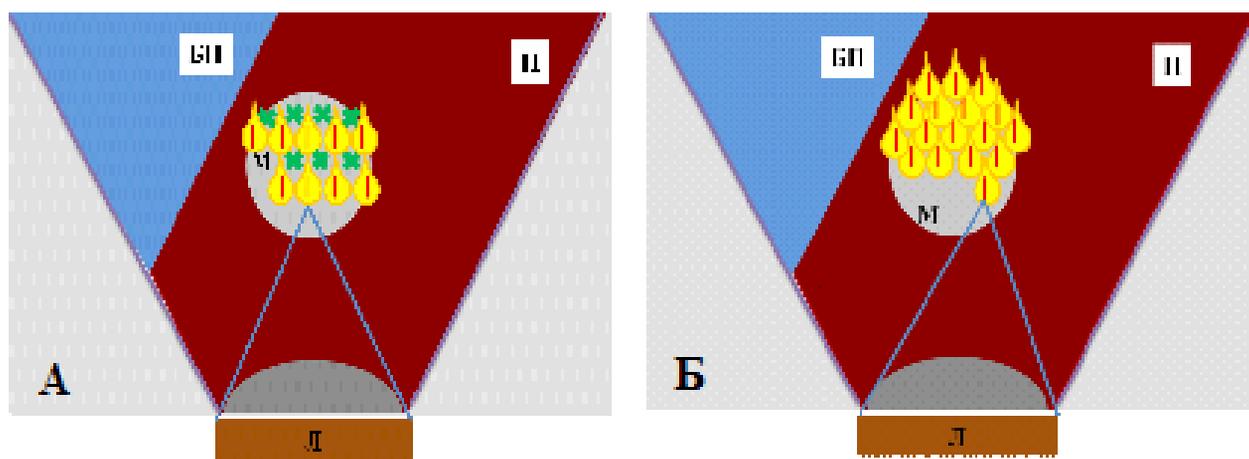


Рис.2. Схема графического построения плана операции УЗ-абляции: П - печень, БП - брюшная полость, М - метастаз, Л - линза, \* - участки опухоли, не вовлеченные в деструкцию. А - «линейный» тип; Б - «шахматный» тип.



Принимая во внимание полученные результаты тонкоигольной биопсии в раннем послеоперационном периоде и нередкое выявление активных опухолевых клеток на расстоянии 0,5-1 см от видимых границ очага, мы предложили способ расчета оптимальной зоны деструкции, позволяющий определить необходимую, величину захвата перинодулярной ткани в зоне деструкции в зависимости от диаметра опухоли:

$$D = d + 0,5d$$

Где: D - общий диаметр необходимой зоны деструкции;

d - наибольший диаметр опухоли

При этом величина захвата перинодулярной ткани от опухоли по одному краю (L) составляет:

$$L = \frac{D - d}{2}$$

Схема расчета зоны деструкции представлена на рис. 3.

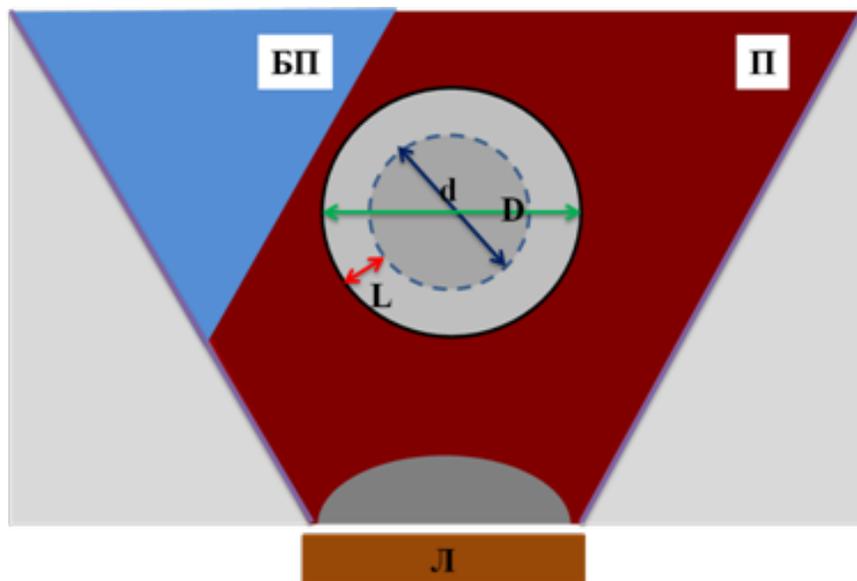


Рис. 3. Схема расчета зоны деструкции: D – общий диаметр необходимой зоны деструкции; d – наибольший диаметр опухоли; L – искомая величина захвата перинодулярной ткани.

Помимо ТАБ в раннем послеоперационном периоде в 3-х наблюдениях у пациентов, которым была выполнена лапаротомия по иным показаниям, оказалось возможным непосредственно изучить макропрепараты опухоли, ра-

нее подвергшиеся УЗ-абляции и подтвердить изменения в очаге деструкции (рис.4). Во всех наблюдениях макро- и микроскопически подтверждена полная деструкция вторичных опухолей печени.

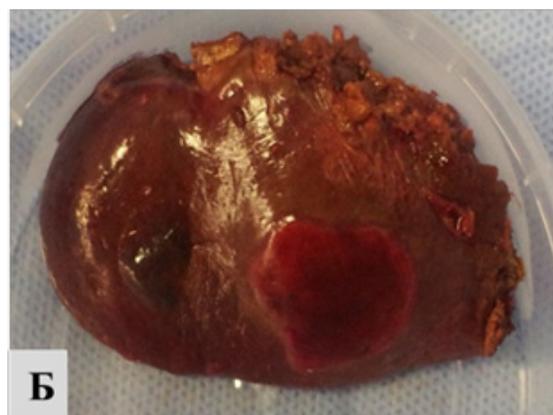


Рис. 4. Макрофото. А – Интраоперационный вид при лапаротомии: печень с очагом деструкции; Б - Макропрепарат резецированной доли печени с опухолью, подвергшейся деструкции.



Общие реакции организма на операцию УЗ-абляции проявлялись развитием болевого синдрома разной степени выраженности, как правило, субфебрильной температурой (72% наблюдений), а также кратковременным проходящим повышением цитолитических ферментов (39% наблюдений). Указанные изменения были кратковременными (1-3 сут.) и в дальнейшем не требовали каких-либо лечебных мероприятий.

В то же время были отмечены местные реакции в виде отека подкожно-жировой клетчатки (87% наблюдений) в зоне фокуса различной степени выраженности, ожог кожи 1-2 ст. (13% наблюдений), жидкостные скопления в над- и подпеченочном пространстве (8,5% наблюдений) и парестезии (68% наблюдений). В целом, они были не выражены, и как правило, проходили самостоятельно в течение ближайших суток. Летальных исходов не было.

## Выводы

Проведенное впервые в России комплексное исследование применения инновационной технологии - неинвазивной дистанционной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) показало её эффективность и безопасность при локальной деструкции вторичных опухолей печени независимо от их морфологической структуры. Операция УЗ-абляции легко переносилась пациентами, не сопровождалась выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Её применение показано в случае невозможности хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Таразов П.Г. Новые технологии интервенционной радиологии в лечении злокачественных опухолей печени (лекция). // Georgian J.Radiol. – 2013. - №4. – P. 98-101.
2. Котельников А.Г, Патютко Ю.И., Лазарев А.Ф., Мамонтов К.Г. и др. Резекция печени с предоперационной регионарной химио и биотерапией по поводу метастазов колоректального рака в печени. / Материалы XII Российского онкологического конгресса. - М., 2008. - С. 188.
3. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г., Поляков А.Н и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. - №15(2). – P. 9-17.
4. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V. Et al. .Reccurence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection for colorectal liver metastases. // Ann. Surg. – 2004. - №239(6). – P. 818-825.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г. // Вестник ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН. - 2011. - Т.22.- №3 (85) (прил.1) – С. 172.
6. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В., В.В. Филатов и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака.// Анналы хирургической гепатологии. – 2010. - №15(3). – С. 48-57.
7. Резолюция XVIII Международного конгресса хирургов - гепатологов стран СНГ от 14-16 сентября 2011г, Москва. Анналы хирургической гепатологии. – 2010. - №16(4): С. 23-24.
8. Свиридова Т.И., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Неинвазивная ультразвуковая абляция опухолей печени // Анналы хирургической гепатологии. - 2014. Т.19, №1.- С.110-119.
9. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Назаренко Н.А. Первичные и вторичные опухоли печени. Клиническая хирургия. Национальное руководство: в 2 т. - т.2.- 2009. –С. 571.
10. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А. Бруслик С.В. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова.- 2008.- Т.3, №2. – С. 77-82.
11. Свиридова Т.И., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Дистанционная локальная деструкция опухолей печени // Вестник Национального медико-хирургического центра им.Н.И. Пирогова. - 2013. - Т.8. - №4. - С. 112-118.
12. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В. и др. Возможности HIFU-технологии в лечении пациентов с опухолями в многопрофильном стационаре. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. - №4(2). – P. 3-8.
13. Li C.X., Xu G.L., Jiang Z.Y., Li J.J. et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. // World J. Gastroenterol. – 2004. №10(15). – P. 2201-4.

ПОСТУПИЛА 12.06.2014