

*На правах рукописи*

Свиридова Татьяна Ивановна

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ  
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ (HIFU) ВТОРИЧНЫХ  
ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

14.01.17- хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА - 2014

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медико-хирургический Центр Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор

**Карпов Олег Эдуардович**

**Официальные оппоненты:**

Заслуженный врач РФ, Лауреат Государственных премий СССР и РФ, Премии Правительства РФ, профессор кафедры хирургии Института профессионального образования ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», доктор медицинских наук,

профессор

**Гальперин Эдуард Израилевич**

руководитель лаборатории хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы ФГБУ «Российский Научный Центр рентгено радиологии» Минздрава РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

**Ахаладзе Гурам Германович**

Ведущая организация: ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится «20» июня 2014 г. в 14.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 208.123.01 при ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им Н.И.Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Матвеев С.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Лечение злокачественных опухолей печени - одна из актуальных проблем современной медицины. В последнее десятилетие во многих странах мира наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком. Смертность от онкологических заболеваний занимает второе место в ряде других причин [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009]. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения была принята резолюция, призывающая все страны к проведению неотложных противораковых мероприятий, разработке глобальной стратегии совершенствования профилактики и терапии онкологических заболеваний [Чиссов В.И. и др., 2010].

Печень является наиболее частой «мишенью» для гематогенного распространения различных злокачественных опухолей, занимая второе место после лимфатических узлов [Комов Д.В., 2002]. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от локализации первичной опухоли, обнаруживают метастазы в печени [Комов Д.В. и др., 2002]. Только у 5-20% больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени удается выполнить радикальное оперативное вмешательство [Гранов А.М. и др., 2013; Патютко Ю.И., 2005; Котельников А.Г. и др., 2008; Kianmanesh R. et al., 2003; Brachet D. et al., 2009]. При этом метастазы колоректального рака (КРР) в печень занимают основную позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности [Аксель Е.М. и др., 1999; Abdalla EK et al., 2004].

Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн. новых случаев заболевания КРР [Давыдов М.И., 2011; De Jong M.C. et al., 2009]. В структуре смертности населения России от злокачественных заболеваний опухоли ободочной и прямой кишки занимают 3-е место, при этом, по мнению ряда авторов, основной причиной летальности является метастатический процесс [Чиссов В.И., 2010; Давыдов М.И., 2011; Циммерман Я.С., 2012].

Первичную опухоль толстой кишки в 20-50% диагностируют уже при наличии метастазов в печени. Кроме того, до 30-55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазов в печени [Скипенко О.Г., 2012; Laweus D. 2001].

Основные методы лечения опухолевого поражения печени объединяют в три группы: хирургическое, системная химиотерапия и миниинвазивные методы локальной деструкции, применяемые отдельно и в различных комбинациях. Ведущим методом радикального лечения метастатического рака печени, позволяющим добиться длительной выживаемости, по мнению ведущих специалистов [Вишневский В.А. и др. 2010; Гальперин Э.И. и др. 2010; Патютко Ю.И. и др., 2012; Ахаладзе Г.Г. 2012], остается резекция органа. Важно также отметить, что после

проведения хирургического лечения риск развития новых метастазов, к сожалению, остается высоким.

Важное значение придают применению комбинированного способа, т.е. хирургического вмешательства, лекарственного воздействия (химиотерапии) [Патютко Ю.И. и др., 2010; Вишневский В.А. и др., 2012; Gleisner A.L. et al. 2008] в сочетании с методами локальной деструкции опухолевой ткани [Резолюция XVIII Международного конгресса хирургов - гепатологов стран СНГ от 14-16 сентября 2011г].

При оперативном лечении метастатических образований медиана общей выживаемости достигает 35-40 месяцев, а показатели пятилетней выживаемости составляют 30-60% [Долгушин Б.И. и др., 2008; Косырев В.Ю., 2011; Лунев С.В., 2011]. Целесообразность обширных резекций печени, как более радикальных, при метастазах КРР не получила подтверждения во многих публикациях, посвященных отдаленным результатам резекции печени [Гальперин Э.И. и др., 1986; Готье С.В., 1998; Вишневский В.А. и др., 2010; Jarnagin W.R. et al., 2002; De Matteo R.P. et al. 2009]. В связи с этим, определение показаний к резекции печени должно строиться на разумном балансе между оценкой резектабельности опухоли и целесообразностью операции с точки зрения отдаленного результата [Вишневский В.А. и др. 2012].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных опухолей печени, сохраняется неуклонный рост частоты этого заболевания, низкий уровень выживаемости у больных с III-IV стадией, что и обуславливает высокую социальную значимость данной проблемы [Чиссов В.И. и др., 2010; Давыдов М.И., 2011]. Поэтому, весьма актуальным остается 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) [Котельников А.Г. и др., 2008; Федоров В.Д. и др., 2009; Давыдов М.И. и др., 2009], 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 [Назаренко Г.И. и др., 2008; Шевченко Ю.Л. и др., 2009; Kennedy J.E. et al., 2004; Li C.X. et al., 2004], 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, забрюшинной клетчатки и др., многие вопросы остаются ещё открытыми. Требуется дальнейшее изучение с целью уточнения 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 перитуморального 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.

Таким образом, накопленный клиницистами разных стран опыт применения технологии неинвазивной дистанционной локальной деструкции опухолевой ткани - ультразвуковой абляции - свидетельствует о перспективности ее использования. Вместе с тем, требуется дальнейшее проведение комплексных сравнительных исследований, которые позволят оценить эффективность технологии в лечении пациентов с опухолевым поражением печени, а также определить место HIFU-абляции в алгоритме лечения этой тяжелой категории пациентов.

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

**Задачи исследования:**

1. Разработать оптимальные технические параметры выполнения УЗ-абляции в зависимости от размеров, локализации и морфологической структуры опухоли.
2. Описать интраоперационную УЗ-семиотику изменений в опухолевых очагах, подвергшихся абляции.
3. Определить факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции и наметить способы их устранения; изучить интра- и ранние послеоперационные осложнения.
4. Провести сопоставление данных инструментальных методов (УЗИ, МСКТ) и морфологических изменений в раннем послеоперационном периоде.
5. Определить возможность применения технологии у рассматриваемой категории больных.

**Научная новизна**

Работа является проспективным моноцентровым исследованием результатов лечения метастатического поражения печени методом

ультразвуковой абляции. Впервые в России на большом клиническом материале проведено комплексное исследование эффективности HIFU-абляции при вторичном опухолевом поражении печени. Впервые установлены оптимальные технические параметры ультразвуковой абляции в зависимости от размеров, локализации и гистологического строения опухоли. Впервые описана УЗ-семиотика изменений, происходящих в опухолевых очагах в процессе деструкции. Выявлены факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, и разработаны способы их устранения. Проведен анализ интра- и ранних послеоперационных осложнений, проведено сопоставление данных инструментальных и морфологических изменений в раннем послеоперационном периоде. Определена возможность применения УЗ-абляции в лечении больных вторичными опухолями печени.

### **Практическая значимость**

Впервые установлены оптимальные технические параметры операции УЗ-абляции в зависимости от размера, локализации и морфологической структуры опухоли, подвергаемой деструкции; рекомендованы время основного этапа операции и объем опухолевой ткани, подвергаемой УЗ-абляции за один этап, что позволяет снизить риск интра- и послеоперационных осложнений. Предложен способ расчета оптимальной зоны деструкции и определения величины захвата перинодулярной ткани в зависимости от размеров опухоли. Впервые описана ультразвуковая семиотика вторичных опухолей печени и их интраоперационная УЗ-трансформация в зависимости от установленных видов. Разработаны конкретные рекомендации, позволяющие устранить влияние факторов, затрудняющих выполнение УЗ-абляции. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения HIFU-абляции при наличии показаний к удалению вторичной опухоли и невозможности выполнения хирургического вмешательства.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Технические параметры УЗ-абляции (время инсонации, акустическая мощность, общее количество энергии, время основного лечебного этапа), установленные с учетом конкретных размеров опухоли, являются оптимальными для достижения эффекта локальной деструкции всей опухолевой ткани. Продолжительность основного этапа операции и общий объем опухолевой ткани, подвергнутый абляции за один этап, не должны превышать  $360 \pm 12$  мин. и  $120 \text{ см}^3$  соответственно, что позволяет существенно снизить риск интра- и послеоперационных осложнений.
2. Интраоперационная УЗ-семиотика изменений, происходящих в опухолевых очагах в ходе абляции, зависит от вида очага. Основными УЗ-характеристиками процесса деструкции являются серошкальные

изменения, появление зон кавитаций, прекращение интранодулярного кровотока, возникновение перифокального отека и усиление кровотока в перинодулярной зоне.

3. Факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, зависят от локализации опухолевого очага, исходной эхоструктуры опухоли, термического воздействия УЗ-волн, а также от наличия осложнений основного заболевания (механическая желтуха, холангит). Для устранения влияния указанных факторов необходимо использовать разработанные рекомендации.
4. Комплексную оценку изменений в зоне деструкции опухолевых образований в раннем послеоперационном периоде необходимо проводить с применением УЗ- и КТ-мониторинга.
5. Операция УЗ-абляции обеспечивает локальную деструкцию опухоли и не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями.

### **Реализация результатов исследования**

Основные результаты проведенных исследований применяются в лечебно-диагностическом процессе в Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова, а также используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии и кафедре лучевой диагностики Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: «Научно-практической конференции ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва, 2009); Российском Обществе Хирургов (Москва, 2009); Симпозиуме с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике (Москва, 2009, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации онкологической помощи населению Российской Федерации» (Москва, 2009, 2010); Международном онкологическом научно-образовательном форуме «Онкохирургия - 2010» (Москва, 2010); XII Конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Уфа, 2010); Научно-практической конференции «Чрескожные и внутрисветные эндоскопические вмешательства в хирургии» (Москва, 2011); Научно-практической конференции с международным участием «Сочетанное применение миниинвазивных технологий в многопрофильном стационаре (Москва, 2012), Международной конференции Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Малоинвазивные технологии в лечении опухолей печени» (Нижний Новгород, 2013), Международном 1-ом саммите по миниинвазивной и неинвазивной

медицине (Китай, Чун-Цын, 2013), Второй научно-практической конференции «Чрескожные и эндоскопические миниинвазивные технологии в многопрофильном стационаре: традиции и тенденции» (Москва, 2013г).

**Личный вклад автора:** Автор принимала непосредственное участие в лечении больных вторичными образованиями печени с помощью неинвазивной дистанционной высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (HIFU), участвовала в отборе пациентов и выполнении операций УЗ-абляции, интерпретировала данные лабораторных и инструментальных методов исследований. Автором лично проведены набор, анализ и статистическая обработка фактического клинического материала.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 10 научных работ, в том числе 2 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 52 рисунками, содержит 14 таблиц. Список литературы включает 208 источников (55 отечественных и 153 иностранных авторов).

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу работы положены данные непосредственных результатов применения ультразвуковой абляции для лечения метастатического поражения печени у 94 пациентов. Все пациенты находились на лечении в отделениях хирургии и гематологии, ФГБУ «Национальный Медико-хирургический Центр им Н.И. Пирогова» Минздрава России с мая 2009г. по июнь 2013г. УЗ-абляцию проводили после полного клинического обследования больных. В исследование вошло 58 женщин (61,7%) и 36 мужчин (38,3%). Средний возраст пациента составил 61±9 лет.

Все пациенты, отобранные для выполнения ультразвуковой абляции метастазов печени, в разные периоды - от 3 месяцев до 10 лет - были ранее прооперированы по поводу первичной опухоли и находились на разных этапах проведения химиотерапии и направлены онкологами для определения возможности проведения ультразвуковой абляции (HIFU).

По локализации первичной опухоли преобладали пациенты с колоректальным раком (ободочная кишка - 45,7% и прямая кишка - 22,3%), реже – раком желудка (8,5%), молочной железы (8,5%), яичника (3,2%), поджелудочной железы (2,1%) и в единичных случаях - раком



двенадцатиперстной кишки (1,1%), подвздошной кишки (1,1%), желчного пузыря (1,1%), общего желчного протока (1,1%), пищевода (1,1%), нерва (1,1%), глаза (1,1%), мягких тканей (1,1%).

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

В соответствии с международной классификацией mTNM (первичная стадия) больные распределялись следующим образом: I стадия – 2,1%, II стадия - 6,4%, III стадия - 21,3%, IV стадия 70,2% (рис.1). Наиболее часто, ультразвуковую абляцию выполняли пациентам с III и IV стадией онкологического процесса, пациентам с мультифокальным билобарным поражением печени. На момент проведения у 26 пациентов (27,7%) диагностировано метастатическое поражение других органов (легкие, кости и т.д.).

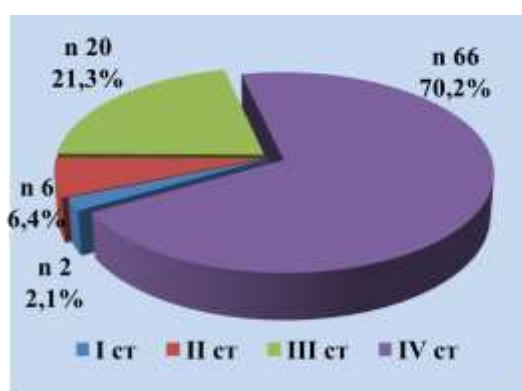


Рис.1. Распределение пациентов по стадиям онкологического процесса (первичная стадия).

Самой частой гистологической формой вторичной опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки (90,3%) с превалированием умеренно дифференцированных форм (49,5%) (рис.2).



Рис.2. Распределение пациентов по степени дифференцировки вторичной опухоли.

Практически все пациенты, до проведения УЗ-абляции, получали различные варианты лечения: хирургическое, химиотерапевтическое (химиоинфузия, артериальная химиоэмболизация), лучевая терапия, РЧА (табл.1).

Таблица 1

**Способы лечения, предшествующие ультразвуковой абляции**

Способы лечения	Число пациентов абс. %
Хирургическое	23 (24,5%)
Химиотерапевтическое системное	94 (100%)
регионарное	7 (7,4 %)
Дистанционная лучевая терапия	4 (4,2%)
РЧА	6 (6,4%)

Распределение вторичных опухолей по сегментам печени являлось важной основой для определения плана проведения операции (положение пациента во время операции, очередность выполнения деструкции очагов, определение необходимости применения дополнительных мероприятий). Наиболее часто в 163 (78,4%) наблюдениях метастазы располагались в правой доле печени (VI-м, VII-м, VIII-м сегментах).

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±24 мм (5-110мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем 1,52 ±0,68) (табл.2).

Таблица 2

**Характеристика метастазов, 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 стандартизации динамики интраоперационных, а также оценки ранних послеоперационных изменений ультразвуковой картины вторичных опухолей печени, подвергшихся УЗ-абляции, выделены три основных вида опухолей: 1 - гипоэхогенные (63% наблюдений); 2 - гиперэхогенные (28% наблюдений); 3 - изоэхогенные (9% наблюдений).

Для проведения HIFU-абляции у пациентов с метастатическим поражением печени использовали систему экстракорпорального лечения JC Focused Ultrasound Therapeutic System, разработанную и производимую в Китае компанией Chongqing (HAIFU) Technology Company (рис.3).



Рис.3. Общий вид установки HIFU. 1 - центральная панель управления, 2 - ультразвуковой сканер, 3 - кинематическая система, 4 - высокочастотный генератор, 5 - процедурный стол, 6 - лечебно - диагностический блок.

Принцип действия системы основан на применении высокоинтенсивных фокусированных ультразвуковых волн, излучаемых специальной линзой. Эти волны способны проникать через кожу, мягкие ткани, прилежащие органы, не повреждая их, и только в точке фокусировки формировать зону локальной гипертермии, с последующим коагуляционным некрозом. Контроль, за ходом выполнения операции, происходит в режиме реального времени с помощью конвексного УЗ-датчика установленного в центре линзы.

Все вмешательства проводили в условиях операционной отделения «Ультразвуковых и рентгенохирургических методов диагностики и лечения с кабинетом неинвазивных ультразвуковых технологий» хирургического стационара ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» (заведующий отделением к.м.н. С.В. Бруслик).

Операцию выполняли под общим обезболиванием с интубацией трахеи в положении пациента на правом боку (при расположении очага в

VI-м, VII-м, VIII-м сегментах печени), на правом боку с наклоном вперед (при расположении - в IV, V сегментах) или на животе (в I-м, II-м, III-м сегментах).

Весь лечебный процесс делится на два основных этапа: первый – компьютерная разметка опухолевого поражения для последующей операции УЗ-абляции; второй – непосредственно ультразвуковая абляция (локальная деструкция опухоли).

Статистическую обработку материала проводили с помощью параметрических методов: число пациентов, среднее арифметическое значение (M), стандартные отклонения ( $\delta$ ), медианы, вероятность; для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ . Расчеты проводились на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. Наиболее часто (63% наблюдений) в нашем исследовании встречались гипоэхогенные опухоли - опухоли первого вида (рис.4).



Рис.4. Ультразвуковая сканограмма гипоэхогенного метастаза (M) (первый вид).

В ходе проведения абляции этих опухолей УЗ-признаки изменялись по двум возможным вариантам: первый - появление точечных и линейных структур с эхогенностью большей, чем эхогенность опухоли (рис.5).

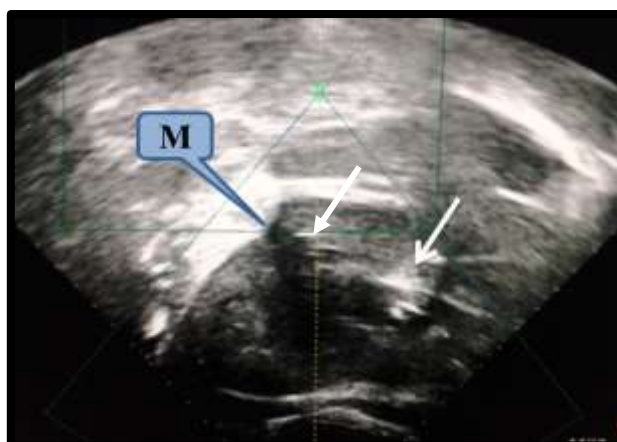


Рис.5. Интраоперационная сканограмма. Появление неоднородности структуры метастаза (М) за счет точечных и линейных структур повышенной эхогенности (указано стрелками).

Помимо этого, при дальнейшем воздействии на появившееся точечные и линейные гиперэхогенные структуры, в 32% наблюдений возникал эффект «бурления» жидкой среды в сосудистых структурах, с быстрым появлением интенсивного гиперэхогенного участка - зоны кавитации (рис. 6).

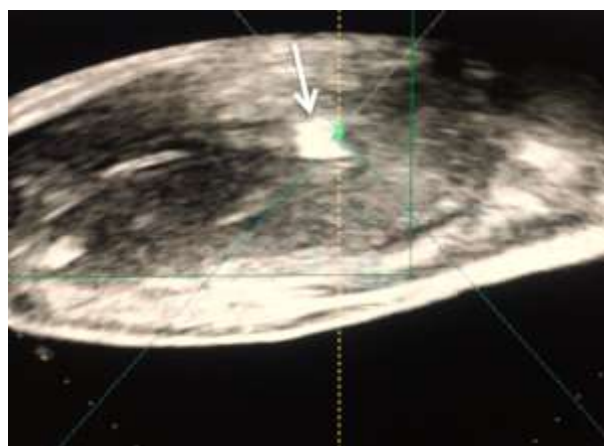


Рис.6. Интраоперационная сканограмма. Появление в точке фокуса интенсивного гиперэхогенного участка неправильной формы – зоны кавитации (указано стрелкой).

Увеличение числа зон кавитации, их слияние, распространение явления кавитации на близлежащие срезы приводило к повышению плотности всего объема опухоли и позволяло уменьшить общее время

инсонации и общее количество энергии, затрачиваемое на деструкцию опухолевого узла (рис.7).

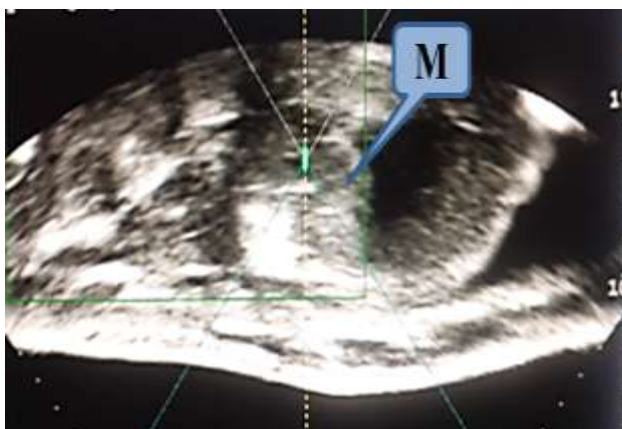


Рис.7. Интраоперационная сканограмма. Слияние зон кавитации, повышение плотности всего объема метастаза печени (М).

Второй вариант изменения УЗ-признаков деструкции метастазов первого вида (32% наблюдений) характеризовался снижением плотности очагов, появлением сглаженности контуров и границ, в результате чего увеличивался объем образования за счет слияния гипоэхогенной опухоли и зоны перифокального отека (рис.8).

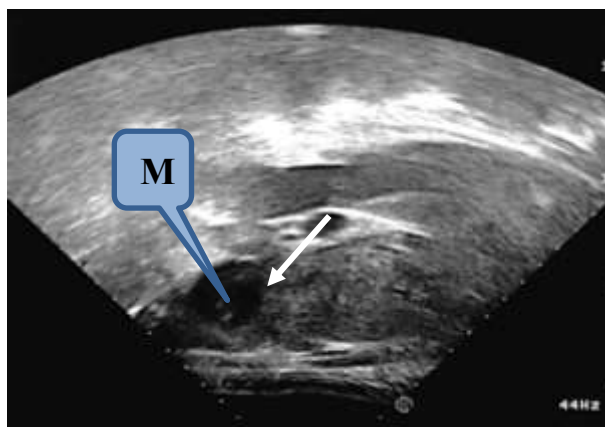


Рис.8. Интраоперационная сканограмма. Слияние гипоэхогенного метастаза (М) и зоны перифокального отека (указано стрелкой).

Менее часто (28% наблюдений) встречались гиперэхогенные опухоли - опухоли второго вида (рис.9). Так же, как и у предыдущего вида метастазов были установлены два возможных варианта изменений в ходе абляции: первый (88% наблюдений) - постепенное снижение эхогенности опухолевого образования, появление неоднородности его структуры за счет гипоэхогенных зон различного размера и формы (рис.10).

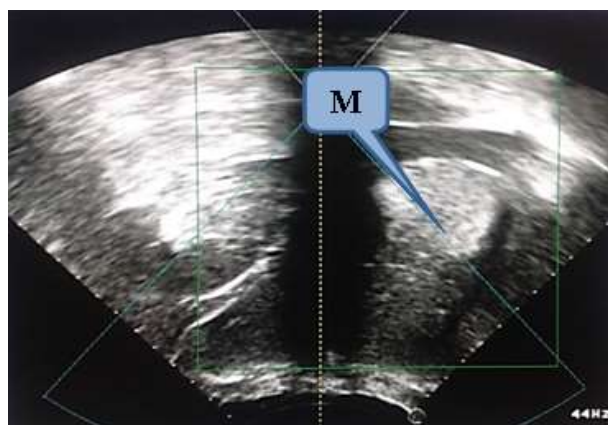


Рис.9. Интраоперационная сканограмма гиперэхогенного метастаза (М) (второй вид).

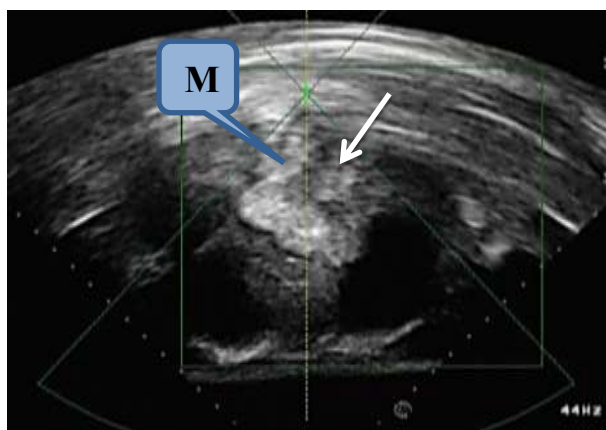


Рис.10. Интраоперационная сканограмма. Появление гипозоногенных зон (указано стрелкой) во время деструкции метастаза (М) второго вида.

Второй вариант (12% наблюдений) - появление в ходе абляции ярких гиперэхогенных участков линейной формы, а, в некоторых случаях, отдельных зон неправильной формы, не сливающихся друг с другом (рис.11).

Реже (9% наблюдений), встречали изоэхогенные опухоли - опухоли третьего вида (рис. 12 А), в которых изменения, характеризовались лишь повышением эхогенности всей опухоли (рис.12 Б).



Рис.11. Интраоперационная сканограмма. Появление зоны кавитации (указано стрелкой) при деструкции метастаза (М) второго вида.

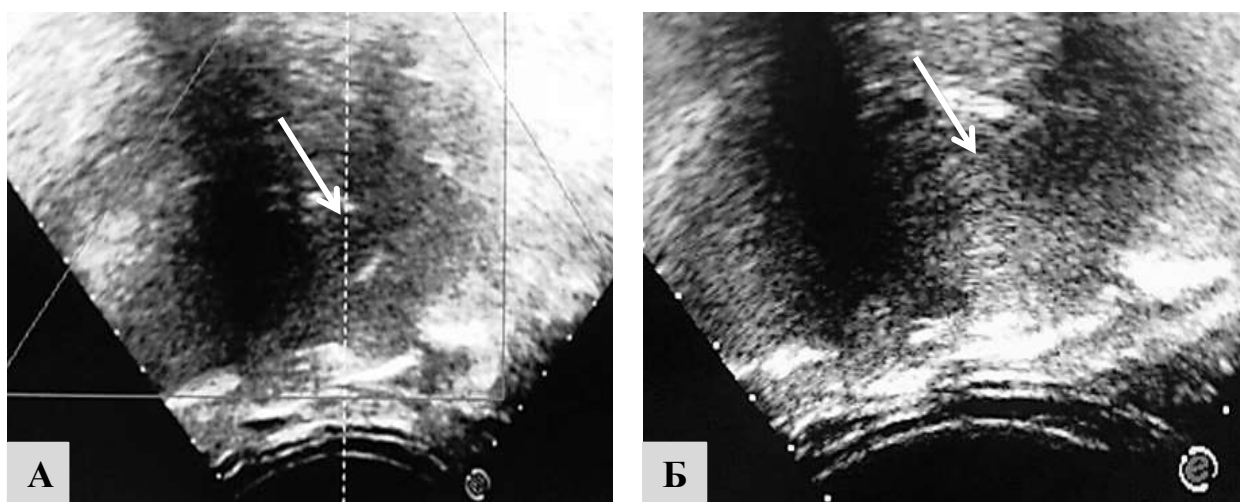


Рис.12. Интраоперационные сканограммы. А – начальный этап ультразвуковой абляции изоэхогенного метастаза печени третьего вида (указано стрелкой); Б – завершающий этап операции, повышение эхоплотности всего метастаза (указано стрелкой).

В зависимости от применяемых технических параметров и времени появления изменений вышеописанных УЗ-признаков, были выделены три временных типа появления серошкальных изменений (табл.3). Наиболее четкими визуальными изменениями, подтверждающими процесс деструкции, оказались два типа УЗ-признаков: быстро или медленно появляющиеся во время операции серошкальные изменения (соответственно 27% и 57% наблюдений).

Третий тип - отсутствие серошкальных изменений - встречался достаточно редко (8 % наблюдений), характеризовался отсутствием изменений эхогенности очагов, их контуров и границ.



Таблица 3

**Тип серошкальных изменений в зависимости от времени их появления и технических параметров воздействия.**

Технические параметры	Тип		
	Быстро появляющиеся изменения M±δ	Медленно появляющиеся изменения M±δ	Отсутствие изменений M±δ
Время инсонации до появления первых видимых изменений (секунд)	540±180	1800±400	≥2200
Общее время инсонации (секунд)	2000±358	4000±540	>4000
Акустическая мощность (Вт)	290±10	360±20	360±20
Общее количество энергии (КДж)	157±52	648±73	792±96

Таким образом, впервые установлено, что все три вида метастатических очагов печени (гипоэхогенные, гиперэхогенные, изоэхогенные) по УЗ-признакам претерпевают различные изменения ультразвуковой картины в процессе локальной деструкции. В литературе мы не встретили подробного описания интраоперационных изменений УЗ-картины опухолей печени, кроме общих сведений о появлении серошкальных изменений в виде повышения эхогенности и описания явления акустической кавитации, которое является достоверным признаком возникновения некроза опухолевой ткани.

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.4).

Таким образом, в результате проведенного анализа впервые установлено, что оптимальными для выполнения локальной ультразвуковой деструкции являлись 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 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

**Технические параметры выполнения УЗ-абляции в зависимости от размеров метастатического очага ( $M \pm \delta$ ).**

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

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

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. 13), было установлено, что оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления выраженных изменений биохимических показателей, составляет  $360 \pm 12$  мин.

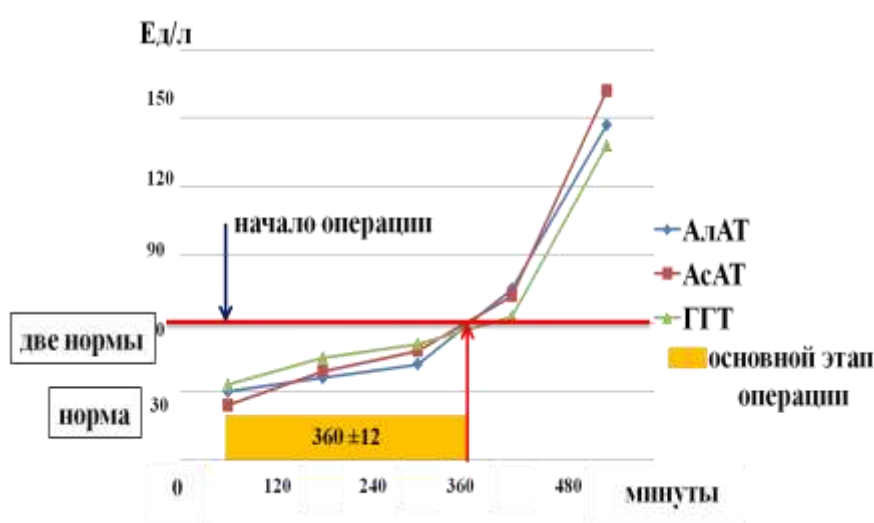


Рис. 13. График изменений биохимических показателей крови во время операции УЗ-абляции.

За это время, возможно выполнить УЗ-абляцию опухолевой ткани средним объемом  $120 \pm 3$  см<sup>3</sup>, что позволяет при необходимости, определить число необходимых этапов операции при множественном поражении печени, а также последовательность их деструкции.

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 расположении и прилегании к желчному пузырю - отступ от капсулы и желчного пузыря не менее 1 см; использование латексного шарика для отведения полого органа; 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.

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

С целью повышения эффективности УЗ-абляции и объективизации хода процесса деструкции опухолевой ткани, проведено сопоставление результатов 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, является компьютерная томография с контрастированием, которая позволяет выявить отсутствие накопления контрастного вещества в зоне деструкции, а также ТАБ под контролем УЗИ. При получении материала из центра зоны абляции в 100% случаях подтверждали некроз опухолевой ткани (рис.15 А). Но в 10% случаев при заборе материала из паранодулярной зоны были выявлены единичные

опухолевые клетки (рис.15 Б). Эти результаты послужили основанием для изменения схемы выполнения биопсии и забора материала из 4 зон (центральной, периферической, паранодулярной и на границе паранодулярной зоны и неизмененной печени) (рис.16).

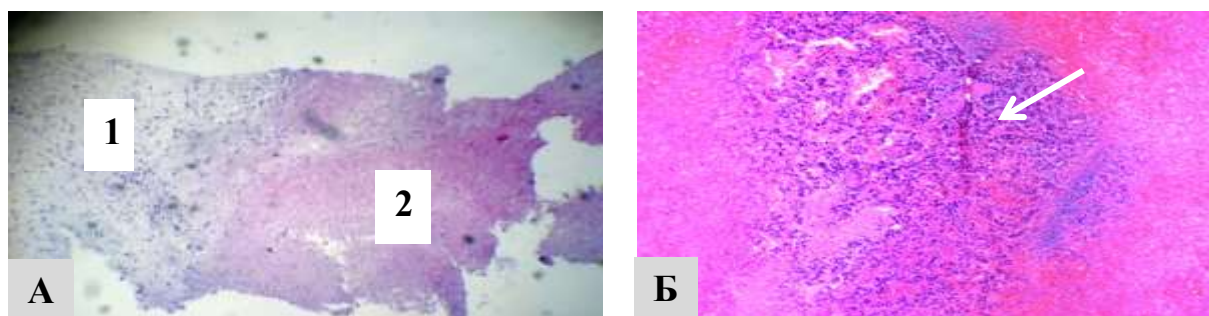


Рис.15. Микрофото. Световая микроскопия, срез 5 мкм, окраска гематоксилином-эозином, х80). А - микропрепарат материала из центра метастатического узла: 1 - некроз ткани в зоне УЗ-абляции, 2 - ткань печени. Б - микропрепарат материала с периферии метастатического узла: единичные опухолевые клетки (указаны стрелкой).

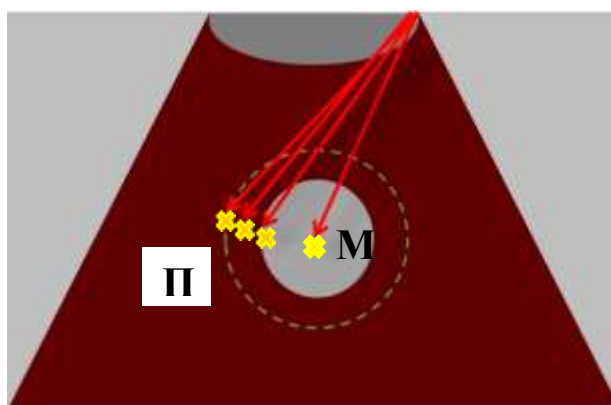


Рис.16. Схема выполнения биопсии из центральной, периферической, перинодулярной зон очага деструкции. Условные обозначения: П - печень; М - метастаз; стрелки - траектории проведения иглы; крестик - зона биопсии.

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.17 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 подвергается деструкции (рис.17 Б).

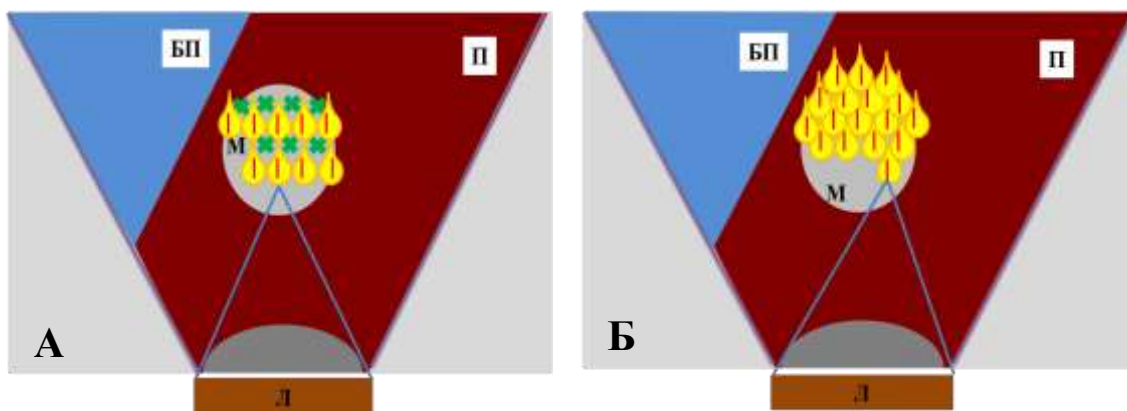


Рис.17 Схема графического построения плана операции УЗ-абляции: П - печень, БП - брюшная полость, М - метастаз, Л - линза, ★ - участки опухоли, не вовлеченные в деструкцию. А - «линейный» тип; Б - «шахматный» тип.

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, был предложен способ расчета оптимальной зоны деструкции позволяющий, определить 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.18.

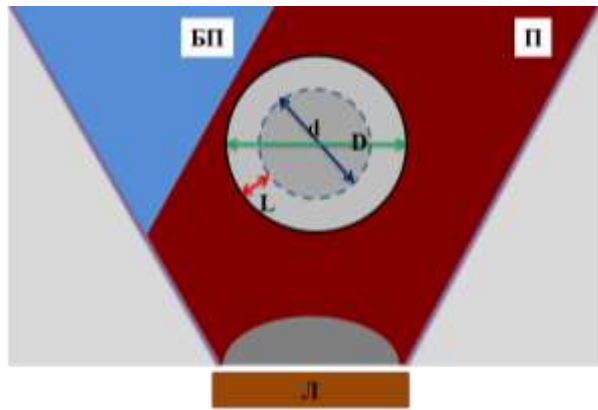


Рис.18. Схема расчета зоны деструкции: D – общий диаметр необходимой зоны деструкции; d – наибольший диаметр опухоли; L – искомая величина захвата перинодулярной ткани.

Помимо тонкоигольной аспирационной биопсии в раннем послеоперационном периоде мы имели возможность в 3-х наблюдениях у пациентов, которым была выполнена лапаротомия по иным показаниям непосредственно изучить макропрепараты опухоли, ранее подвергшиеся УЗ-абляции и подтвердить изменения в очаге деструкции (рис.19). Во всех наблюдениях макро- и микроскопически подтверждена полная деструкция вторичных опухолей печени.

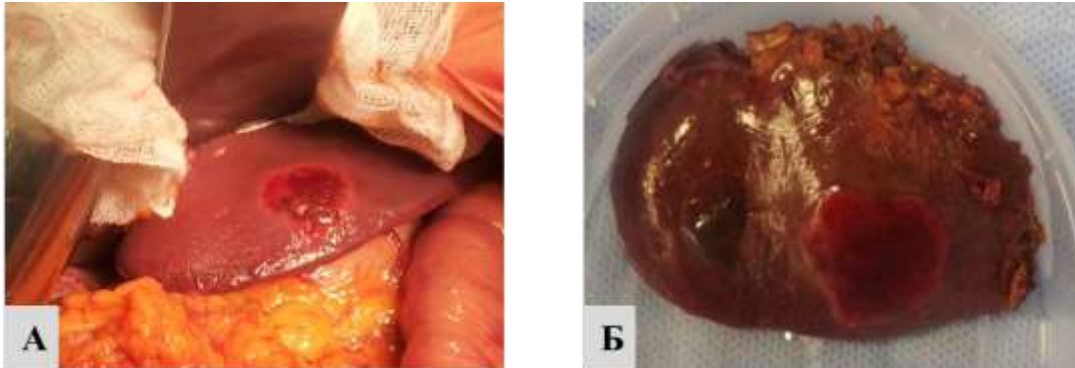


Рис.19. Макрофото. А – Интраоперационный вид при лапаротомии: печень с очагом деструкции; Б - Макропрепарат резецированной доли печени с опухолью, подвергшейся деструкции.

Общие реакции организма на операцию УЗ-абляцию проявлялись развитием болевого синдрома разной степени выраженности, как правило, субфебрильной температурой (72% наблюдений), а также кратковременным преходящим повышением цитолитических ферментов (39% наблюдений). Представленные изменения в дальнейшем не требовали каких-либо лечебных манипуляций.

Вместе с тем 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.

Таким образом, 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 не зависимо от их морфологической структуры.

### **Выводы:**

1. Высокоинтенсивная фокусированная дистанционная ультразвуковая абляция (HIFU) является эффективным неинвазивным методом локальной деструкции вторичных опухолей печени, независимо от их морфологической структуры.
2. Установленные технические параметры УЗ-абляции (время инсонации, акустическая мощность, общее количество энергии, время основного лечебного этапа) с учетом конкретных размеров опухоли, являются оптимальными для достижения эффекта локальной деструкции всей опухолевой ткани.
3. Разработана интраоперационная УЗ-семиотика изменений, происходящих в опухолевом очаге в ходе абляции. К основным УЗ-характеристикам процесса деструкции следует относить серошкальные изменения, появление зон кавитации, возникновение перифокального отека, прекращение интранодулярного кровотока и усиление кровотока в перинодулярной зоне.
4. К факторам, затрудняющим выполнение УЗ-абляции, относятся: - особенности локализации опухолевого очага; - обусловленные термическим воздействием УЗ-волн; - зависящие от исходной эхоструктуры опухоли (изоэхогенные опухоли); - вызванные осложнениями основного заболевания. Для устранения влияния указанных факторов необходимо использовать разработанные рекомендации.
5. Комплексная оценка изменений в зоне деструкции опухолевых образований в раннем послеоперационном периоде с применением УЗ- и КТ- мониторинга, а также тонкоигольной биопсии под УЗ-навигацией с последующим сопоставлением полученных данных, позволяет выделить достоверные оценочные признаки, подтверждающие адекватность локальной деструкции опухоли.

6. Морфологические изменения в метастатических опухолях, подвергшихся УЗ-абляции, проявляются на светооптическом уровне микроскопии формированием зоны некроза, начиная с третьих суток.
7. Операция УЗ-абляции легко переносится пациентами, не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Её применение показано в случае невозможности хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения.

### **Практические рекомендации:**

1. При показаниях к удалению вторичной опухоли печени и невозможности выполнения хирургического вмешательства следует рассмотреть вопрос о применении дистанционной высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU).
2. Оптимальные технические параметры операции HIFU следует устанавливать в зависимости от размера опухоли подвергаемой УЗ-абляции: для опухоли размером до 3 см - общее время инсонации  $1809 \pm 360$  секунд, акустическая мощность  $296 \pm 66$  Вт, общее количество энергии  $535,5 \pm 89,7$  КДж; при размерах от 3 см до 5 см – общее время инсонации  $3132 \pm 510$  секунд, акустическая мощность  $305 \pm 47$  Вт, общее количество энергии  $955,3 \pm 70,9$  КДж; более 5 см - общее время инсонации  $5084 \pm 865$  сек, акустическая мощность  $320 \pm 45$  Вт, общее количество энергии  $1626,9 \pm 83,9$  кДж. Рекомендуемая продолжительность основного этапа операции HIFU не должна превышать  $360 \pm 12$  мин., а объем опухолевой ткани  $120 \text{ см}^3$ .
3. Для расчета величины захвата перинодулярной ткани необходимо использовать разработанный способ расчета оптимальной зоны деструкции:  $D = d + 0,5d$ , где:  $D$  – общий диаметр необходимой зоны деструкции;  $d$  – наибольший диаметр опухоли. При этом расстояние захвата перинодулярной ткани от опухоли по одному краю ( $L$ ) составляет:  $L = D - d/2$ .
4. С целью устранения факторов, затрудняющих выполнение УЗ-абляции, необходимо: при подкапсульном расположении опухоли или вблизи желчного пузыря – отступать от капсулы и желчного пузыря не менее 1 см; при поддиафрагмально расположенных очагах – накладывать искусственный гидроторакс; при изоэхогенных метастазах – использовать маркировку опухолевых образований спиртом; при наличии механической желтухи – применять миниинвазивные декомпрессионные технологии.
5. Для обеспечения адекватного интраоперационного мониторинга хода локальной деструкции опухоли, следует ориентироваться на серошкальные изменения в соответствии с установленными видами очагов и наличием зон акустической кавитации.



6. С целью снижения риска интра- и послеоперационных осложнений необходимо придерживаться разработанных технических параметров (общего количества энергии, акустической мощности, общего времени инсонации) в зависимости от размера опухоли, подвергаемой абляции.

### **Список печатных работ по теме диссертации**

#### **А. В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. 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.
2. Свиридова Т.И., Бруслик С.В., Ветшев П.С. Неинвазивная ультразвуковая абляция опухолей печени // Анналы хирургической гепатологии.2014. Т.19 - №1.- С.110-119.

#### **Б. В прочих изданиях:**

1. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Слабожанкина Е.А., Свиридова Т.И. Опыт применения неинвазивной ультразвуковой технологии (HIFU) в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. - Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции «Высокие медицинские технологии». - Москва, 2009.- С.150.
2. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В., Свиридова Т.И. Опыт применения неинвазивной ультразвуковой технологии (HIFU) в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. - Тезисы симпозиума с международным участием Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике. - Москва, 2010. - С.59.
3. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. - Материалы съезда хирургов. - Ижевск, 2012. – С.
4. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы». - Материалы 2-ого съезда Общероссийской общественной организации "Российское Общество хирургов

- гастроэнтерологов" на тему "Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии" - Геленджик, 2012. - С.78.
5. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. - Тезисы VIII Международной конференции хирургов-гепатологов стран СНГ "Вахидовские чтения -2012".- Самарканд, 2012г. - С.141
  6. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А. Многоэтапное миниинвазивное лечение метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы, осложненных механической желтухой. - Тезисы VIII Международной конференции хирургов-гепатологов стран СНГ "Вахидовские чтения - 2012". - Самарканд, 2012г. - С.173.
  7. Karpov.O., Vetshev P., Bruslik S., Slabozhankina E., Sviridova T. Experience of HIFU technology in the leading federal medical institution of russian federation . Abstract book. 2013 The 1<sup>st</sup> Yangtze International Summit of Minimally- invasive and Noninvasive Medicine. - China. Chongqing. - 2013. - С. - 37.
  8. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Чапаева В.Ю., Саржевский В.О., Судиловская В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) вторичных новообразований печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. Тезисы к докладу на конференции по теме «Минимальноинвазивные технологии в хирургии печени и поджелудочной железы». - Москва, 2013. - С.- 36.