

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Мурашко Константин Леонидович

**Роль лучевых методов диагностики в прогнозе
эффективности радиочастотной абляции
метастазов колоректального рака в печени**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Громов Дмитрий Геннадьевич,
доктор медицинских наук

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Современное состояние проблемы метастатического поражения печени при колоректальном раке.	11
1.2. Методы лучевой диагностики метастатического поражения печени.....	12
1.2.1 Ультразвуковая диагностика.....	12
1.2.2 Рентгеновская компьютерная томография.....	14
1.2.3 Магнитно-резонансная томография	15
1.2.4 Интервенционная диагностика.....	16
1.3 Виды локорегионарной терапии при метастатическом поражении печени	22
1.3.1 Химическая абляция	22
1.3.2 Криодеструкция.....	24
1.3.3 Микроволновая абляция	25
1.3.4 Радиочастотная абляция.....	26
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Характеристика изученных групп пациентов	34
2.2 Ультразвуковое и рентгенологическое исследования.....	38
2.3 Биопсии под ультразвуковым контролем	41
2.4 Мульти模альная визуализация S-fusion	46
2.5 Радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени. Ультразвуковой контроль в режиме реального времени	48
2.6 Предварительная коагуляция прилегающих к метастазу сосудов.....	51
2.7 Методы статистического анализа.....	54
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ДО РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ.....	55
3.1.1 Результаты ультразвуковой диагностики	55
3.1.2 Результаты рентгеновской компьютерной томографии	56
3.1.3 Результаты трепан-биопсии печени под ультразвуковым контролем.....	56
3.2 Результаты радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени	58
3.2.1 Эффективность и безопасность радиочастотной абляции	58
3.2.2 Оценка изменений в ткани печени под воздействием радиочастотной абляции	60
3.3 Эффективность радиочастотной абляции в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени	67

3.4 Результаты разработки и валидации бальной шкалы прогноза эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени	70
3.5 Результаты сравнения эффективности РЧА между подгруппами больных: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой	76
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92
Приложение А (обязательное). Удостоверения на рационализаторские предложения	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Колоректальный рак – широко распространенное заболевание. В СНГ он занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и второе место – в структуре онкологической смертности [1,16].

Самым частым и крайне неблагоприятным проявлением колоректального рака является метастатическое поражение печени. Оно встречается в 20 раз чаще, чем первичные новообразования той же локализации. На момент диагностирования колоректального рака в 20% случаев уже имеются метастазы в печени (синхронная форма), и ещё в 50% случаев они развиваются в дальнейшем (метахронная форма). Даже после радикальной операции по поводу колоректального рака метастазы в печени находят примерно у 55% больных. Без лечения продолжительность жизни больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени составляет 2–6 месяцев [1–4]. В связи с широкой распространённостью и крайне неблагоприятным прогнозом всё большую популярность набирает концепция выделения метастатического поражения печени в отдельное заболевание.

Единственным радикальным методом лечения метастатического поражения печени долгое время оставалась хирургическая резекция, позволяющая превысить порог пятилетней выживаемости у 27–40% больных, а в сочетании с химиотерапией – более чем у 50% [17,18]. Однако низкий процент резектабельности (15–20%) и высокая частота рецидивов опухоли (60 % и более) во многом нивелируют положительные результаты хирургического лечения [5]. Кроме того, возможности хирургии существенно ограничивают: плохая сократительная способность паренхимы и особенности строения сосудов печени (развитый сосудистый скелет, зияние просвета сосудов при их пересечении, отсутствие клапанов в венах) [19].

С 1990-х годов началось внедрение методов локального воздействия на опухоль, возможности которых в меньшей степени зависят от строения печени. Самым востребованным из них является радиочастотная абляция, гораздо реже применяются: криодеструкция, микроволновая деструкция, разрушение опухолевых клеток этанолом [16,119].

Перед относительно «молодым» методом радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени стоит ряд нерешённых вопросов: не выработаны четкие показания и противопоказания к вмешательству; нет прогностических шкал эффективности при планировании манипуляции; остаётся сомнительной эффективность абляции периваскулярных очагов.

Всесторонний анализ результатов именно лучевых методов диагностики метастатического поражения печени до и в разные сроки после радиочастотной абляции поможет решить эти вопросы.

Цель исследования – оптимизировать результаты лучевой диагностики и прогноза эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени.

Задачи исследования

1. Изучить результаты применения лучевых методов диагностики метастазов колоректального рака в печени до радиочастотной абляции.

2. По результатам применения методов лучевой диагностики оценить эффективность и безопасность радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени.

3. Путём сравнительного анализа результатов лучевой диагностики до и после РЧА определить вероятность полного опухолевого некроза в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени.

4. На основе результатов решения предыдущих задач разработать и валидировать бальную шкалу прогноза полного опухолевого некроза.

5. Используя бальную шкалу прогноза полного опухолевого некроза, предложить и апробировать способ, позволяющий повысить эффективность РЧА.

Научная новизна исследования

Впервые:

– изучена эффективность радиочастотной абляции (вероятность полного опухолевого некроза) в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени;

- разработана и валидизирована шкала прогноза полного опухолевого некроза после радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени;
- проведен сравнительный анализ результатов радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени между группами больных: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой. В итоге разработан способ, позволяющий повысить эффективность РЧА периваскулярных метастатических очагов.

Практическая значимость

Разработанная шкала прогноза полного опухолевого некроза позволит в каждом конкретном случае, зная результаты лучевых методов диагностики метастатического поражения печени, оценить потенциальную пользу радиочастотной абляции, выбрать оптимальную стратегию лечения и сроки контрольного обследования пациентов.

Применение новой методики коагуляции прилежащей к метастазу вены повысит эффективность радиочастотной абляции периваскулярных очагов колоректального рака в печени.

Методология и методы исследования

Основные группы исследования составили больные, которым в период с 2014 по 2020 гг. в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере проводилась радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени. Все связанные с этим диагностические и лечебные мероприятия были выполнены в соответствии с принятыми в Белоруссии стандартами лечения основного заболевания. Из лучевых методов диагностики применялись УЗИ и КТ с болюсным контрастным усилением. По результатам УЗИ оценивались параметры опухолевой зоны до радиочастотной абляции и при контрольном обследовании, проводился мониторинг диагностических и лечебных инвазивных вмешательств. КТ с болюсным контрастированием применялась с целью диагностики метастазов и в разные сроки после РЧА с целью контроля результатов лечения.

С помощью тех же методов лучевой диагностики была изучена вероятность полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени в зависимости

от разных факторов, потенциально влияющих на эффективность РЧА. В качестве таких факторов были выбраны: размер метастаза; тип его кровоснабжения, возможность реализации принципа перекрытия электродом опухоли и её расположение относительно полых органов. Данный выбор был обусловлен результатами собственных наблюдений и анализа данных информационных источников.

В целях разработки шкалы прогноза полного опухолевого некроза каждому из выбранных факторов было присвоено от 0 до 3 баллов. Максимальную балльную оценку получили самые благоприятные в отношении результата РЧА характеристики, а минимальную – самые негативные из них. Распределение баллов между всеми факторами было оформлено в соответствующую шкалу прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции – ШППОН. Для проверки качества полученной модели применялся ROC-анализ результатов её валидации.

Для решения последней задачи (разработки нового способа повышения эффективности РЧА) было проведено сравнение результатов лучевой диагностики и лечения между двумя группами больных: с коагуляцией прилежащей к метастазу вены перед РЧА и без таковой.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение комплекса лучевых методов диагностики, включая ультразвуковое исследование, компьютерную томографию с болюсным контрастным усилением, режим мультимодального совмещения позволяет диагностировать очаговые образования в печени и определить показания к радиочастотной абляции в подавляющем большинстве случаев.

2. При строгом отборе пациентов с метастазами колоректального рака в печени радиочастотная абляция эффективна в большинстве случаев. По данным контрольной компьютерной томографии через 1 месяц после вмешательства полный некроз метастазов в печени диагностировали у 80,4% больных. Через год общая выживаемость пациентов составила 90,2%, безрецидивная выживаемость – 47,1%, что наряду с низкой частотой ассоциированных с РЧА осложнений позволяют рекомендовать её в качестве альтернативы хирургическому лечению.

3. Отбор больных с метастазами колоректального рака в печени для радиочастотной абляции может проводиться с использованием бальной шкалы прогноза полного опухолевого некроза, разработанной путём сравнения результатов лучевой диагностики целевой области до и после РЧА. Качество прогностической модели подтвердилось результатами ROC-анализа данных её валидации.

4. При наличии неблагоприятных в прогностическом плане периваскулярных очагов колоректального рака в печени повысить эффективность РЧА позволяет разработанный в ходе исследования способ предварительной коагуляции прилегающей к метастазу вены (диаметром более 3 мм.).

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение. Результаты исследования внедрены в клиническую практику «Гомельского областного клинического онкологического диспансера» и УО «Гомельский государственный медицинский университет.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами диагностики и лечения, которые соответствуют цели и задачам исследования. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, приведённых в соответствующих таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих конференциях:

– заседания областного общества специалистов ультразвуковой диагностики (Гомель, 2014–2019 гг.);

– республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 28 апр. 2017 г.);

- республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» (Гродно, 24–25 сентября 2020 г.);
- республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.);
- Development of Education, Science and Business: Results 2020: «International Scientific and Practical Internet Conference» (Ukraine, Dnipro, December 3–4, 2020);
- международная научно-практическая конференция «Современные вызовы и перспективы развития науки» (г. Петрозаводск, 16 декабря 2020 г.);
- VII International Scientific and Practical Conference London «The world of science and innovation» (United Kingdom, 10–12 February 2021).
- Scientific and Practical Conference «World science: problems, prospects and innovations, Proceedings of VIII International» (Toronto, Canada, 21–23 April 2021).
- XIII республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 6–7 мая 2021 г.);
- Proceedings of II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Berlin, Germany, 1–3 August 2021);
- International Scientific and Practical Conference innovations and prospects of world science proceedings of international scientific and practical conference (Vancouver, Canada, 8–10 September 2021).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в научных журналах и 11 работ в материалах конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, четырех глав, включая обсуждение полученных результатов, библиографического списка, девяти приложений. Содержание диссертации изложено на русском языке на 120 странице печатного текста, включает 30 иллюстра-

ций и 24 таблицы. Библиографический список составил 150 использованных источников, в их числе 129 иностранных авторов, 21 отечественный автор и 16 публикаций соискателя.

Глава 1 ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы метастатического поражения печени при колоректальном раке.

Метастатические поражения печени встречаются в 20 раз чаще, чем первичные новообразования той же локализации. Самым частым и неблагоприятным в плане прогноза для жизни источником метастатического поражения печени является колоректальный рак.

Актуальность данной проблемы требует увеличения хирургической активности с целью своевременного и радикального лечения метастатического поражения печени. Здесь становится крайне важным – определить: какой группе пациентов следует выполнять традиционные хирургические операции, а кому подойдут малоинвазивные технологии, позволяющие достичь тех же положительных результатов, но с меньшим побочным травмирующим эффектом.

Основным радикальным методом лечения метастазов колоректального рака в печени остается хирургический. Однако низкий процент резектабельности вкупе с высокой вероятностью постоперационных осложнений и рецидива опухоли требуют поиска новых, более эффективных и безопасных, в том числе малоинвазивных, способов лечения данной патологии.

Внедрение малоинвазивных технологий началось с 1991 года. Изначально они применялись исключительно с целью циторедуктивного воздействия на злокачественные образования у неоперабельных пациентов [6, 145]. Постепенно, по мере накопления опыта показания к их применению значительно расширились, и в настоящее время малоинвазивные методики рассматривают, как альтернативу хирургического лечения операбельных больных с высокой степенью операционного риска. Однако до сих пор остаётся невыработанной стратегия в отношении показаний и противопоказаний к малоинвазивным вмешательствам у онкологических пациентов, нет объективных критериев оценки полноты деструкции очаговых новообразований. Малоизученными остаются морфологические изменения в тканях после проведения малоинвазивных вмешательств.

Ниже представлен обзор общедоступной информации об основных методиках лучевой диагностики и локального воздействия на очаговые образования в печени, обобщающий разрозненные данные, в том числе по вышеперечисленным спорным и нерешённым вопросам.

1.2. Методы лучевой диагностики метастатического поражения печени

В любой области онкологии лучевая диагностика является ключевой. От результатов применения РКТ, МРТ, УЗИ и других инструментальных методов визуализации во многом зависит тактика лечения онкозаболевания. Не исключением является и колоректальный рак с метастатическим поражением печени.

Основными задачами лучевой диагностики в данной ситуации являются: собственно выявление опухоли, определение ее анатомической принадлежности и морфологической формы, распространенности процесса и отдаленного метастазирования. Решить эти задачи помогают биопсия опухоли и исследование уровня опухолевых маркеров в крови [44, 45].

Обзор основных методов арсенала лучевой и малоинвазивной диагностики метастатического поражения печени представлен ниже.

1.2.1 Ультразвуковая диагностика

Наиболее доступным и часто применяемым на практике лучевым методом диагностики при патологии печени является УЗИ ОБП (надо расшифровать) [46–48]. По данным разных авторов чувствительность традиционного УЗИ при метастатическом поражении печени колеблется от 37% до 94%, а специфичность – от 48% до 90% [49–51].

Такой разброс данных обусловлен тем, что метастатические поражения печени отличаются полиморфизмом и динамическими изменениями ультразвуковой картины. Так, эхогенность метастазов в печени представлена в широком диапазоне: от анэхогенных до гиперэхогенных вариантов [52–55].

Дифференциальный диагноз гипоэхогенных поражений печени включает: злокачественные опухоли (метастазы и гепатоцеллюлярная карцинома) и редкие

доброкачественные опухоли (очаговая узловая гиперплазия, аденома печени и менее часто ангиома) [56–59]. Ещё более сложными в плане дифференцировки представляются гиперэхогенные и изоэхогенные образования. Например, эти два варианта эхогенности могут давать и метастазы, и гемангиомы, но в отличие от последних изо- и гиперэхогенные метастазы часто окружены гипоэхогенным ободком «хало», который формируют пролиферирующие опухолевые клетки [60–62]. Этот же признак играет важную роль в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований [63, 64]. При раке толстой кишки часто встречаются гиперэхогенные образования в печени средних и больших размеров [65, 66]. Для метастазов той же природы, как и для метастазов рака желудка характерен симптом «мишени», представляющий патологическое образование с неравномерной акустической плотностью и гипоэхогенной зоной в центре. Множественные метастазы печени следует дифференцировать с первично-множественным раком и регенераторными узлами на фоне цирроза печени. Однако в последнем случае метастазирование маловероятно, так как вследствие внутрипеченочной блокады и развития портокавальных анастомозов опухолевые клетки из портальной системы попадают сразу в нижнюю полую вену, а не задерживаются в печени [67, 68].

Большое значение для диагностики метастатического поражения печени имеет интраоперационное ультразвуковое исследование, при котором лучше визуализируются подкапсульные области и малые по размеру метастазы, возможно более точное определение сосудистых границ предстоящей резекции печени [69–73]. По мнению С. А. Пышкина и Д. Л. Борисова, интраоперационное УЗИ позволяет диагностировать дополнительно 23 – 35% метастазов.

Подготовка к УЗИ достаточно широко и подробно отражена в современной литературе. В рутинной практике обязательным условием является явка пациента натощак, после 6–10 часового голодания. За 2–3 дня до исследования желательно соблюдение диеты, исключающей излишнее газообразование в кишечнике. В случаях недостаточной визуализации применяют дополнительные методы подготовки [46–48].

1.2.2 Рентгеновская компьютерная томография

Преимущество и неоценимая польза мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) заключается в возможности за один сеанс исследовать печень, всю брюшную полость и грудную клетку. РКТ – исследование с высокой разрешающей способностью: сканер получает срезы толщиной до миллиметра и преобразует их в изображения в разных осевых проекциях, что улучшает диагностику небольших образований. Высокая разрешающая способность и максимальная интенсивность, а также реконструкция объемного трехмерного изображения позволяют определить точную сегментарную локализацию и границы опухоли [62,74]. Сосудистая реконструкция позволяет визуализировать печеночную артериальную и портальную венозную анатомию, минуя необходимость проведения ангиографии при планировании хирургической резекции опухоли [78]. Измерение размеров опухоли и нормальной ткани печени также более точно при РКТ [75–76,78]. Метастазы малых размеров часто полностью гипervasкулярны во время артериальной фазы, тогда как очаги больших размеров имеют гипervasкулярный «ободок» и гиповаскулярный центр, а во время портальной венозной фазы все образования обычно гиповаскулярны [77, 78]. Артериальная фаза и фаза равновесия не имеют большой ценности в сравнении с венозной фазой РКТ в обнаружении метастазов колоректального рака. Венозная фаза – самая ценная в плане обнаружения метастазов в печени [79]. Использование тонких срезов в 5 и 3,75 мм даёт гораздо лучший результат по сравнению с применением срезов толщиной 7,5 и 10 мм. Для осевых проекций рекомендуемая толщина срезов составляет 2–4 мм [80, 81]. В структуре метастазов колоректального рака кальцинаты определяются в 11% случаев [82]. Кальцинированные метастазы лучше визуализируются на неконтрастных томограммах, чем на томограммах с портально-венозными фазами.

В целом, РКТ – метод предпочтения для диагностики метастазов колоректального рака в печени [83], но, к сожалению, имеет ограничения к применению у пациентов с аллергией на контрастные препараты или с почечной недостаточностью.

1.2.3 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография чаще применяется в качестве метода первичного изображения, чем метода окончательной диагностики [84, 85]. Данное исследование отличается высоким естественным контрастированием мягких тканей, технической применимостью при выборе импульсного режима, биохимической и анатомической информацией, чувствительностью к потоку крови и контрастному насыщению, возможностью многоплоскостного сканирования [86–88].

Интенсивность сигналов метастазов T1 и T2 регулируется, но обычно используется пролонгированный сигнал, приводящий к T1-взвешенным последовательностям от гипо- до изоинтенсивности и T2-взвешенным последовательностям от изо- до гиперинтенсивности. Эта особенность используется при T2-ВИ многоэховом изображении путем сравнения умеренно T2-взвешенной (TE < 120) и интенсивно T2-взвешенной (TE > 160) последовательностей. В результате метастазы становятся прогрессивно менее интенсивными, что отличает их от несолидных доброкачественных образований, таких как кисты и гемангиомы. Метастатические опухоли с влажным некрозом, кистозные новообразования и гиперпластические неоплазмы могут показать более высокую интенсивность сигнала с удлиненным временем задержки эхо-сигналов. На T2-ВИ 25% метастазов, особенно колоректального рака, могут показать гиперинтенсивное кольцо или ореол (видимая опухоль), окружающие центральную гипоинтенсивность (коагуляционный некроз, фибрин или муцин) [89, 90].

Самыми частыми изображениями метастазов являются знак «пончика», просматриваемый на T1-ВИ, и симптом «мишени» на T2-ВИ [90, 91]. Симптом «пончика» показывает низкоинтенсивный сигнал ободка, окружающего центр неправильной или овальной формы еще меньшей интенсивности. Знак «мишени» состоит из гиперинтенсивного центра (влажный некроз), окруженного менее интенсивным кольцом жизнеспособной опухолевой ткани.

Информативность проводимого исследования существенно повышается после внутривенного введения контрастного вещества [92, 93]. Гиперваскулярные ме-

тастазы показывают выраженное раннее усиление в виде непрерывного кольца, которое на поздних снимках заполняется из центра или может продемонстрировать раннее равномерное усиление. Во время фазы портальной вены гипervasкулярные метастазы могут стать изо- или гипоинтенсивными. Гиповаскулярные метастазы просматриваются как гипоинтенсивные массы, которые могут иметь усиливающийся периферический ободок, лучше просматриваемый в артериальную фазу. Прогрессивное центростремительное заполнение может происходить в замедленные фазы. Периферическое вымывание, в котором периферический ободок теряет насыщенность к центру поражения, также может наблюдаться на поздних снимках [94, 95–97]. Эти данные свидетельствуют о 25% чувствительности и 100% специфичности диагноза злокачественности.

1.2.4 Интервенционная диагностика

А. Пункции под контролем ультразвука

Ультразвуковое исследование сопровождается диагностические и лечебные вмешательства практически с первых лет внедрения в медицинскую практику последних. Так, в 1969 г. А. Kratochwil впервые сообщил об использовании ультразвука для контроля проведения аспирационной пункции на приборах, работающих в А-режиме. Он описал работу ультразвуковых датчиков с пункционным каналом [90]. В 1970 г. Р.А. Gammelgaard и Н. Holm сообщили о разработанных ими пункционных адаптерах для датчиков, работающих в В-режиме. С 1972 года интервенционная эхография стала использоваться в гинекологии: Н. Holm описал чрескожную пункцию овариальных опухолей. Он и его сотрудники произвели более 500 процедур с небольшим количеством осложнений [98, 99]. В 1982 г. David Graham и Roger C. Sanders в госпитале Johns Hopkins (Балтимор) произвели чрезвычайную аспирацию тазовых масс под трансабдоминальным ультразвуковым контролем.

Дальнейшее развитие диагностических и лечебных пункций под эхографическим контролем осуществлялось в основном в трёх направлениях: в направлении разработки новых и совершенствования старых технических устройств (аппараты

для ультразвуковой визуализации, датчики, системы контроля продвижения пункционных игл); усовершенствования инструментария (иглы, катетеры, дренажные системы) и технологических процессов для повышения эффективности и профилактики осложнений вмешательства [100].

Современные методы биопсии должны отвечать следующим требованиям: быть высокоточными и воспроизводимыми, обеспечивать достаточное количество материала для проведения цитологического, гистологического исследования и не представлять чрезмерной опасности для больного [101, 102].

Основные показатели диагностической ценности тонкоигольной аспирационной биопсии при диагностике онкопатологии под ультразвуковым контролем отличаются у разных авторов. По данным одного из обзоров, эффективность метода составляет почти 80%, чувствительность – 72–75%, точность – 92–98%, специфичность и прогнозирующая ценность положительного результата – 100% [102]. R. Nakamura с соавторами на основании собственных наблюдений делают заключение о вероятности ложноотрицательного результата тонкоигольной аспирационной биопсии, который может смутить в постановке правильного диагноза и отсрочить начало лечения злокачественных новообразований. Так ли иначе, по данным большинства авторов, УЗИ с биопсией является обязательным элементом алгоритма обследования больных с онкопатологией, в том числе с подозрением на метастазы колоректального рака в печени [103–106].

Интересны результаты мультицентрового исследования по изучению диагностической ценности тонкоигольных пункционных биопсий у пациентов с уже установленным диагнозом. В отношении к цитологическому, гистологическому и цитологическому в сочетании с гистологическим исследований результаты оказались следующими: чувствительность составила 87%, 94% и 94% (соответственно); специфичность – 100% (для всех трёх случаев); точность – 91%, 90% и 95% (соответственно). Тонкоигольная аспирационная биопсия правильно диагностировала все случаи метастазов, все случаи абсцессов и 62% случаев кистозных опухолей [102].

По данным литературы результаты биопсий опухолевых узлов под ультразвуковым контролем, отметили оптимальную визуализацию почти в 100% случаев

для поверхностно расположенных образований и в 88% случаев для глубоко расположенных узлов диаметром от 1 см. При этом в заключении патолога адекватность материала для цитологического либо гистологического исследования была отражена в 91% всех случаев. Среднее время нахождения пациента в процедурном кабинете составило 35 минут [103].

Осложнения диагностических и лечебных пункций под контролем ультразвука можно разделить на местные и общие. Под местными подразумевают осложнения, связанные с введением пункционной иглы в органы и ткани (повреждение органа, кровотечение, истечение биологической жидкости из постпункционного канала, диссеминацию опухолевых клеток, нагноение и т.п.). К общим осложнениям относят последствия, связанные с ответом организма на отдельные компоненты диагностических и лечебных пункций: болевой синдром; вагусные реакции (головокружение, тошнота, потоотделение, гипотензия, коллапс-симптомы); аллергию на анестетики и другие препараты. Как местные, так и общие осложнения пункций могут быть ранними (в течение 24 часов после пункции) и отсроченными, проявляющимися в течение 1–5 суток [100].

По другой классификации осложнения чрескожных биопсий делят на универсальные и органоспецифичные. Универсальные осложнения являются общими для всех биопсий и включают кровотечение, инфекцию и непреднамеренное ранение органа по ходу иглы. В литературе частота ятрогенных ранений, требующих хирургических вмешательств, не превышает 2% случаев, частота кровотечений с последующими трансфузией и/или оперативным вмешательством – от 0,1 – 2,0% до 5,0 – 10% (в зависимости от калибра применяемой иглы). Органоспецифичные осложнения связаны с ранением определенного органа. К ним, например, относят пневмоторакс при биопсии легкого. Частота развития органоспецифичных осложнений крайне вариабельна [107].

В зависимости от последствий американское общество кардиоваскулярной и интервенционной радиологии выделяет следующие группы осложнений инвазивных вмешательств:

1. Отсутствие осложнений.

2. Незначительные осложнения.

- нет необходимости в терапии, нет никаких последствий;
- номинальная терапия, нет последствий, требуется лишь ночной допуск для наблюдения за пациентом.

3. Значительные осложнения.

- требуется терапия и минимальная госпитализация (менее 48 часов);
- требуется серьезная терапия, незапланированное увеличение степени ухода за пациентом, длительная госпитализация (более 48 часов);
- постоянно неблагоприятное осложнение;
- смерть [107].

В исследовании С. Nolso и соавторов были проанализированы последствия 8000 пункций под контролем ультразвука: 3500 ТИАБ, 700 толстоигольных трепан-биопсий, 2800 пункций жидкостных скоплений (с использованием иглы для спинномозговых пункций 1,22 мм или катетера pig tail 7,5F) и 1000 чрескожных нефростомий. Общая частота значительных осложнений составила 0,187%, в том числе смертность – 0,038%. При исключительном использовании тонких игл смертность была ниже – 0,028% [108].

Чрескожная пункционная биопсия печени применяется наиболее часто. Она позволяет установить: диагноз, исключив группу заболеваний, имеющих сходную клиническую картину путем морфологической диагностики; активность процесса (с помощью индекса гистологической активности), степень его хронизации (с помощью индекса степени фиброза); эффективность терапии и прогноз заболевания. Существует много показаний к её проведению: лихорадка неясного генеза; заболевания, сопровождающиеся желтухой; подозрение на гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз); портальный цирроз при нехарактерной клинической картине; спленомегалия неясного происхождения;) установление активности, тяжести течения и формы поражения печени; системные заболевания с поражением печени; амилоидоз, жировая инфильтрация и прочие. Но максимально востребованной пункционная биопсия печени оказывается при подозрении на онкопатологию. Про-

тивопоказаниями к данному вмешательству являются: склонность к кровотечениям; беспокойное, тяжелое, коматозное и состояние пациента; нагноительные процессы в печени и соседних органах, эхинококк печени; длительная механическая желтуха; отсутствие необходимых условий для её проведения; множественные гемангиомы; застойная печень при сердечной недостаточности, перикардите или тромбозе печеночной вены. К относительным противопоказаниям относят: асцит, метастазы опухоли в печень, сопутствующие заболевания, повышающие опасность осложнений, отказ пациента от проведения биопсии. С осторожностью к пункционной биопсии печени относятся при наличии в ней множественных метастазов.

Для проведения чрескожной пункционной биопсии печени необходимы: ультразвуковой сканер с конвексным или линейным датчиком, адаптированным к проведению пункционной биопсии; разные пункционные иглы (наиболее широкое применение нашли одноразовые наборы для аспирационной биопсии по Menghini и одноразовые биопсийные иглы для трепан-биопсии печени) [143]. Для получения пунктатов для гистологического исследования применяют специальные инструменты и иглы диаметром от 12 до 18 мм.

При соблюдении всех технических условий и наличии опытной операционной бригады информативность биопсии печени под контролем УЗИ приближается к 100%, а частота неинформативных случаев колеблется в пределах 1,0 – 2,0% и во многом зависит от особенностей конституции пациента [143].

К относительно частым осложнениям пункционной биопсии печени можно отнести кровотечение, которое, как правило, наблюдается при геморрагическом диатезе и/или грубой травматизации органа вследствие технических погрешностей. Опасность кровотечения возрастает с увеличением калибра пункционной иглы и при повреждении межреберной артерии. Опасны внутренние кровотечения при проколе гемангиомы и пузырьной артерии (как правило, в случае аномального расположения последней). В общем, геморрагические осложнения с летальным исходом развиваются у 0,11 %, больных, не фатальные – у 2,4 % [141, 144].

Вторым по частоте осложнением биопсии печени является желчный перитонит, развивающийся вследствие кровотечения. Обычно желчь просачивается из атипично расположенного желчного пузыря или из расширенных желчных протоков. Истечение желчи выявляют при скинтиграфии желчных протоков. Как правило, в этих случаях требуется хирургическое лечение, но могут оказаться успешными консервативные мероприятия, включающие внутривенное введение растворов, назначение антибиотиков и наблюдение в отделении интенсивной терапии.

Довольно часто при биопсии печени наблюдается транзиторная бактериемия, особенно у больных с холангитом. Сепсис развивается крайне редко; при этом в посевах крови обычно находят *Escherichia coli*. Также возможны случайная пункция почки и толстой кишки, что редко имеет клиническое значение. Описаны единичные случаи развития плеврального шока, пневмоторакса и рефлекторного пареза кишечника. К кратковременным и легко устранимым осложнениям можно отнести: боль в месте пункции, падение артериального давления, тахикардию.

Б. Пункции под контролем КТ

Проведение биопсии под контролем КТ эффективно, однако сопряжено с высокой лучевой нагрузкой на пациента и медперсонал, большими экономическими затратами и доступно только лишь крупным клиническим центрам [101].

Преимущества УЗИ перед КТ заключаются в отсутствии ионизирующей радиации, мобильности, визуализации хода иглы на протяжении всего периода выполнения процедуры, более низкой стоимости [109,126]. Ультразвуковой контроль позволяет более быстро и точно выполнить биопсию по сравнению с КТ [106, 110]. В плане сравнения результатов биопсий под контролем УЗИ и КТ интересна работа К.Р. Brandt с соавторами, где точность диагностики составила 95% и 86%, соответственно. При этом вне зависимости от варианта лучевого сопровождения точность биопсий возрастала с увеличением размеров опухоли (с 81% – при диаметре менее 3 см. до 92% – при более крупных образованиях) и калибра пункционной иглы (здесь положительный результат колебался в пределах 85 – 92%) [103]. Значение диаметра пункционной иглы в отношении результатов вмешательства было отмечено и другими исследователями, по данным которых чувствительность биопсии

печени под контролем КТ составила 71,9% при использовании игл 22G и 86,7% – игл 20G. Полная диагностическая точность при этом достигла 61,8% и 73,3%, соответственно [112]. Среди других факторов, влияющих на результаты биопсии не зависимо от варианта лучевого сопровождения, выделяют: количество полученных образцов, опыт цитолога и штата отделения патоморфологии, качество имеющегося оборудования и навыков оператора [107].

Тем не менее, имеются единичные сообщения о коротком среднем времени проведения биопсии печени под контролем КТ: 22 минуты с диапазоном от 3 до 85 минут. Здесь же даётся более высокая чувствительность метода – 91,8%, специфичность – 98,9% и положительная прогнозирующая ценность – 99,7% [111]. Что вполне сопоставимо с результатами применения для контроля биопсии УЗИ.

Учитывая вышеизложенное большинство специалистов, предлагает использовать КТ только при необходимости проведения повторной биопсии и в случаях, когда в ходе УЗИ не удастся адекватно визуализировать субстрат [111, 113- 114].

Резюмируя обзор лучевых методов диагностики можно предположить, что их грамотное применение у больных с подозрением на метастатическое поражение печени значительно повышает шансы на правильный клинический диагноз, а в случае подтверждения метастазирования помогает выбрать оптимальный метод лечения заболевания и определить объемы соответствующего вмешательства: хирургической резекции или РЧА.

1.3 Виды локорегионарной терапии при метастатическом поражении печени

1.3.1 Химическая абляция

Химическая абляция – метод, заключенный во введении химически активного соединения (этиловый спирт, уксусная кислота и др.) в опухолевый очаг под контролем ультразвукового и лучевого наведения. Метод предложен N. Sugiura с соавторами в 1983 году в Японии [7, 8]. Целью было уменьшение частоты местных рецидивов после резекций печени [7]. Процедура введения химического агента до-

статочна проста, не требует длительной госпитализации. В настоящее время показанием к применению считают наличие гепатоцеллюлярного рака I или II стадии, развившегося на фоне цирроза печени. При колоректальном раке и вторичном поражении печени метод малоэффективен [7–9].

Принцип метода заключается в чрескожном пункционном введении в патологический очаг химического агента, который провоцирует коагуляционный некроз с последующим фиброзом опухолевой ткани. Минусом методики является частая необходимость повторной манипуляции для достижения стойкого эффекта. Показаниями к химической абляции в настоящее время являются [9,10]: поражения опухолями, не превышающими 30% объема печени; отягощенный соматический статус пациента; невозможность проведения хирургического лечения; наличие не более 5 метастатических очагов размером не более 5 см; ранний рецидив после резекции печени. Противопоказаниями считаются: нарушения свертываемости крови; тяжелое состояние пациента (наличие асцита, желтухи, явлений холангита и др.); невозможность выбора «безопасной» траектории позиционирования иглы; наличие метастатических очагов в других органах [7,9].

Трассу введения иглы выбирают таким образом, чтобы толщина паренхимы печени от места прокола капсулы до опухоли была не менее 3 см [9]. Одновременно вводится не более 30 мл спирта [7].

Критериями эффективности манипуляции считается: уменьшение размеров очага, уменьшение или полное отсутствие васкуляризации по данным УЗИ, КТ, МРТ, ангиографии; снижение показателя специфического маркера (альфа-фетопротеина) в сыворотке крови относительно исходных цифр через месяц после выполнения процедуры [7]. По данным литературы частота полной деструкции опухоли при первичных очагах печени диаметром менее 5 см составляет 75%, при новообразованиях печени более 5 см – 60%. Достаточно высокий процент остаточной опухоли (около 25%) является существенным минусом данной методики [11]. Частота связанных с методикой осложнений (болевого синдрома, лихорадка до 39,0°C, сдвиги в общем клиническом и биохимическом анализах крови, внутрибрюшные кровотечения, субкапсулярная гематома) не превышает 10% [11,12].

1.3.2 Криодеструкция

Началом применения криохирургии, как оперативного вмешательства, считается появление первых криогенных систем, работающих на жидком азоте при температуре минус 196 °С. Впервые метод был применен в 1970 году в нейроонкологии [13]. Техника криодеструкции относительно проста и заключается в погружении в опухолевую ткань криозондов, число которых зависит от объема очага. Рабочая температура криозонда составляет минус 185 – 195 °С, экспозиция воздействия – 15–20 минут [27].

Механизм криодеструкции (или криоабляции) заключается в повреждающем воздействии холода на ткани, как в центральной, так и в транзиторной, рабочих зонах криозонда [14, 15]. В центральной зоне происходит прямое воздействие на клетки с развитием некроза и последующей иммуномодуляцией. В транзиторной зоне гибель клеток осуществляется путем апоптоза. Повреждение центральной зоны происходит главным образом благодаря клеточной дегидратации под воздействием холода. Жидкость, расположенная во внеклеточном пространстве, замерзает быстрее, чем внутриклеточная, так как охлаждению последней препятствует клеточная мембрана. Дополнительным повреждающим клетки фактором является кристаллизация внутриклеточной жидкости с последующим оттаиванием кристаллов, фрагментацией и разрывом клеточной мембраны. Ишемическое повреждение клеток в центральной зоне обусловлено разрушением эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [20, 21].

К основному преимуществу метода следует отнести возможность неоднократного криогенного воздействия на очаг интереса, к недостаткам: высокую стоимость аппликаторов и необходимость использования достаточно дорогих аргона и гелия, которые в процессе работы выделяются в атмосферу, что требует дозаправки баллонов [21, 23].

Криоабляция характеризуется высоким риском кровотечения, что обусловлено отсутствием возможности коагуляции пункционного канала. Еще одним осложнением является шок, возникающий в случаях криовоздействия на большой

участок печени, что в свою очередь провоцирует мощный системный воспалительный ответ. Отсутствие эффекта теплоотведения повышает риск неполной деструкции опухолей, прилежащих к крупным сосудам [25, 27]. В структуре всех послеоперационных осложнений преобладают экссудативные плевриты (30%) [24]. Такие осложнения, как наружные желчные свищи, холангит составляют менее 10% [24–26].

Клинические результаты криоабляции остаются неудовлетворительными, что выражается в высокой частоте рецидивов опухоли [22–24]. Именно поэтому показания к её применению носят паллиативный характер. Как правило, криоабляцию применяют, когда выполнение резекции печени невозможно [25, 26].

1.3.3 Микроволновая абляция

Для лечения опухолей печени чрескожная микроволновая абляция впервые была применена в 1994 году [28]. Причиной долгого внедрения методики были проблемы транспортировки и реализации микроволновой энергии в тканях. Со временем были созданы установки необходимой мощности и диаметра [28,29]. Микроволновой аппликатор выполняет функцию антенны, излучающей электромагнитную энергию непосредственно на весь объем тканей, что приводит к их прямому нагреву [12, 119]. Диапазон излучения 915 МГц или 2,45 ГГц вызывает вращение заряженных молекул (главным образом воды) и под действием силы трения происходит преобразование кинетической энергии в тепловую. Микроволны способны беспрепятственно проникать в любые ткани даже через обезвоженные и обугленные структуры. Ткани нагреваются до очень высоких температур, превышающих 1500°C. В практической медицине это дает возможность создавать большие зоны некроза (до 8,5 см) [30, 32] за маленький интервал времени (2–8 мин) и минимизировать теплоотведение в зоне магистральных сосудов [30, 33].

Контролируемое повреждение клеток осуществляется температурами, значение которых превышает 1000 °C. Из-за таких крайне высоких значений большинство белков подвергается полной денатурации и не может быть распознано иммунной системой организма. В связи с этим противоопухолевый иммунитет не

формируется [33]. Дополнительными минусами микроволновой абляции являются: необходимость использования внутреннего охлаждения с целью снижения риска ожога смежных органов и тканей, что требует больших аппликаторов (14–17G или 2,1–1,5 мм), громоздкие волноводы и высокая стоимость расходного материала.

Преимуществом метода является возможность одновременного использования нескольких антенн, что позволяет:

- 1) воздействовать на большой очаг путем контралатеральной установки в него нескольких антенн с целью создания перекрывающихся зон некроза;
- 2) проводить абляцию опухоли неправильной формы;
- 3) одновременно воздействовать на несколько очагов [22, 30, 32, 33];
- 4) ожидать полный некроз опухолевой ткани, пренебрегая эффектом теплоотведения [33].

1.3.4 Радиочастотная абляция

Впервые осуществил нагревание небольшого участка живой ткани посредством радиочастотной энергии французский учёный J. A. d'Arsonval в 1891 году [30]. Разработка генерирующих установок и аппаратов со специальными электродами, позволяющих воздействовать на большой объём живой ткани, стала возможна лишь в начале 1990-х годов, что, в свою очередь, подвигло к использованию радиочастотной энергии в лечении злокачественных новообразований. Первый опыт использования РЧА для лечения мелких узлов гепатоцеллюлярного рака в 1995 году принадлежит Rossi S. и соавторам [31,37].

Вначале, РЧА позиционировалась, как циторедуктивное вмешательство исключительно у неоперабельных пациентов, однако с накоплением опыта и обобщением результатов, данная методика стала активно применяться в качестве самостоятельной альтернативы хирургическому лечению, в частности, у больных с высокой степенью операционного риска. Обнадеживающие результаты продемонстрировали британские хирурги под руководством Oishi A.J. В группе из 25 пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени трёхлетняя выживаемость после РЧА существенно не отличалась от таковой в группе из 20 человек

после хирургической резекции, составив 52,6% и 55,4%, соответственно [41]. Несколько ниже трёхлетняя выживаемость после РЧА была в исследовании европейских хирургов Gillams A.R. и Lees W.R.: в группе из 167 пациентов с вторичными очагами колоректального рака в печени она составила 40% [44, 124]. Аналогичный показатель трёхлетней выживаемости после РЧА в группе из 100 больных с тем же диагнозом был получен Machi J. с соавторами [41].

Для проведения радиочастотной энергии необходим замкнутый электрический контур, состоящий из генератора тока, системы передачи энергии и электрода. Тело пациента в данном случае является резистором [36]. Механизм РЧА основан на тепловом воздействии. Ток высокой частоты (в диапазоне 375–500 КГц), проходя через ткани и ионные каналы, благодаря присущему в них сопротивлению, вызывает движение ионов, что и приводит к нагреванию электрода и, как следствие, опухоли (эффект Джоуля) [33,34]. Выраженный нагрев происходит в области наибольшей плотности тока, то есть в месте контакта аппликатора с тканями. Далее тепловая энергия распространяется путем диффузии от центра к периферии, а глубина ее проникновения зависит от теплопроводности тканей и эффекта теплоотведения. Повреждение клеток напрямую зависит от температуры нагрева и продолжительности теплового воздействия. В итоге РЧА формируется три зоны: центральная – коагуляционного некроза; периферическая (или транзиторная) – сублетальной гипертермии и зона живых (неповрежденных) клеток [36,42]. Гибель опухоли наступает вследствие, как прямого воздействия радиочастотной абляции, в результате чего происходит денатурация белков клеточной мембраны и лизис клеток [40, 42], так и непрямого повреждения, индуцирующего ишемию и апоптоз [38,40]. Полная гибель, или некроз опухоли – основной показатель эффективности РЧА.

К основным преимуществам радиочастотной абляции перед остальными малоинвазивными вмешательствами в онкорadiологии относятся: относительно низкая себестоимость (стоимость оборудования и расходных материалов), простота генерации и транспортировки энергии, небольшой диаметр аппликаторов (18-21G или 1,25–0,8 мм) [36–39]; стимуляция системного противоопухолевого иммуни-

тета. Последнее преимущество подтверждается воспалительной реакцией в опухолевой ткани с инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, натуральными киллерами и лимфоцитами (В- и Т) в зоне РЧА и появлением тех же признаков в метастазах, не подвергшихся её воздействию, что и свидетельствует в пользу формирования общего иммунного ответа [39]. Системная иммунная реакция, возникающая после РЧА, обусловлена выделением в кровь РНК, ДНК, белков теплового шока (HSPs) и высокомолекулярной группы протеина В1 (HMGB1). Кроме того, в системном кровотоке отмечается повышение уровня интерлейкинов IL-1b, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) [39, 40]. Белок HSP70 играет ключевую роль в стимуляции противоопухолевого иммунитета; повышение его уровня коррелирует с ростом безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших РЧА [40, 43].

Существенным недостатком радиочастотной абляции является то, что при нагреве до температуры более 100°C происходит парообразование с высушиванием тканей и разрывом электрической цепи. Поэтому рабочими температурами при абляции является диапазон 60–100°C, который, с одной стороны, ограничивает размеры зоны абляции, а с другой – делает ее крайне чувствительной к эффекту теплоотведения [35, 41, 42]. Предложены разные способы, позволяющие снизить зависимость методики от вышеуказанных ограничений [36, 37]. К ним относятся: применение пульсирующей входящей энергии, использование водяного охлаждения, параллельная установка нескольких электродов, увеличение поверхности контакта с опухолью путем раскрытия электрода в виде зонтика или звезды, электронный контроль температуры [37–39].

Существует мнение, что на эффективность абляции, может влиять ряд факторов, связанных с анатомией метастазов – с их размером, вариантом кровоснабжением и локализации в органе.

Размер метастаза. В настоящее время активно дискутируется вопрос о максимальных размерах очага, при которых возможно выполнение РЧА. Несмотря на доступность появившихся в последнее время электродов, позволяющих за один сеанс подвергнуть деструкции образования до 7 см в диаметре, большинство авторов

продолжает высказывать сомнения в успешности абляции образований диаметром > 5 см, связывая это со сложностью создания полного коагуляционного некроза всех клеток по периферии опухоли и высокой вероятностью локальной опухолевой прогрессии [120–123]. Другой причиной рецидива опухоли могут служить мелкие сателлитные очаги, которые располагаются по периферии основного, крайне плохо поддаются лучевой диагностике и впоследствии «выпадают» из зоны полного некроза при РЧА [117]. Связь между размером опухоли и показателями локального лучевого контроля (визуализация образования) продемонстрирована в одном из исследований (Таблица 1) [121].

Таблица 1 – Показатели локального контроля в зависимости от размера опухоли

<i>Диаметр опухоли, мм</i>	<i>Оптимальный лучевой контроль, %</i>
< 20	90%
20–30	70–90%
30–50	50– 70%
> 50	< 50%

Зависимость эффективности РЧА от размера опухоли прослеживается в Таблице 2 [115–117].

Таблица 2 – Показатели эффективности РЧА в зависимости от размера опухоли

<i>Автор, год публикации</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>Тип опухоли</i>	<i>Кол-во опухолей, подвергшихся РЧА</i>	<i>Средний диаметр опухолей, см</i>	<i>% полного некроза после РЧА</i>
Lencioni (1998)	29	метастаз	53	2,9	77
Solbiati (1999)	20	метастаз	20	2,6	85
Solbiati (2005)	166	метастаз	378	3,0	78

Расположение метастатического очага. В случае подкапсульного расположения метастаза или его прилегания к полному органу (например, к кишечнику или к желчному пузырю) в момент воздействия РЧА образуется так называемая буферная зона (диаметром до 4 мм), в пределах которой может наблюдаться эффект неполного некроза опухолевой ткани. Здесь же имеется риск перфорации указанных органов [40].

Кровоснабжение печени и метастаза. Печень силу своей основной детоксикационной функции отличается активным кровообращением. Через неё проходит около 1,5 литров крови в минуту, поступающей в основном через воротную вену, которая и является главным источником распространения раковых клеток. Таким образом, источником метастазирования в печень, чаще всего является первичный рак органов бассейна воротной вены [129,131].

Кровоснабжение метастазов в большинстве случаев осуществляется из вновь образованных сосудов, стенка которых, как правило, истончена и имеет незавершенное гистологическое строение [134–136]. По данным Е.А. Белолопотко, в артериях злокачественной опухоли мелкого и среднего калибра интима представлена одним эндотелием, а стенка вен состоит из эндотелия и одного или нескольких слоев гладкомышечных клеток [136].

В целом, по типу кровоснабжения можно выделить невазкулярные и васкулярные метастазы [113,136]. При первом типе сосуды опухоли не поддаются обычной диагностике. При втором – метастазы могут иметь либо явную васкуляризацию, представляющую собой сеть сосудов, либо располагаться в непосредственной близости от артерий или вен печени, то есть периваскулярно. И то, и другое при втором типе из-за эффекта теплоотведения вовремя РЧА снижает повреждающую силу температурного воздействия. В результате риск сохранения опухолевой ткани в пограничной зоне аблации повышается [115,128,130]. Распространённость васкулярных опухолей печени представлена в Таблице 3 [115–117].

Таблица 3 – Данные распространенности васкуляризированных опухолей.

<i>Авторы, год</i>	<i>Метастазы в печени</i>
Taylor et al., 1987	46%
Ohnishi et al., 1989	36,4%
Tohara et al., 1991	29%
Numata et al., 1993	93,7%
DeGaetano et al., 1997	67,6%
Numata et al., 1997	78%
Gaiani et al., 1998	100%

Е.А. Белолопотко с соавторами в своём исследовании наблюдали гиперваскуляризацию у 67% больных с очагами в печени диаметром более 3,0 см, у остальных пациентов васкуляризация метастазов была менее выражена [136].

Эффект теплоотведения особенно важен, когда опухолевая ткань печени прилежит к сосуду или окружает его, то есть при РЧА периваскулярных метастазов. При этом, чем крупнее сосуд, тем более выражен этот эффект. Диаметр паренхиматозных печеночных артерий, как правило, меньше диаметра сопутствующих вен [139, 140]. За пределами центральной воротной области артерии редко достигают уровня 3 мм, который, по данным некоторых исследований, считается пороговым для начала действия эффекта радиатора [138, 139]. Тем не менее, и в этих случаях для минимизации теплопотери во время РЧА многие авторы активно предлагают и используют предварительную химиоэмболизацию артерий [130]. Применение этой методики показало хорошие результаты, но оказалось невозможным в виду противопоказаний у пациентов с сердечной недостаточностью (при фракции выброса левого желудочка менее 50%), у пациентов с почечной недостаточностью (при уровне креатинина более 177 ммоль/л) и при некоторых других патологических состояниях [131–133]. Естественно, что для таких случаев требуется найти другой способ ограничения эффекта теплоотвода и повышения эффективности РЧА.

Крайне важное значение в отношении теплопотери во время РЧА имеют вены диаметром ≥ 3 миллиметров (т.е. больше порогового значения эффекта радиатора), прилежащие к периваскулярным метастазам. В таких случаях с целью минимизации потери тепла, возникающего, как правило, в пределах переходной зоны шириной 2,0 – 4,0 мм., целесообразно рассмотреть вопрос о механической или иной окклюзии этих сосудов. В пользу безопасности такого подхода свидетельствуют результаты небольшого исследования, согласно которым серьёзные осложнения в исходе подобных вмешательств (в том числе ишемические, системная воспалительная реакция, печеночная недостаточность) не возникают [139]. Основываясь на данных Lu DS и соавторов [115], не стоит беспокоиться и о возможном повреждении более крупных артерий и вен в этом случае: в ходе исследования ни один располагающийся рядом функционально значимый сосуд не пострадал.

Стоит ли опасаться клинически значимых изменений в здоровой ткани печени в ответ на окклюзию вены диаметром ≥ 3 мм? В подобных исследованиях гипертрофия контралатеральной доли печени наблюдалась только при окклюзии крупных ветвей воротной вены (как правило, к 4-й неделе после вмешательства) [137, 38]. В другом исследовании (Аоки Т. и соавторов) были отмечены единичные случаи развития сегментарных инфарктов в подобных ситуациях [136]. При окклюзии вен меньшего диаметра данных за подобные изменения или сегментарную атрофию здоровой ткани печени ни в одном из исследований получено не было [139].

В отношении минимизации эффекта теплоотведения при РЧА метастазов с прилежащей веной диаметром ≥ 3 мм остаётся решить вопрос о способе предварительной окклюзии сосуда. Их механическая эмболизация не выполнима или технически сложна в виду удалённого расположения от магистральных вен, а эмболизация последних клинически не оправдана и/или сопряжена с нежелательными побочными изменениями в печени. Поэтому остаётся искать другой принципиально новый способ повышения эффективности РЧА в подобных случаях.

В завершении обзора методик, применяемых с целью локорегионарной терапии метастатического поражения печени, следует отметить, что наиболее перспективной и широко применяемой из них является радиочастотная абляция, эффективность которой по данным некоторых исследований не уступает таковой при хирургическом лечении. Но и здесь перед профильными специалистами встаёт ряд нерешённых вопросов: не разработан алгоритм отбора пациентов для РЧА, то есть не выработаны четкие показания и противопоказания к вмешательству; нет удобных рабочих шкал прогноза его эффективности при планировании манипуляции, остаются сомнительными результаты абляции некоторых вариантов метастатического поражения, например, периваскулярных очагов, когда отрицательный эффект теплоотведения максимально выражен. Отсюда необходимы:

– разработка инструмента (прогностической шкалы), позволяющего с высокой точностью оценить вероятность полного опухолевого некроза в зависимости от вариантов сочетания этих факторов и, тем самым определить показания к тому

или иному варианту лечения, выбрать оптимальные сроки контрольного обследования в случае выбора РЧА;

– поиск и внедрение новых способов, позволяющих повысить эффективность РЧА, в частности, в случае абляции периваскулярных очагов. В этом направлении наиболее перспективным выглядит методика предварительной коагуляции вены, прилежащей к метастазу. Именно разработке и проверке результатов этой методики будет посвящена часть диссертационной работы.

Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной материал исследования составили данные историй болезни пациентов, которым в период с 2014 по 2020 гг. включительно в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере проводилась радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени. Связанные с этим диагностические и лечебные мероприятия были выполнены в соответствии с принятыми в Белоруссии стандартами лечения основного заболевания.

Из основных методов диагностики и терапии применялись: КТ с болюсным контрастным усилением, ультразвуковое исследование, Smart-fusion (режим совмещения), диагностические пункции под контролем ультразвука и собственно РЧА под ультразвуковым контролем. Пункционный материал направлялся на гистологическое и цитологическое исследования.

Для лучевого контроля результатов лечения использовали КТ с болюсным контрастным усилением и ультразвуковое исследование целевых анатомических областей. На всех этапах обязательно учитывались общеклинические и лабораторные данные пациентов.

2.1 Характеристика изученных групп пациентов

В исследование вошли данные 102 пациентов. Из них для решения первых четырёх задач были использованы истории болезни 51 пациента с РЧА по поводу солитарных метастазов колоректального рака в печени.

Для решения последней (пятой) задачи (разработки способа, повышающего эффективность РЧА) в исследование были включены данные пациентов с периваскулярными очагами колоректального рака в печени: 28 – в группу РЧА без коагуляции прилежащей к метастазу вены и 23 – в группу РЧА с предварительной коагуляцией вены. В рамках решения этой задачи допускалось наличие у пациентов нескольких (до трёх) метастазов в печени.

Исходная характеристика группы пациентов с РЧА по поводу солитарных метастазов колоректального рака в печени представлена в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Описательные статистики качественных показателей группы пациентов с РЧА солитарных метастазов колоректального рака в печени (n = 51).

	<i>Число наблюдений</i>	<i>Частота</i>	<i>Всего наблюдений</i>
Пол			
ж	27	52,9%	51
м	24	47,1%	
TNM (T) стадия			
2	8	15,7%	51
3	11	21,6%	
4	32	62,7%	
Синхронные (0) Метахронные (1) mts			
0	41	80,4%	51
1	10	19,6%	
Гистология, степень дифференцировки (G)			
2	36	70,6%	51
3	15	29,4%	

Таблица 5 – Описательные статистики количественных показателей группы пациентов с РЧА солитарных метастазов колоректального рака в печени (n = 51).

<i>Показатель</i>	<i>Среднее значение ± СКО</i>	<i>Медиана</i>	<i>Квар- тили</i>	<i>Мин. значение</i>	<i>Макс. значение</i>	<i>p (тест Ша- пиро – Уилка)</i>
Возраст	63,6±10,6	62	[58; 70]	42	84	0,07
Размер mts, мм	27,7±9,73	26	[22; 33]	9	52	0,15
Койко-день в стационаре	4,67±2,37	4	[3; 5]	3	16	<0,0001
Локализация mts (S – сегмент печени)	6,33±7,31	6	[4; 7]			

Подробнее распределение пациентов по возрасту и локализации метастазов представлено на Рисунках 1 и 2.

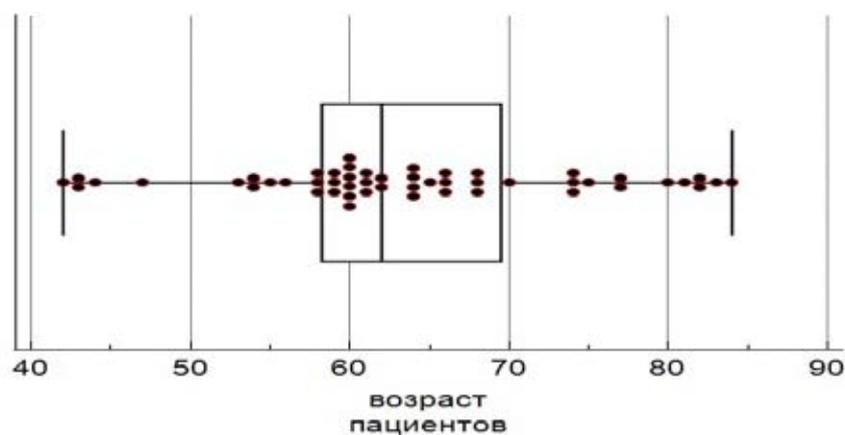


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту

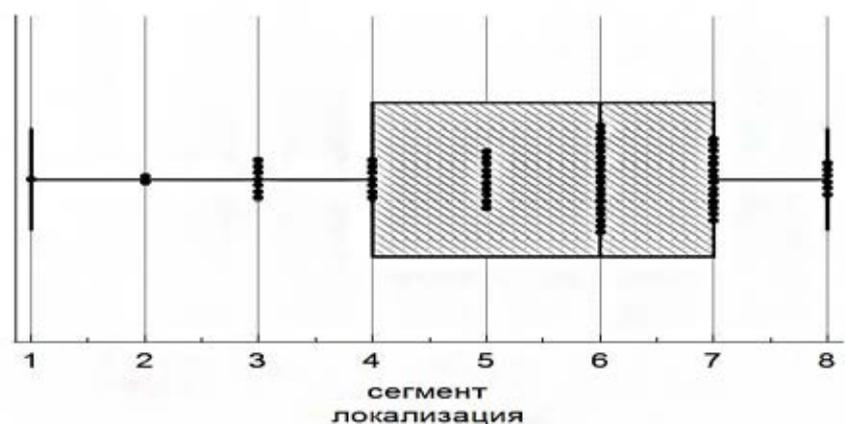


Рисунок 2 – Распределение пациентов по локализации метастазов в печени

На Рисунке 2 видно, что наиболее часто метастазы колоректального рака диагностировали в правой доле печени.

Исходные данные сравниваемых в рамках решения пятой задачи двух групп больных с периваскулярными очагами колоректального рака в печени (с коагуляцией прилежащей к метастазу вены до РЧА и без таковой) представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика сравниваемых групп больных с РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени.

	<i>РЧА без коагуляции вены, N = 28</i>	<i>РЧА с коагуляцией вены, N = 23</i>	<i>p</i>
Возраст	60.5 [58; 68]	62 [60; 74]	0.4
Женщины (ж)	14 (50%)	13 (57%)	0,8
Мужчины (м)	14 (50%)	10 (43%)	
TNM (T) стадия			
2	6 (21%)	2 (9%)	0,1
3	8 (29%)	3 (13%)	
4	14 (50%)	18 (78%)	
Количество метастазов в печени			
1	20 (71%)	20 (87%)	0,1
2	7 (25%)	1 (4%)	
3	1 (4%)	2 (9%)	
Синхронные метастазы			
ж	23 (82%)	18 (78%)	0,7
м	5 (18%)	5 (22%)	
Метахронные метастазы			
ж	5 (18%)	5 (22%)	0,7
м	23 (82%)	18 (78%)	
Размер метастазов	23,5 мм (20,5; 30,0)	29,0 мм (25; 36)	0.3
Локализация метастазов (сегмент печени)	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0,4
Диаметр прилежащей вены, мм.	3.3 (3,1; 3.6)	3,5 (3,2; 3,8)	0,5
Гистология, степень дифференцировки (G)			
G 2	20 (71%)	16 (70%)	1,0
G 3	8 (29%)	7 (30%)	

Диаметр прилежащего к метастазу сосуда оценивался с помощью методики цветового доплеровского картирования (ЦДК). Полученные средние значения приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Результаты измерения диаметра прилежащей к метастазу вены у больных с РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени.

Показатель	Среднее значение \pm СКО	Медиана	Квартили	Мин. значение	Макс. значение	p (тест Шапиро–Уилка)
Диаметр прилежащей вены, мм	3,55 \pm 0,45	3,5	[3,2; 3,8]	2,7	4,6	0,28

Таким образом, в начале исследования две сравниваемые между собой группы больных с РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени были сопоставимы по основным параметрам.

2.2 Ультразвуковое и рентгенологическое исследования

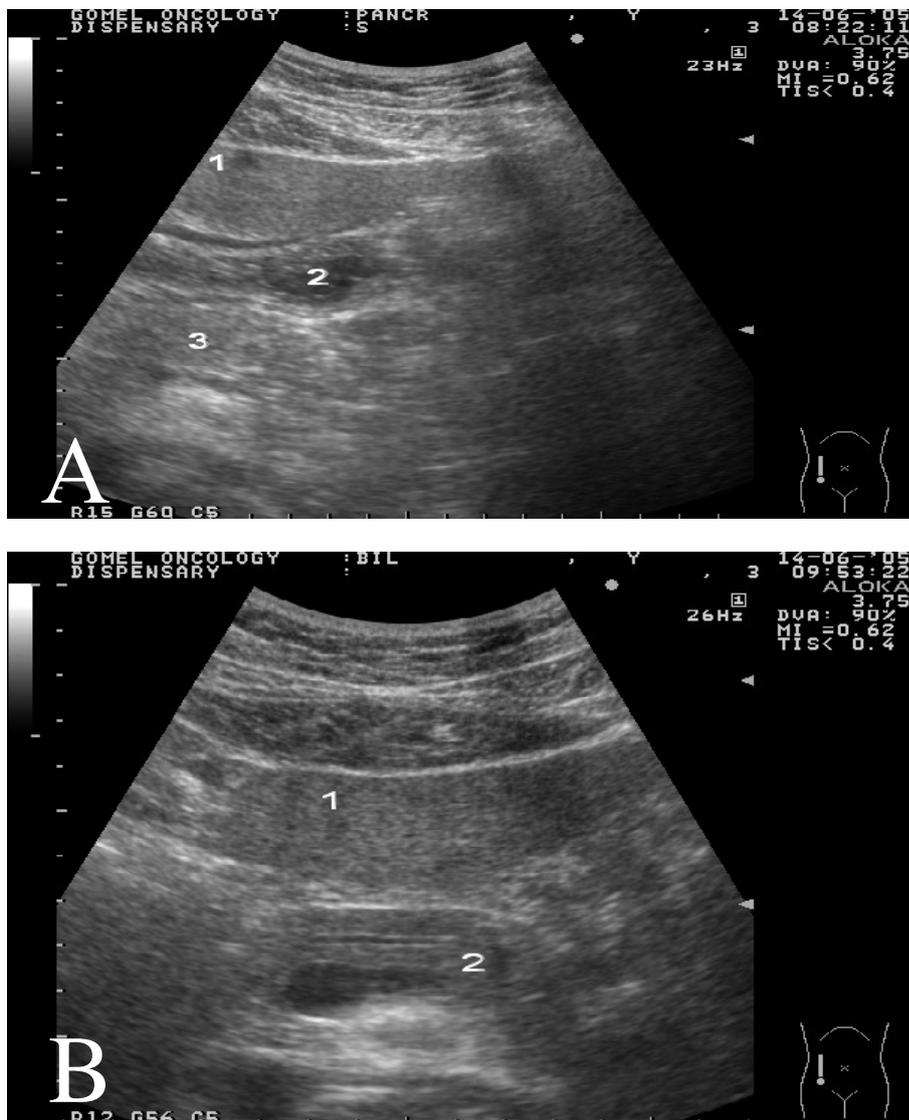
Ультразвуковое исследование печени проводилось с помощью ультразвуковых сканеров Aloka Prosound Alpha 6, Voluson 730 expert, Toshiba Aplio XG, Samsung Medison RS80, Hitachi ARIETTA V70, оснащенных конвексными электронными датчиками для исследования органов брюшной полости с рабочей частотой 3,5 МГц.

Исследование выполнялось натощак либо после 8-часового голодания. В течение 2–3 дней перед исследованием пациенту необходимо было поддерживать диету, не содержащую пищу, вызывающую повышенное газообразование в кишечнике (исключались из рациона фрукты и овощи, особенно бобовые и грубоволокнистые культуры, содержащие большое количество целлюлозы, свежая капуста, турнепс, редис, виноград и его сок, сильно газированные напитки, продукты, вызывающие бродильные реакции (баранье мясо) или те, в которых самостоятельно протекают реакции ферментации и брожения (квас), свежие молочные продукты, черный хлеб, продукты квашения). В день обследования пациенты воздерживались от курения и жевания резинки.

Запрещалось проведение рентгенологических исследований с барием и эндоскопических исследований кишечника в течение 24 часов до исследования, так как воздух и контраст экранируют ультразвуковые лучи, не позволяя им достичь ПЖ.

В случае повышенного газообразования в кишечнике больным назначался приём пеногасителей (цеолат, диметикон, симетикон, дисфлатил и др.).

Для пациентов с функционально замедленным опорожнением желудка применялась методика подготовки к исследованию с помощью эритромицина [10–А]. Метод основан на том феномене, что эритромицин, помимо своего основного антибиотического действия, отличается выраженным прокинетическим эффектом в отношении желудка. Натощак, за 1 час до исследования назначался пероральный прием 200 мг эритромицина с 10 мл воды. Через час после приема препарата проводилось исследование печени с оценкой степени фармакологического воздействия (Рисунок 3 А, В).



Примечание – **А** – до приема пеногасителей: 1 – печень, 2 – желудок, 3 – ПЖ; **В** – после приема пеногасителей: 1 – печень, 2 – ПЖ

Рисунок 3 – Подготовка к УЗИ с помощью пеногасителей

При выполнении УЗИ печени придерживались стандартной методики, изложенной в «Клиническом руководстве по ультразвуковой диагностике» под редакцией В.В. Митькова [118]. Для максимально полной визуализации отделов печени достаточно проведения сканирования в трех плоскостях: косого, продольного и поперечного.

Рентгенологическое исследование

В рамках рентгенологического исследования применялась КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастным усилением.

В плане подготовки перед КТ пациенты сдавали анализ на уровень креатинина в крови; при употреблении жидкости отдавалось предпочтение воде без газа; ограничивали пищу за 6–8 часов до исследования; очищение кишечника естественным путем или с помощью клизмы.

Перед исследованием собирался анамнез о возможной аллергической реакции на йодсодержащие препараты и аллергии на медикаменты; о наличии бронхиальной астмы и нарушениях работы почек, если таковые имеются в анамнезе; о систематическом приеме каких-либо медикаментов; о наличии несъемных протезов, штифтов, осколков и других металлосодержащих изделий, которые могут повлиять на качество изображения.

КТ выполнялось на 16-спиральном томографе Aquilion LB (Toshiba) с внутривенным болюсным контрастированием при помощи автоматизированного инжектора. Сканирование выполнялось с шагом стола 1 мм во все фазы исследования. После введения в/в контрастного препарата, проводилась серия повторных сканирований в артериальную фазу (при задержке 30–35 с), в венозную (при задержке 80–90 с) и в отсроченную (спустя 10 мин). В качестве контраста использовались «Визипак», «Омнипак», «Томогексол» – плотности 300, 320, 350, с расходом 1 мл/кг с использованием автоматического инжектора «Ulrich».

Контрольное КТ-исследование проводилось спустя 1 месяц после РЧА, далее – 3, 6 и 12 месяцев (в соответствии с методическим руководством NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines® version 3.2021)).

2.3 Биопсии под ультразвуковым контролем

Безусловным приоритетом в области оперативного ультразвука является безопасность пациента, которую обеспечивали, соблюдая перечисленные ниже условия.

1. Отсутствие выраженного нарушения свертывающей системы крови, тяжелой формы сахарного диабета.

2. Наличие согласия пациента на проведение пункции.

3. Контролируемое сознание пациента, обеспечивающее возможность контакта с ним на протяжении всей процедуры.

4. Четкая визуализация искомого образования или объекта. В противном случае отсутствует гарантия точного доступа к цели и велика вероятность повреждения объектов, находящихся в зоне акустической тени.

5. Выбор наилучшего доступа к объекту, который зависит не только от анатомических особенностей, но и от дыхательной адекватности пациента. Необходимо наличие у оператора безукоризненного знания топографической эхоанатомии во избежание повреждения крупных кровеносных сосудов, нервов, паренхиматозных и полых органов (кишечника, желчного пузыря и др.). При выборе пункционной трассы следует оценить расположение прилежащих структур для поиска наиболее короткого расстояния до цели. С другой стороны, в некоторых случаях мы можем отойти от принципа наименьшего пути к искомому объекту в целях максимальной безопасности.

6. В целях достижения наибольшего качества и быстроты взятия материала (синхронизированного с задержкой дыхания), а также наименьшей болезненности оптимально применение специального адаптера для максимально точного следования ходу пункционной линии. Если невозможно соблюсти строгую прямолинейность хода, необходимо отказаться от этого метода и перейти на способ «свободной

руки», тупо смещая при необходимости органы, опасные в плане повреждения или раздвигая их инфильтрацией раствора новокаина. Положительных результатов можно достичь, используя биопсийный пробоотборник, обладающий достаточно большой скоростью взятия материала. Если же его механической энергии недостаточно для пункции плотных и кальцифицированных опухолей, необходимо использовать трепанационные иглы с ручным управлением.

7. Адекватное общее и местное обезболивание. Для местной анестезии одинаково эффективны все доступные препараты (новокаин, трикаин, лидокаин, ультракаин и др.).

8. Применение сертифицированных и заранее апробированных инструментов.

9. Обязательное проведение первого этапа вмешательства (собственно пункции) «одними руками». Только при этом можно гарантировать точность попадания в мелкие объекты без опасности повреждения прилежащих структур.

10. Строгое соблюдение санитарно-гигиенических мер в отношении помещения, где проводятся пункции, обработка материалов и инструментария, обработка рук оператора, кожи пациента и др.

11. Психологическая подготовка пациента с целью ликвидации либо уменьшения страха перед пункцией. По показаниям использование седативных препаратов типа «дневных» транквилизаторов.

12. Профессиональная и психологическая готовность оператора к проведению пункции, а хирургов – к проведению экстренной операции при развитии угрожающих жизни осложнений.

Инвазивные вмешательства на печени выполнялись с использованием ультразвукового аппарата Aloka SSD-630, оснащенного электронным конвексным датчиком с рабочей частотой 3,5 МГц со съемным пункционным адаптером (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Насадка на ультразвуковой датчик

Для осуществления трепан-биопсий применялся автоматический биопсийный пробоотборник High Speed-Multi фирмы VIP, позволяющий регулировать длину столбика забираемого материала в двух режимах – 15 и 22 мм (Рисунок 5) с набором игл для режущей биопсии тканей 16G и 18G (Рисунок 6).



Рисунок 5 – Биопсионный пробоотборник с открытой защитной крышкой



Примечание – Вверху – крепежный конец, который помещается в автоматический пробоотборник, внизу – биопсийный конец иглы

Рисунок 6 – Трепанационная игла

Ультразвуковой контроль развития возможных осложнений производился непосредственно после проведения пункции, при необходимости повторно в день проведения процедуры, затем на следующее утро после проведения манипуляции. Все пациенты находились под наблюдением дежурного медперсонала, при клинической необходимости проводились дополнительные методы лабораторно-инструментального обследования. Дальнейший контроль осуществлялся в процессе наблюдения либо лечения пациентов, а также при контрольных явках пациентов в онкологический диспансер.

Пациенты были предупреждены о характере проводимой процедуры, а их информированное согласие было зафиксировано в истории болезни или в амбулаторной карте.

Для выполнения биопсии печени больных госпитализировали. После решения вопроса о наличии показаний и отсутствии противопоказаний к выполнению пункции больной приступал к необходимой подготовке.

Перечень диагностических процедур и мероприятий перед пункционной биопсией печени:

- 1) общий анализ крови, включая уровень тромбоцитов ($> 100\ 000/\text{л}$);
- 2) время кровотечения, время свертывания крови;
- 3) ПТИ;
- 4) группа крови и резус-принадлежность;
- 5) УЗИ печени;
- 6) подписанное согласие пациента;
- 7) отказ от приема коагулянтов и других нестероидных противовоспалительных препаратов;
- 8) Необходимо проверить способность больного задерживать дыхание для минимизации риска ятрогенных осложнений.

Техника выполнения манипуляции

1. С помощью УЗИ определялись положение и глубина расположения метастаза печени.
2. При помощи ЦДК (ЭДК) определялся целевой сосудистый паттерн.

3. Обработывалось антисептиком и отграничивалось место пункции салфетками (стерильной пленкой).

4. При необходимости закреплялся пункционный адаптер на датчике, определялось оптимальное место для разреза кожи и введения пункционной иглы.

5. Местное обезболивание проводилось в направлении предполагаемого хода иглы с использованием новокаина либо лидокаина с обязательной инфильтрацией капсулы Глиссона.

6. Скальпелем производился разрез кожи и подкожной клетчатки (длиной до 4 мм) в ранее намеченном месте.

7. При команде задержать дыхание пациенту через разрез вводилась игла под контролем УЗИ в направлении объекта исследования (кончик иглы благодаря способности отражать ультразвук становится видимым сразу же после прохождения кожи);

8. При введении и продвижении иглы учитывались следующие основные моменты.

8.1 Возможные проблемы визуализации иглы:

а) может быть видимой только часть иглы, например, в случае, когда передний отрезок иглы выходит из плоскости сканирования и становится невидимым;

б) может быть затруднена визуализация кончика иглы при пункции метастазов, когда иглу удается увидеть только при движении и с большими трудностями в неподвижном состоянии.

8.2 Меры улучшения визуализации иглы;

а) повернуть иглу (например, срезом вверх);

б) для определения подвижности тканей использовать цветное и тканевое доплеровское картирование, не забывая о том, что в возникающие движения, как правило, вовлекается весь орган, а не только игла.

8.3. Водить иглу так, чтобы она оказывалась преимущественно в периферической части метастаза с целью:

а) получения наиболее информативного материала для цитологического и гистологического исследований (опухоль кровоснабжается от периферии к центру и именно в этой зоне находятся наиболее жизнеспособные ткани);

б) профилактики центральных некрозов.

9. Производился забор материала и сразу же удалялась трепанационная игла.

10. Полученное содержимое наносилось на обезжиренное предметное стекло путем равномерного распределения по поверхности, либо путем создания мазков-отпечатков. Полученный столбик ткани помещался в сосуд с 10%-м раствором нормализованного формалина.

11. После пункции обрабатывалась кожа пациента, на место пункции накладывалась асептическая повязка или бактерицидный пластырь.

2.4 Мульти模альная визуализация S-fusion

При написании данной работы и при планировании РЧА активно использовалась методика Smart-Fusion («умное слияние») – технология мульти模альной визуализации (объединение разных методов лучевой диагностики), которая позволяет проводить УЗИ с одновременным выводом на экран (в реальном времени) соответствующих срезов КТ или МРТ.

Технология S-Fusion позволила значительно расширить объем получаемой диагностической информации за счет объединения информации двух диагностических модальностей, на одном экране планировать и выполнять наведение биопсийной иглы (при инвазивных вмешательствах), более точно контролировать ход интервенционных манипуляций (например, радиочастотная абляция печени).

В начале работы с S-Fusion необходимо рядом с УЗ-аппаратом создать магнитное поле, излучатель которого располагается на стойке, рядом с кушеткой пациента, а приемник (магнитные сенсоры) закрепляется на ультразвуковом датчике. Эти сенсоры определяют положение датчика в пространстве относительно пациента. Далее происходит настройка положения ультразвукового датчика и его ориентации в пространстве относительно тела пациента (принцип реализации можно сравнить с технологией автомобильной GPS навигации).

Далее загружается трехмерный объем данных, которые могут быть получены как с КТ или МРТ. Импорт возможен по сети или с внешнего носителя (CD, DVD или USB). После запуска программы и загрузки объема необходимо справа выбрать томографический срез и получить слева такой же срез ультразвуковым датчиком, первичная синхронизация завершается в среднем в течение 15 секунд. Затем устанавливаются дополнительные метки и происходит финальная синхронизация.

Ультразвуковое исследование печени с технологией мультимодальной визуализации Smart-Fusion производилось на аппарате Samsung Medison RS80. Основной целью была оценки васкуляризации опухоли на этапе гистологической верификации и планирование РЧА. Рассчитывалась наиболее безопасная траектория для иглы. В первые дни после проведения радиочастотной абляции производилась оценка зоны воздействия.

Этап оценки локализации и васкуляризации очага. На Рисунке 7 представлен метастаз колоректального рака 7 сегмента печени в режиме совмещения (Рисунок 7 А). Контроль эффективности проведенной РЧА правой доли печени. Охват очага полный, зона коагуляции имеет крайне смазанные контуры, четко от окружающей паренхимы не дифференцируется. Зон накопления в артериальную фазу на представленном скане КТА нет (Рисунок 7 В).





Рисунок 7 – Режим S-Fusion до проведения РЧА (А), и после проведения абляции (В)

Таким образом, технология S-Fusion позволяла значительно расширить объем получаемой диагностической информации за счет объединения информации двух диагностических модальностей на одном экране, а также более точно планировать и выполнять наведение биопсийной иглы (при инвазивных вмешательствах), контролировать ход радиочастотной абляции печени.

2.5 Радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени. Ультразвуковой контроль в режиме реального времени

Показаниями к проведению абляции являлись:

- радикальное хирургическое лечение первичной опухоли в анамнезе;
- отсутствие внепеченочных метастазов колоректального рака;
- наличие не более 5 опухолевых узлов;
- диаметр каждого узла не более 5 см;
- остаточная опухоль после ранее проведенной РЧА либо другого метода лечения;
- местный рецидив после ранее проведенной РЧА, резекции печени либо другого метода лечения;
- метастазы после ранее проведенной РЧА, резекции печени либо другого метода лечения; опухоли, визуализируемые при УЗИ, РКТ;
- возможность безопасного доступа к опухоли (расположение узлов не ближе 1 см от воротной либо крупных печеночных вен, долевых желчных протоков);

– локализация опухоли в пределах печени без сосудистой инвазии или внепеченочных метастазов;

– согласие пациента на проведение лечения.

Противопоказаниями считали:

- наличие у пациента искусственного водителя ритма;
- цирроз печени класса «С» (по Чайлду);
- некоррегируемую коагулопатию;
- диаметр метастаза более 5 мм.

Безопасность проведения РЧА обеспечивали под ультразвуковым контролем сходно с пунктами прочих малоинвазивных манипуляций. РЧА выполнялась под общим эндотрахеальным наркозом, поэтому добавлялись соответствующие хорошо известные условия для манипуляции.

Визуализация очагов печени во время РЧА осуществлялась ультразвуковым сканером среднего класса Aloka Prosound Alpha 6 с использованием конвексного электронного датчика (3,5–5 МГц) в стандартных режимах сканирования. Использовался генератор системы радиочастотной абляции Cool-Tip серии E (Рисунок 8 А). Применялся одноразовый отводящий электрод системы Cool-Tip (Covidien), длиной 15–25 см с рабочей частью 2,0–3,0 см и генератора (Рисунок 8 В).

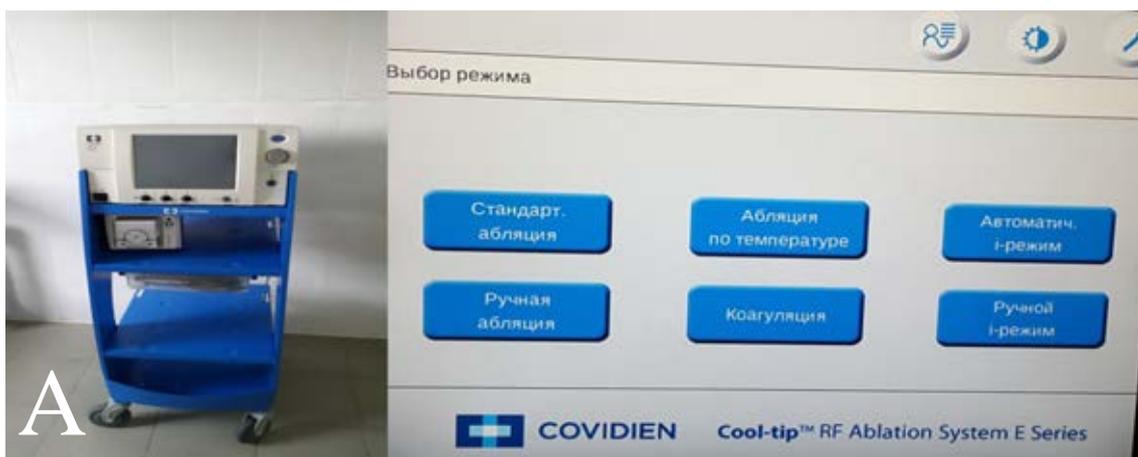




Рисунок 8 – **А** – генератор системы радиочастотной абляции Cool-Tip серии E; **В** – одноразовый отводящий электрод системы Cool-Tip (Covidien) длиной 15–25 см с рабочей частью 2,0–3,0 см

В ходе инвазивного этапа РЧА применялась стандартизированная последовательность действий. Положение пациента – лежа на спине либо на левом боку (используется наиболее часто). На переднебоковых поверхностях бедер размещались самоклеящиеся отводящие электроды (кожа на поверхности бедер предварительно освобождалась от волосяного покрова и обезжиривалась для обеспечения более плотного контакта (Рисунок 9). Длинники электродов размещались перпендикулярно оси бедренной кости [38,128]. Далее определялось положение и глубина расположения очага печени. При помощи методов визуализации оценивался сосудистый паттерн в зоне интереса. После обработки антисептиком место абляции ограничивалось стерильной пленкой и салфетками с дальнейшим разрезом кожи скальпелем на глубину от 4 мм [121, 124].

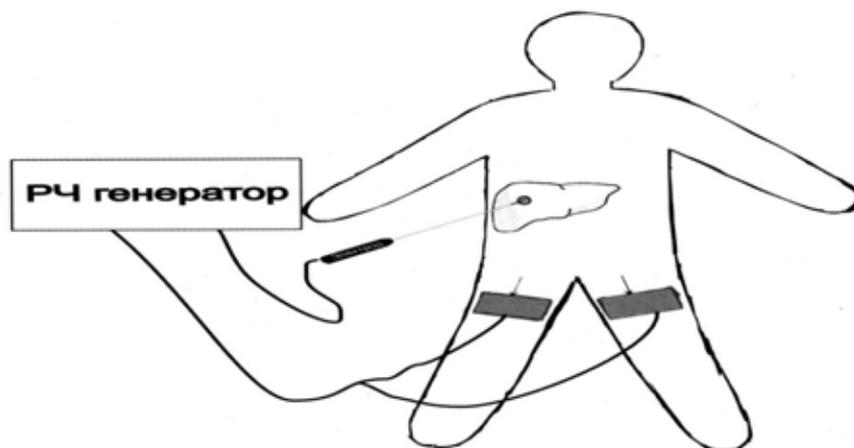


Рисунок 9 – РЧ генератор с самоклеящимися отводящими электродами

Через данный разрез (при отключении аппарата ИВЛ, для предотвращения дыхательных движений пациента) вводился электрод в направлении объекта исследования [25, 38]. В случае возникновения проблем с визуализацией электрода в условиях навигации сонографией, при выходе из плоскости сканирования переднего отрезка дистальной части электрода применялись меры по улучшению визуализации последнего: поворот электрода (например, срезом вверх) [125–128].

Электрод подводился так, чтобы он доходил до противоположного края опухоли. Следует помнить, что зона деструкции должна охватывать помимо самой опухоли и 10 мм прилежащей к опухоли ткани. Данный подход позволяет получать наибольшую радикальность деструкции клеток опухоли [38, 125]. После выбора желаемой позиции электрода включался таймер отсчета времени и активировалась подача энергии РЧ генератором на электрод. Время экспозиции на очаг в среднем $14 \pm 2,2$ минут. После истечения заданного времени производилось извлечение электрода в режиме коагуляции пункционного канала. В случае, когда зона планируемого некроза после однократного воздействия не охватывала всю опухоль плюс 10 мм прилежащей ткани, проводилась дополнительная аппликация. Оценка осложнений проводилась непосредственно в процессе проведения манипуляции и во время нахождения пациента под наркозом в операционной, затем – на следующее утро после проведения операции.

2.6 Предварительная коагуляция прилегающих к метастазу сосудов

Коагуляция вены осуществлялась в надежде повысить эффективность РЧА путём устранения эффекта теплоотведения в зоне прилежащего к метастазу сосуда.

Методика коагуляции. Для РЧА воздействия применялись одноразовый отводящий электрод системы Cool-tip™ (длина 15–25 см, рабочая часть 2,0–3,0 см) и генератор. Вначале с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) (Рисунок 10) идентифицировался прилежащая к опухоли вена, имеющая диаметр от 3 мм до 5 мм, после чего в эту область прямым проколом направлялся электрод (Рисунок 11). Далее в режиме «коагуляция» (Рисунок 12) сосуд «запаивался» до прекращения визуализации кровотока в режиме ЦДК (Рисунок 13). После этого

электрод размещался в центр метастаза, доходя до противоположного края опухоли, и осуществлялась стандартная абляция опухоли.

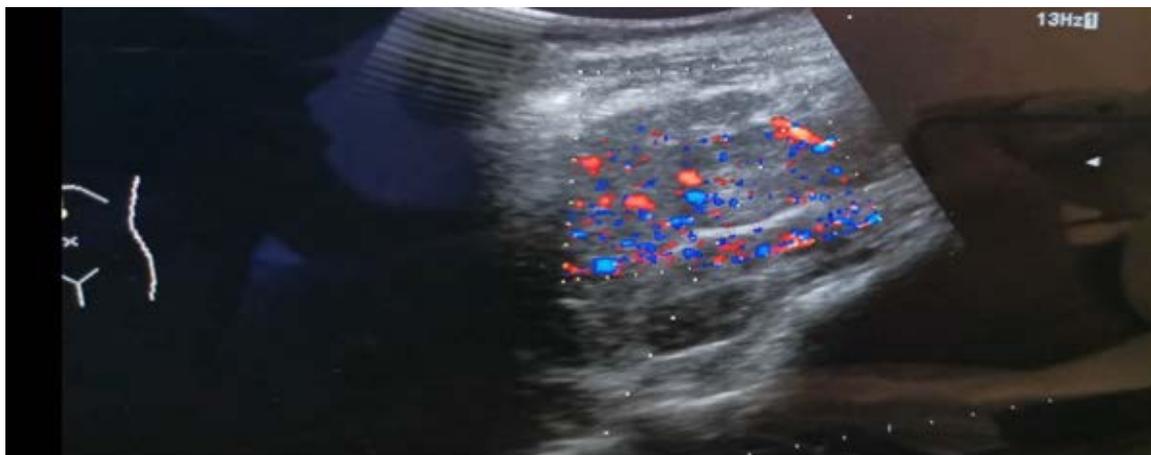


Рисунок 10 – Питающий сосуд при ЦДК

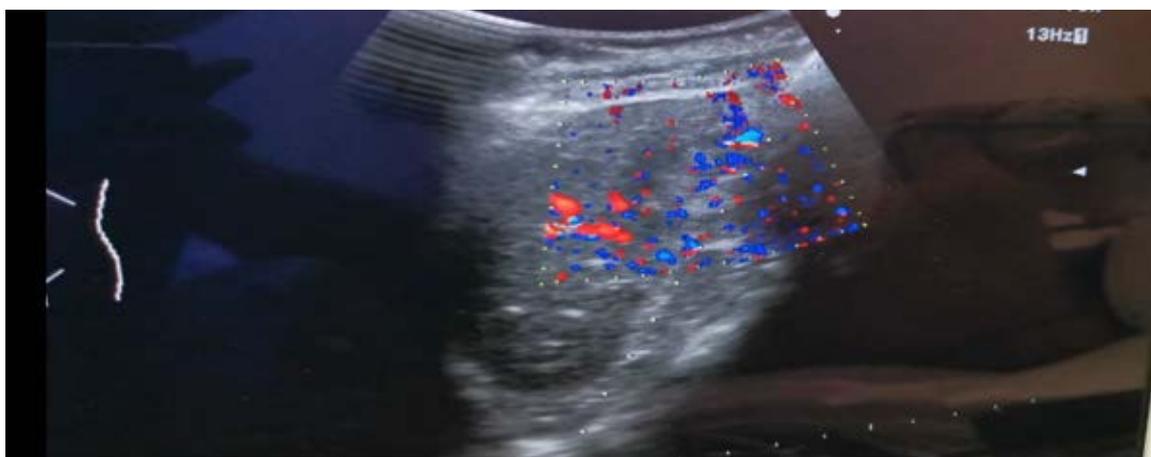


Рисунок 11 – Установка электрода (гиперэхогенная линия по ходу пунктирной направляющей)

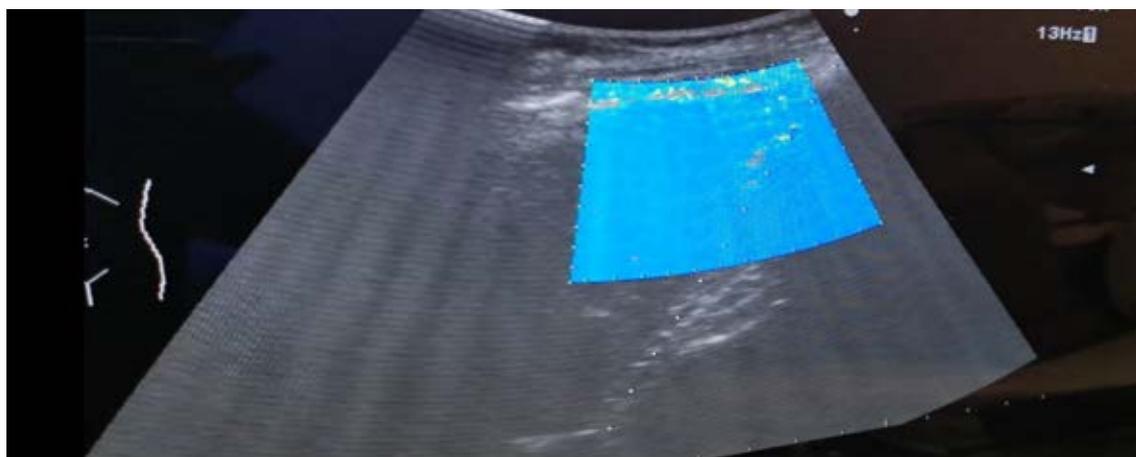


Рисунок 12 – Режим коагуляции на ЦДК (рабочая зона электрода отмечена красным спектром, основное поле ЦДК – голубым, ввиду помех во время включенного режима «коагуляция»)

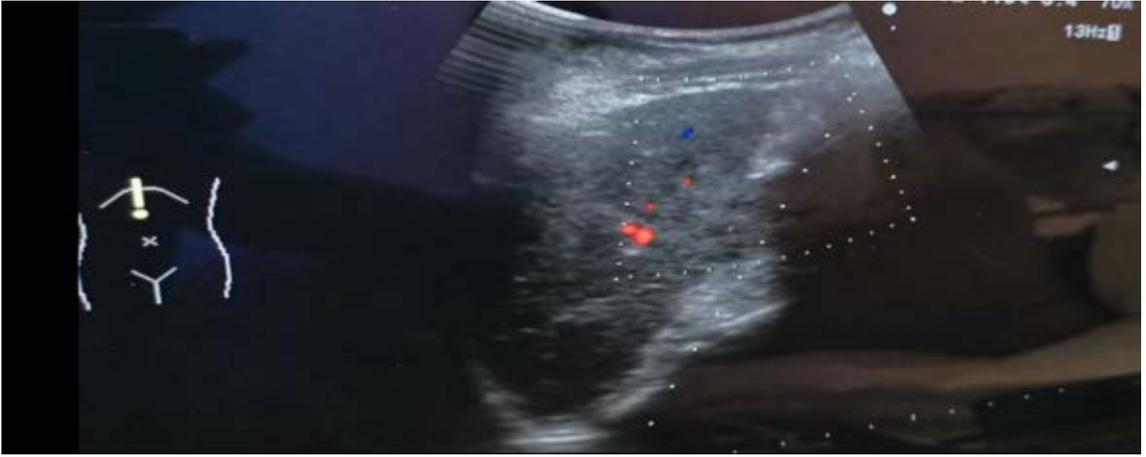
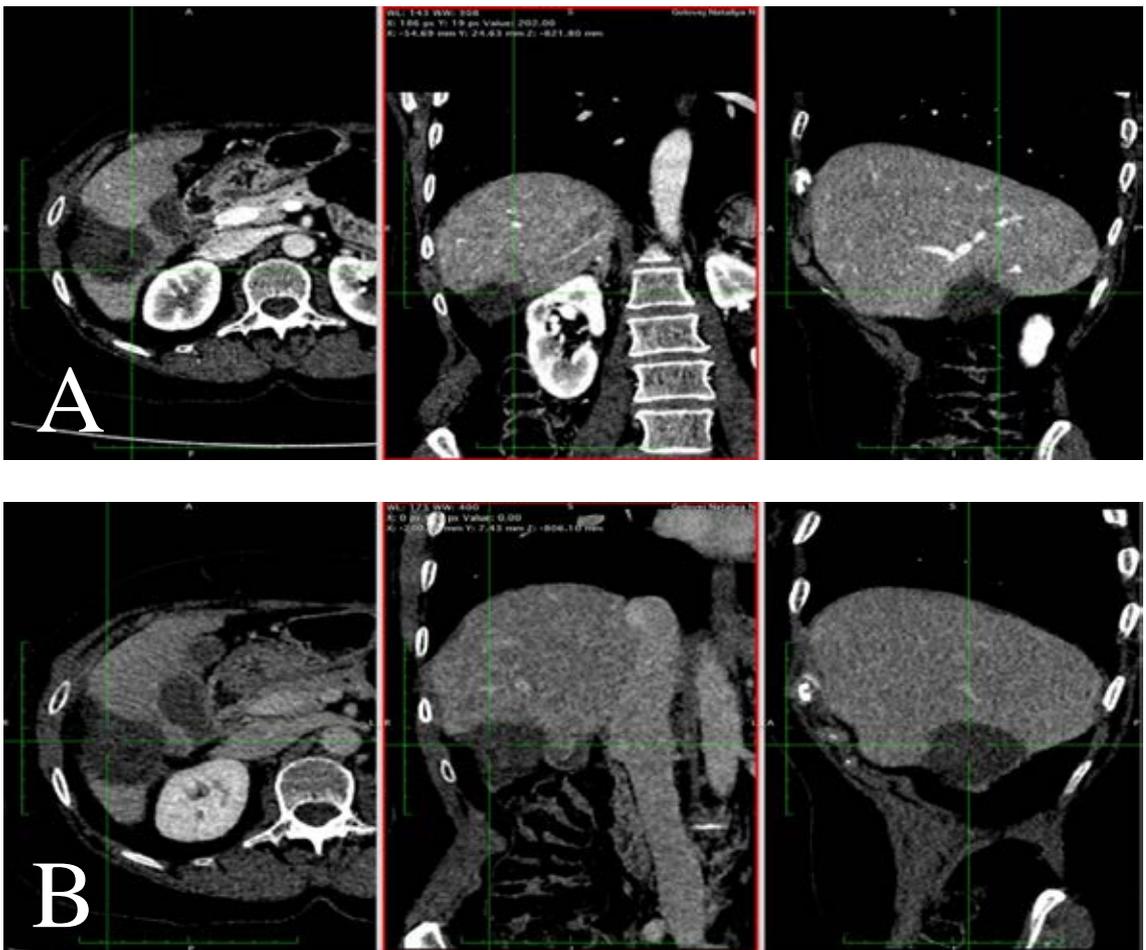


Рисунок 13 – Гиперэхогенная зона – эффект после нагрева ткани.
ЦДК сигнала в зоне интереса нет

Оценка эффективности методики проводилась путем КТ с болюсным контрастным усилением. Положительным результатом считалась гиподенсивная целевая зона без участков накопления в артериальную (Рисунок 14 А) и печеночную фазы (Рисунок 14 В).



Примечание – А – артериальная фаза, В – печеночная фаза

Рисунок 14 – КТ-контроль с болюсным контрастным усилением через 6 мес.

2.7 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и MedCalc 15.6.1 (trial version).

Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с этим сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики с использованием таких методов исследования как: сравнение двух независимых выборок – U-критерий Манна–Уитни и двухстороннего критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты были представлены медианой (Me), 25- и 75-й перцентилями: Me (25%–75%). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Выживаемость пациентов оценивалась с использованием метода Каплана – Майера. Достоверность различий сравнивалась при помощи Log-rank теста [139, 146].

Для анализа влияния основных прогностических показателей на выживаемость пациентов был применен многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса [141, 142].

С помощью модели ROC-анализа оценивался характер изменения показателя при изменении действующих факторов; оценка степени влияния факторов на величину показателя-отклика; прогнозирование показателя-отклика для заданных уровней факторов; определение оптимальных уровней факторов для получения требуемых или желаемых значений показателей состояния предлагаемой шкалы. Строилась ROC-кривая – график, позволяющий дать оценку качеству модели по разделению двух классов [146–149].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ДО РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

В этом разделе в рамках решения первой задачи изучались данные основной исследовательской группы – 51 пациента с солитарными метастазами колоректального рака в печени.

3.1.1 Результаты ультразвуковой диагностики

Была проведена оценка эффективности эхографии в возможности выявления факта и природы очага интереса. УЗИ считалось эффективным при условии подтверждения его результатов другими методами диагностики, включая биопсию с последующими патоморфологическими исследованиями. Полученные результаты приведены в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты УЗИ печени пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени до РЧА (n = 51).

пациентов	Всего истинных заключений		ложно-отрицательные	Всего ложных заключений	
	абс. чис.	%		абс. чис.	%
51	49	96,2	2	2	3,8

Из таблицы 8 видно, что УЗИ оказалось эффективным у подавляющего большинства пациентов. В 2 случаях заключение исследования было ошибочным в части, касающейся только природы метастаза. Сам факт наличия очага был отмечен в протоколе, что подвигло врачей провести дообследование и дополнительные инвазивные вмешательства и поставить правильный окончательный диагноз.

Надо отметить, что в отдельных случаях (у пациентов с функционально замедленным опорожнением желудка) перед УЗИ применялись специальные препараты – пеногасители, что существенно повышало эффективность исследования (см. материалы и методы исследования).

3.1.2 Результаты рентгеновской компьютерной томографии

За метастатические очаги колоректального рака в печени при РКТ исследовании с болюсным контрастированием принимали наличие следующего общепризнанного комплекса симптомов:

1. в нативную фазу – гиподенсивного очага с четкими ровными контурами;
2. в артериальную фазу – гиперденсного очага с четкими ровными контурами и активным накоплением контрастного вещества;
3. в венозную фазу – гиперденсного или изоденсного очага с накоплением контрастного вещества.

В результате, эффективность компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением в выявлении метастазов колоректального рака в печени составила 100% (Таблица 9). В одном сомнительном случае, когда в заключении врач предложил дифференциальный диагноз, природа метастаза колоректального рака была подтверждена результатами исследования материала биопсии.

Таблица 9 – Результаты КТА у пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени до РЧА (n = 51).

пациентов	Всего истинных заключений		ложно-отрицательные	Всего ложных заключений	
	абс. чис.	%		абс. чис.	%
51	51	100	0	0	0

3.1.3 Результаты трепан-биопсии печени под ультразвуковым контролем.

Эффективность метода определялась на основании информативности пункционного материала для патоморфологических исследований и составила с учётом повторных пункций 100%.

Повторная биопсия была проведена в 3 (5,9%) случаях: у двух пациентов количество первичного пункционного материала было признано недостаточным для выполнения патоморфологического исследования и у одного пациента первичный пункционный материал был приготовлен не качественно.

У 7 (13,7%) пациентов в цитологическом заключении ограничились констатацией «злокачественного образования» без уточнения его природы. У этих же пациентов морфологический тип опухолевого процесса был подтверждён результатами гистологического исследования без проведения повторной биопсии.

При описании степени дифференцировки метастазов в печени наблюдалось следующее распределение: умеренно дифференцированная опухоль G2 у 36 пациентов (70,6%) и низкодифференцированная опухоль G3 у 15 пациентов (29,4%), см Рисунок 15. Катамнез пациентов, подвергшихся биопсиям печени, прослежен в сроки до проведения РЧА.



Рисунок 15 – Степень дифференцировки опухоли у пациентов с очагами колоректального рака в печени до РЧА (n = 51).

Другие осложнения в соответствии с классификацией американского общества кардиоваскулярной и интервенционной радиологии (см. главу 1) представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение пациентов с солитарными метастазами колоректального рака по наличию осложнений, связанных с биопсией печени (n = 51).

<i>Осложнения вмешательства</i>	<i>Количество случаев</i>	<i>% ±S</i>
Нет осложнений	45	88,2
Незначительные осложнения:		
– нет необходимости в терапии, нет никаких последствий	4	7,8
– номинальная терапия, нет последствий, требуется ночной допуск для наблюдения за пациентом	2	3,9
Всего	51	100

Все незначительные осложнения биопсии печени были выявлены в течение 24 часов после пункции и носили кратковременный характер. Преобладали вагусные реакции и болевой синдром продолжительностью до трех часов (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение осложнений, связанных с биопсией печени (n = 6).

<i>Характер осложнений</i>	<i>Количество случаев</i>
Гематома в зоне пункции либо по ходу иглы	1
Болевой симптом	2
Вагусные реакции (головокружение, тошнота, потоотделение, гипотензия)	3

Полученные положительные результаты биопсии печени позволили сформулировать перечень правил пункционной безопасности, изложенный в соответствующем разделе главы «Материалы и методы исследования» в разделе.

3.2 Результаты радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени

3.2.1 Эффективность и безопасность радиочастотной абляции

В этом разделе в рамках решения второй задачи изучались результаты РЧА в той же (основной) исследовательской группе – у 51 пациента с солитарными метастазами колоректального рака в печени.

На момент завершения РЧА у всех пациентов по данным ультразвукового сопровождения результат вмешательства был удовлетворительным: охват очага полный. Для этого у 13 (25,5%) больных потребовалось выполнение более одной аппликации электрода (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени по количеству необходимых аппликаций (n = 51).

Кол-во аппликаций	Число наблюдений	Частота событий
1 аппликация	38	74,5%
2 аппликации	8	15,7%
3 аппликации	5	9,8%

Более одной аппликации выполняли у пациентов с очагом по размерам близким к 5,0 мм. или с подкапсульного расположения метастаза

Все пациенты после РЧА были выписаны из стационара в стабильно удовлетворительном состоянии, без признаков клинически значимых осложнений, с рекомендациями адъювантной химиотерапии. Средняя продолжительность госпитализации составила $4,67 \pm 2,37$ койко-дня.

2 (3,9%) пациента в течение 2-х недель после РЧА обратились в стационар повторно. По результатам обследования причиной внепланового обращения послужил постпункционный абсцесс печени, потребовавший дренирования без других серьезных последствий.

Катамнез этих двух и остальных пациентов был прослежен в течение года. Из 51 пациента порог годовой выживаемости после РЧА был достигнут у 46 (90,2%) человек. Безрецидивная выживаемость составила 47,2% (24 пациента). Общий рецидив опухоли в течение года развился у 27 (52,8%) больных.

Распределение частоты вышеуказанных неблагоприятных событий по срокам запланированного контрольного обследования указано в Таблицах 13 и 14:

Таблица 13 – Выживаемость и летальность пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени на момент запланированного контроля (n = 51).

Срок контроля после РЧА	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Общая выживаемость	51 (100%)	51 (100%)	51 (100%)	46 (90,2%)
Безрецидивная выживаемость	41 (80,4%)	37 (72,55%)	30 (58,8%)	24 (47,2%)
Общая летальность	0	0	0	5 (9,8%)

Таблица 14 – Частота рецидива опухоли у пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени на момент запланированного контроля (n = 51).

Срок контроля после РЧА	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Рецидив	10 (19,6%)	14 (27,45%)	21 (41,2%)	27 (52,8%)

Из приведённых выше данных (Таблицы 13 и 14) следует, что общая выживаемость пациентов в течение первых 6 месяцев после РЧА не менялась и была 100%. 5 (9,8%) человек скончались от рецидива опухоли с присоединением полиорганной недостаточности в более поздние сроки: от 6 – до 12 месяцев после РЧА. Показатель безрецидивной выживаемости к концу года неравномерно снижался и составил 47,2%, а показатель рецидива опухоли (с учетом 5-и умерших пациентов) – 52,8%. Пик рецидива опухоли наблюдался в первый месяц после РЧА, что, скорее всего, было связано с влиянием потенциально неблагоприятных факторов (о которых будет сказано ниже) и изначально неполной деструкцией метастаза.

Судьба 27 (52,8%) из 51 пациента с рецидивом опухоли в течение года после РЧА распределилась следующим образом: 5 (9,8%) пациентов умерли (о чем было сказано выше); 6 (11,8%) – перенесли повторную РЧА, 3 (5,9%) – резекцию печени и 13 (25,5%) – были определены в группу паллиативной консервативной терапии из-за высокого риска либо отсутствия перспективы повторных вмешательств. К сожалению, срок их дожития не известен.

3.2.2 Оценка изменений в ткани печени под воздействием радиочастотной абляции

Оценка изменений в ткани печени проводилась с применением лучевых методов диагностики и в единичных случаях – по результатам патоморфологических исследований.

По данным УЗИ в период до 6 месяцев после выписки пациентов из стационара наблюдалось уменьшение зоны воздействия РЧА, причём максимальная активность этого процесса была отмечена в первые 3 месяца. В первые сутки вмешательства объем целевой области составил 34 куб. см, через 3 месяца – 24,4 куб. см, через 6 месяцев – 20,6 куб. см (Рисунок 16).

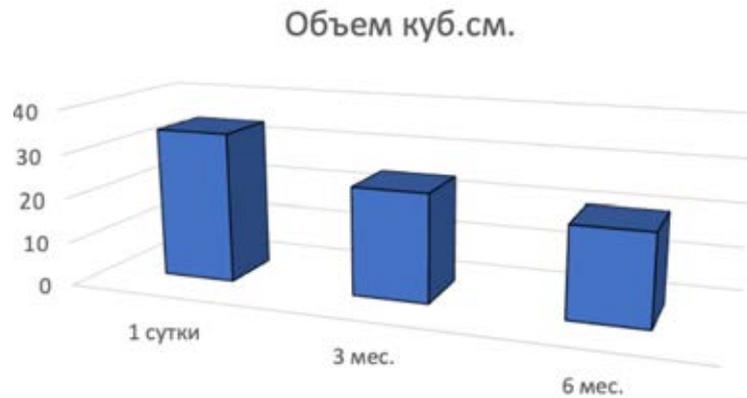


Рисунок 16 – Динамика уменьшения зоны РЧА (куб. см) по данным УЗИ

Позже 6 месяцев существенных изменений объёма зоны РЧА по данным УЗИ отмечено не было.

Начиная с 1 месяца зона коагуляции становилась все более гиперэхогенной со слабо выраженным гипоэхогенным ободком и однородной эхоструктурой с усилением или ослаблением ультразвукового сигнала различной интенсивности за зоной некроза. Это расценивалось, как уплотнение и фиброз тканей в зоне абляции. Васкуляризация внутри зоны коагуляции не определялась. К 6 месяцам отмечалась нормализация сосудистого рисунка окружающей паренхимы печени. После 6 месяцев резких изменений эхогенности, эхоструктуры и размеров зоны абляции отмечено не было (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Ультразвуковая картина постабляционных изменений спустя 3 месяца

По данным трехфазной спиральной КТ с контрастным усилением зона коагуляции через месяц после РЧА выглядела, как гомогенный очаг низкой плотности с

четкими ровными контурами (Рисунок 18 А, В). По краю очага иногда возникал тонкий симметричный (2–3 мм) «ореол» накопления контраста, соответствующий зоне воспалительной «гиперемии».

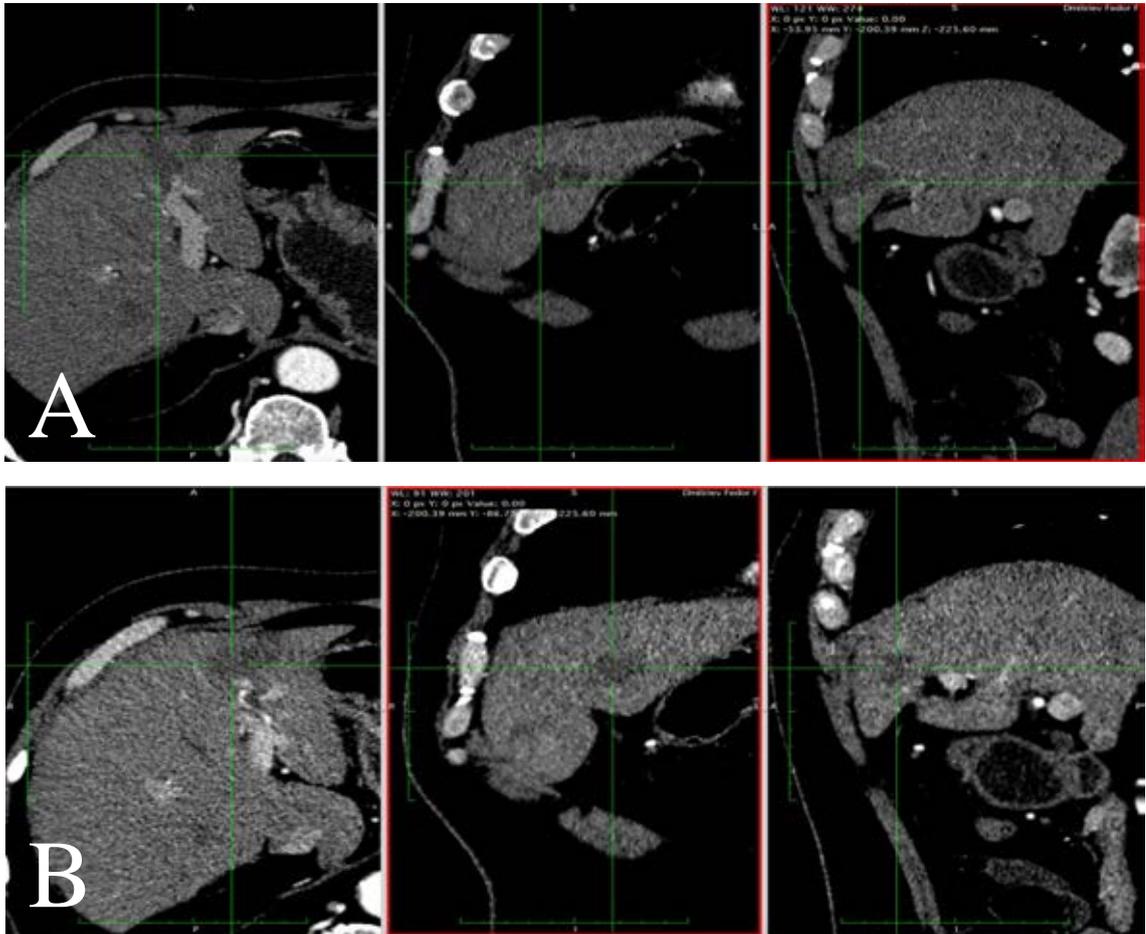
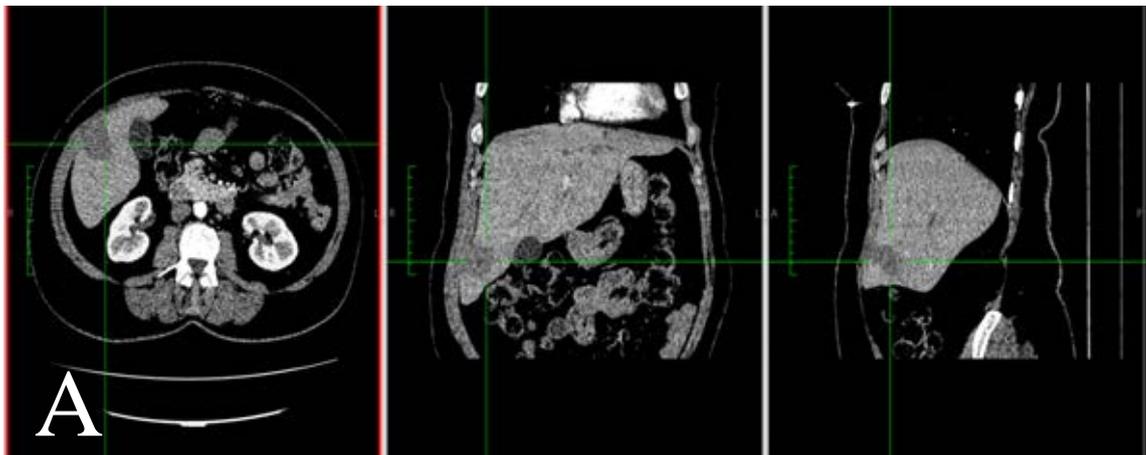


Рисунок 18 – Рентгенологическая картина постабляционных изменений спустя 3 месяца. При КТА через 3 месяца после РЧА отмечается гиподенсивная зона без признаков накопления контраста во всех фазах контрастирования. **А** – артериальная фаза; **В** – печеночная фаза

В более поздние сроки (6–12 мес.) очаг продолжал уменьшаться в размерах, возрастала его денситометрическая плотность (Рисунок 19 А, В).



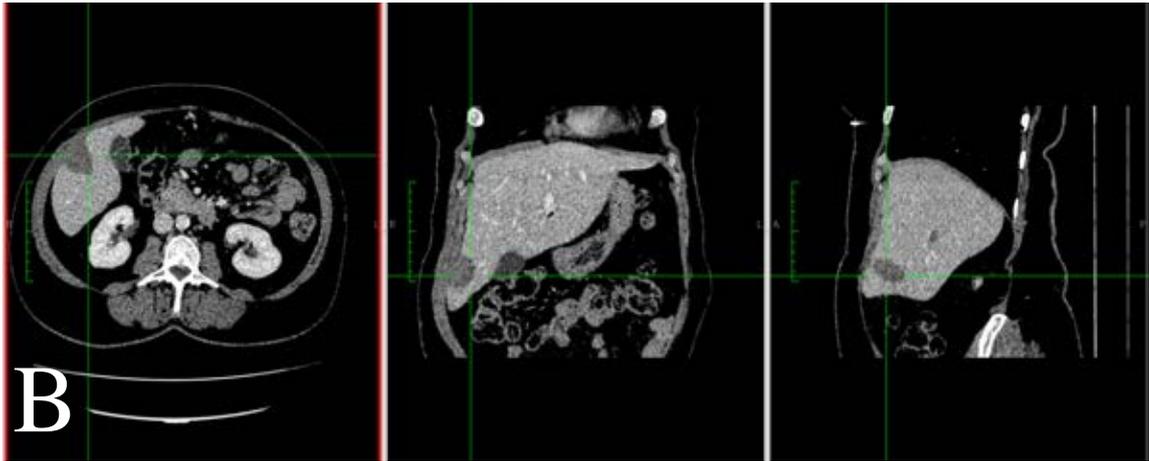


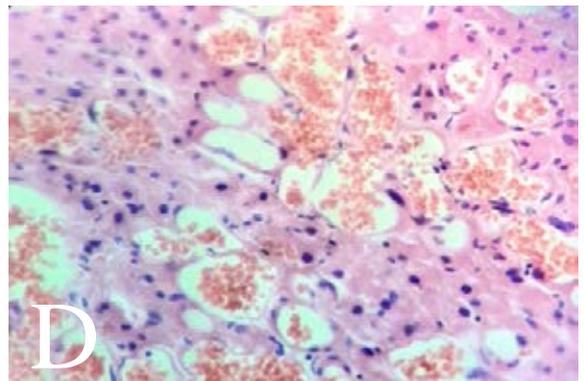
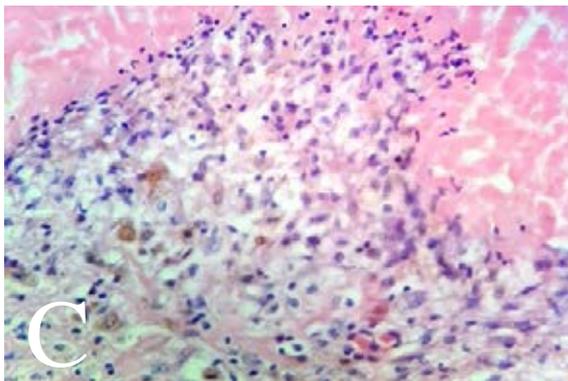
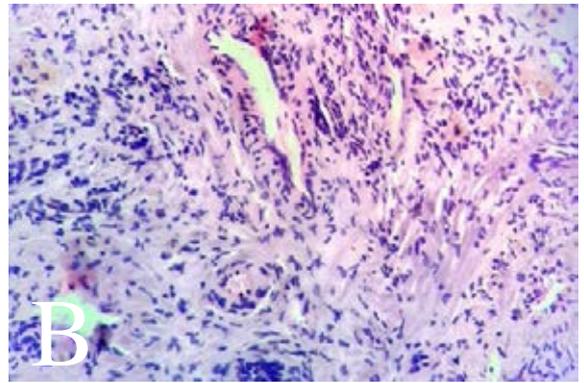
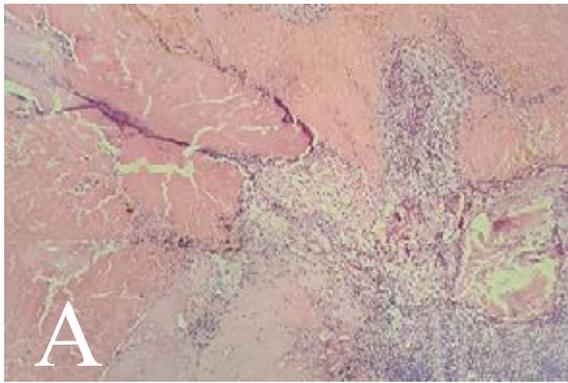
Рисунок 19 – Рентгенологическая картина постаблационных изменений через 12 месяцев после РЧА. Отмечается гиподенсивная зона без признаков накопления контраста во всех фазах контрастирования **А** – артериальная фаза; **В** – печеночная фаза.

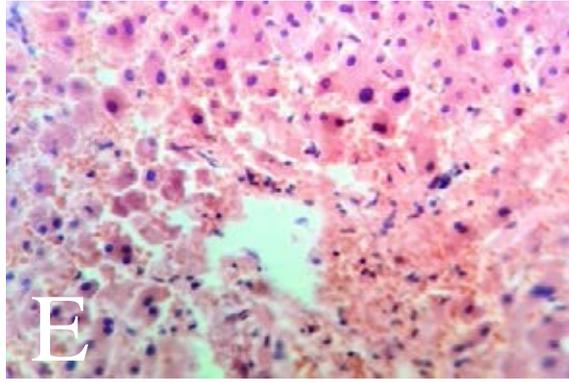
В единичных случаях представилась возможность провести патоморфологическое исследование ткани печени в зоне РЧА.

В одном случае это удалось сделать сразу после вмешательства. В результате: при световой микроскопии с окраской гематоксилин-эозином в центре метастатического очага определялись некротизированные структуры аденокарциномы, по периферии – фиброзно-воспалительные изменения, в строме – лимфогистиоцитарная инфильтрация (Рисунок 20 А). В портальных трактах были видны фиброзные изменения с небольшой лимфоидной инфильтрацией с примесью макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов; эндотелиоциты вытянутой и полиморфной формы; эпителий мелких желчных протоков с дистрофическими изменениями (Рисунок 20 В). В строме наблюдались распадающиеся лимфоциты, отдельные нейтрофильные гранулоциты, эндотелиоциты вытянутой и изогнутой формы с дистрофическими изменениями, скопления желчного пигмента в цитоплазме гепатоцитов, гепатоциты с вакуольной и баллонной дистрофией (Рисунок 20 С). По периферии удаленного участка печени в дольках определялись расширенные полнокровные синусоидные кровеносные сосуды с эритроцитарными сладжами, эндотелиоциты вытянутой и овальной формы, гепатоциты с белковой дистрофией, до 15% ядер гепатоцитов были гиперхромными, увеличенными в размерах, полиморфными. (Рисунок 20 D). В центре удаленного участка отмечались резкое полнокровие с формированием

эритроцитарных сладжей, очаги кровоизлияний и микронекрозы, эндотелиоциты вытянутой и овальной формы, гепатоциты местами с белковой дистрофией, до 17% ядер гепатоцитов были гиперхромными, увеличенными в размерах, полиморфными, встречались двуядерные гепатоциты (Рисунок 20 Е).

В двух случаях выполненная по поводу рецидива опухоли резекция печени в объеме расширенной гемигепатэктомии позволила изучить изменения в разрушенных метастатических очагах и в окружающей паренхиме через 2 месяца после РЧА. В результате: при световой микроскопии с окраской гематоксилин-эозином в левом верхнем углу микропрепарата был обнаружен очаг некроза, в центре – фиброзная капсула, в правом нижнем углу – прилегающая к измененному участку ткань печени.

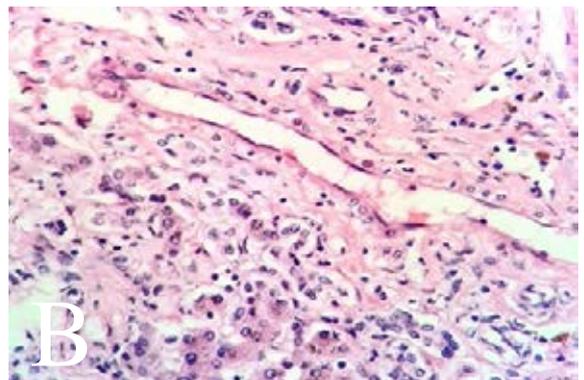
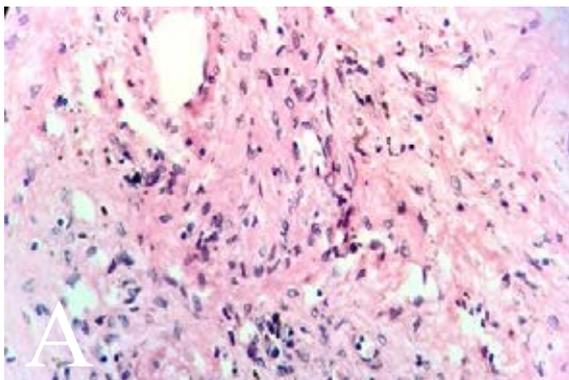


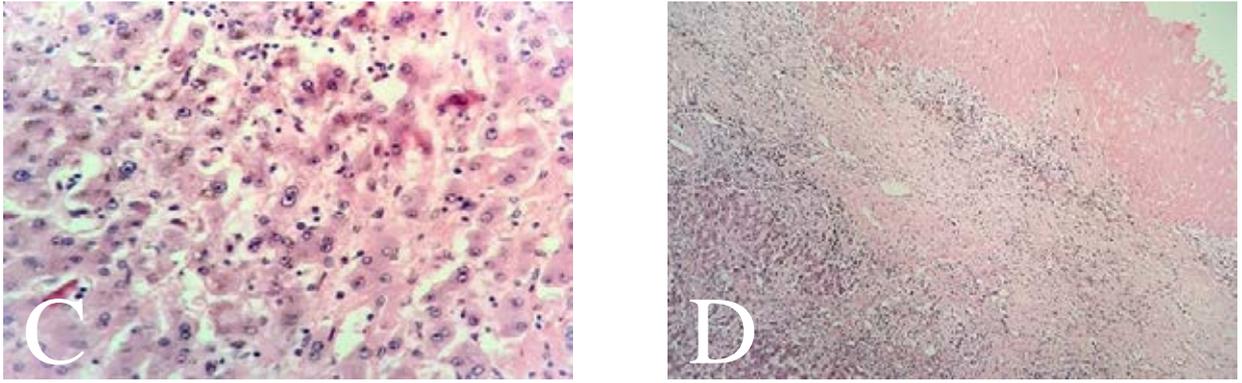


Примечание – **A** – микропрепарат материала из центра метастатического узла (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 4$); **B** – микропрепарат материала из центра метастатического узла (световая микроскопия, окраска толуидиновым синим $\times 10$); **C** – микропрепарат материала из центра метастатического узла (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 40$), **D** – микропрепараты из периферии удаленного участка печеночной паренхимы (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 40$), **E** – изменения ультраструктур в клетках (электронная микроскопия $\times 40$), пояснения в тексте

Рисунок 20 – Ранние морфологические изменения в зоне РЧА колоректальных метастазов

На границе между очагами некроза и фиброзной капсулой в макрофагах определялось повышенное количество коричневого пигмента. Фиброзная капсула была с умеренной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами (Рисунок 21 А). В области фиброзной капсулы между очагом некроза и предшествующей тканью печени отмечалось большое количество расширенных сосудов. Эндотелиоциты выглядели набухшими и гиперхромными с небольшим полиморфизмом. Признаков тромбообразования отмечено не было. В строме визуализировалась круглоклеточная инфильтрация, преимущественно слабо выраженная и представленная макрофагами с коричневым пигментом, лимфоцитами и нейтрофильными гранулоцитами (Рисунок 21 В).





Примечание – **A** – на микропрепарате изменения после через 2 месяца после РЧА. формирование соединительной капсулы, микропрепарат материала периферической части очага (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 10$); **B** – изменения после через 2 месяца после РЧА. В области фиброзной капсулы поля некроза, печени большое количество расширенных сосудов (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 40$); **C** – изменения в печени через 6 месяцев после РЧА. Поля некроза по периферии. Определяется фиброз и гиалиноз стромы, лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов с коричневым пигментом и нейтрофильных гранулоцитов и в центре (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 40$); **D** – изменения после через 12 месяцев после РЧА. Фиброзная капсула с умеренной инфильтрацией: лимфоциты, макрофаги, нейтрофильные гранулоциты (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином $\times 10$), пояснения в тексте

Рисунок 21 – Поздние морфологические изменения в зоне РЧА колоректальных метастазов через 2, 6 и 12 месяцев после операции

В одном случае представилась возможность изучить результаты патоморфологического исследования через 6 месяцев и ещё в одном – через 12 месяцев после РЧА.

Через 6 месяцев в портальных трактах печени, прилежащих к очагу некроза после РЧА, определялся фиброз и гиалиноз стромы, лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов с коричневым пигментом и нейтрофильных гранулоцитов. В повышенном количестве имелись расширенные кровеносные сосуды с набухшим эндотелием. Желчные протоки были с дистрофическими изменениями. В цитоплазме гепатоцитов отмечались повышенное отложение коричневого пигмента, умеренная гидропическая дистрофия и признаки повышенной регенерации: среди гепатоцитов до 16% встречались двуядерные формы. В паренхиме долек в небольшом количестве наблюдались лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты (Рисунок 21 C).

Через 12 месяцев после РЧА в печени определялись обширные очаги некроза с фиброзной капсулой. Фиброзная капсула была с умеренной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами. На границе между очагами некроза и фиброзной капсулой в макрофагах отмечалось количество коричневого пигмента (Рисунок 21 D).

В целом, результаты нескольких патоморфологических исследований, показали высокую корреляцию с данными контрольных лучевых методов диагностики (УЗИ, КТА) и подтвердили отсутствие значимых изменений со стороны здоровой ткани печени, пограничной с зоной РЧА.

3.3 Эффективность радиочастотной абляции в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени

В этом разделе в рамках решения третьей задачи изучались результаты РЧА в той же (основной) исследовательской группе – у 51 пациента с солитарными метастазами колоректального рака в печени.

С помощью тех же методов лучевой диагностики была изучена годовая эффективность РЧА (вероятность полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени) в зависимости от размера метастаза, варианта его кровоснабжения, возможности реализации принципа перекрытия электродом опухоли и её локализации относительно полых органов. Данный выбор был обоснован результатами собственных наблюдений и анализа данных информационных источников. Резюме обоснования и соответствующие результаты приведены ниже.

Размеру опухоли уделяется первостепенное значение при планировании абляции. В нашем исследовании РЧА выполнялась с системой охлаждаемого электрода (cool-tip), в котором реализован принцип предотвращения карбонизации прилегающих тканей за счет циркуляции охлаждающей жидкости в его полостях. При помощи одного такого электрода можно создать рабочую зону до 5 см в диаметре.

В работе были изучены годовые результаты РЧА отдельно в группах больных с размерами опухоли: <3,0 см, 3,0 – 5,0 см. и >5,0 см. Через год частота полного

опухолевого некроза в этих группах составила, соответственно: 91%, 75% и 0% (Таблица 15).

Таблица 15 – Годовая локальная безрецидивная эффективность РЧА в зависимости от исходного размера метастатического очага

Размер очага	Число наблюдений, n = 51	Частота полного опухолевого некроза, % (чел.)
<3,0 см	33	91% (30)
3,0–5,0 см	16	75,0% (12)
>5,0 см	2	0% (0)

В первой главе было указано, что в зависимости от типа кровоснабжения метастазы печени подразделяются на невааскулярные и периваскулярные с питающим и/или прилегающим к опухоли сосудом. Наличие таких сосудов размером от 3,0 до 5,0 мм. из-за выраженного эффекта теплоотведения (эффекта радиатора) является сильным независимым предиктором неполной деструкции опухолевых клеток во время РЧА и поэтому сильно ограничивает её возможности, а наличие сосудов диаметром более 5,0 мм является относительным противопоказанием к аблации в виду заранее прогнозируемого остаточного компонента опухоли [34]. В связи с этим нами был проведён сравнительный анализ годовых результатов РЧА в зависимости от разных вариантов кровоснабжения метастаза. В результате, максимальная частота (89,3%) полного опухолевого некроза наблюдалась в группе больных с невааскулярными метастазами, а минимальная (70%) – в группе с периваскулярными метастазами и диаметром питающего или прилегающего сосуда от 3,0 до 5,0 мм. (Таблица 16).

Таблица 16 – Годовая локальная безрецидивная эффективность РЧА в зависимости от варианта кровоснабжения метастатического очага и диаметра прилежащего к нему сосуда

<i>Вариант кровоснабжения очага</i>	<i>Число наблюдений, n = 51</i>	<i>Частота полного опухолевого некроза, % (чел)</i>
Невааскулярный очаг	28	89,3% (25)
Периваскулярный очаг с диаметром сосуда < 3,0 мм	13	84,6% (11)
Периваскулярный очаг с диаметром сосуда 3,0 – 5,0 мм	10	70% (7)

Принцип перекрытия электродом опухоли также крайне важен в отношении результатов РЧА, а необходимость его реализации напрямую зависит от размеров самого очага (Рисунок 22). Так при диаметре метастаза 4–5 см, ввиду неполного охвата его электродом, уже имеется высокий риск остаточного компонента опухоли [34]. С целью устранения данного недостатка автором этой работы был предложен и апробирован с обнадеживающими результатами способ аппликации большого опухолевого очага из нескольких контралатеральных доступов (см приложение – удостоверение на рационализаторское предложение №1298 от 25.03.2020 «Способ повышения радикализма при радиочастотной абляции очагов большого диаметра»).

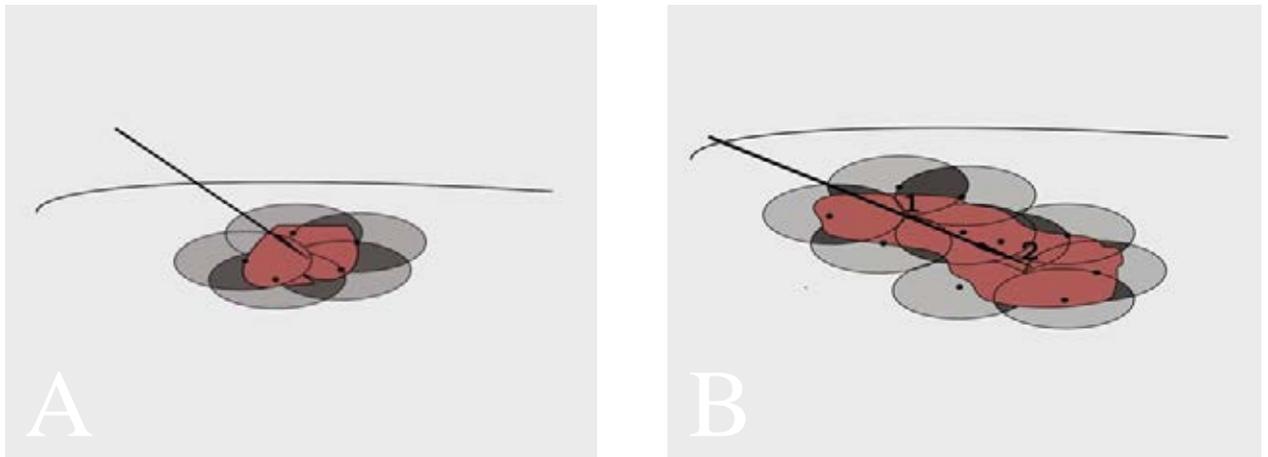


Рисунок 22 – **А**– диаметр воздействия при одномоментной абляции;
В – диаметр воздействия при смещении угла датчика.

Локализация метастаза в печени может сильно влиять на результаты РЧА. В случае его подкапсульного расположения или прилегания к полым органам (таким, как кишечник или желчный пузырь) в момент воздействия РЧА образуется, так называемая, буферная зона (диаметром до 4 мм.), в пределах которой может наблюдаться эффект неполного некроза опухолевой ткани. Здесь же имеется риск перфорации указанных органов [34].

В исследовании были изучены данные контрольной КТ с болюсным контрастированием через 12 месяцев после РЧА в группах больных с разными вариантами расположения опухоли. В итоге, чем дальше от полого органа находился очаг, тем выше была частота полного некроза опухоли (Таблица 17).

Таблица 17 – Годовая локальная безрецидивная выживаемость при РЧА в зависимости от варианта расположения метастатического очага относительно полого органа

Расстояние от очага до полого органа	Число наблюдений n = 51	Частота полного опухолевого некроза, % (чел)
> 4,0 мм	34	85,3% (29)
2,0 – 4,0 мм	15	73,3% (11)
< 2,0 мм (интимное прилегание)	2	0% (0)

3.4 Результаты разработки и валидации бальной шкалы прогноза эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени

В этом разделе с учётом вышеизложенного и в целях разработки шкалы прогноза полного опухолевого некроза каждому из выбранных в предыдущей главе факторов было присвоено от 0 до 3 баллов. Максимальную бальную оценку получили самые благоприятные в отношении результата РЧА характеристики, минимальную – самые негативные из них. Распределение баллов между всеми факторами было оформлено в соответствующую шкалу прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции – ШППОН (Таблица 18).

Таблица 18 – Шкала прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции.

Факторы		Баллы		
Размер очага	< 3,0 см			3
	от 3,0 до 4,0 см		2	
	от 4,0 до 5,0 см	1		
	> 5,0 см	0		
Тип кровоснабжения метастаза	невазкулярный МТС			3
	периваскулярный МТС диаметром прилежащего сосуда до 3,0 мм		2	
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 4,0 мм	1		
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 5,0 мм	0		
Возможность перекрытия электродом	достаточно 1 аппликации			3
	требуется 2 аппликации		2	
	требуется 3 аппликации	1		
	требуется более 3 аппликаций, либо нельзя реализовать принцип перекрытия	0		

Расстояние от очага до полого органа	> 4,0 мм				3
	от 3,0 до 4,0 мм			2	
	от 2,0 до 3,0 мм		1		
	< 2,0 мм (интимное прилежание)	0			

Общие описательные статистики данной шкалы представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Описательные статистики количественных показателей ШППОН

Показатель	Среднее значение \pm СКО	Медиана	Квартили	Мин. значение	Макс. значение	p
ШППОН	8,88 \pm 2,07	9	[7; 10]	4	12	0,02

Распределение статистики количественных показателей ШППОН показано на рисунке 23.

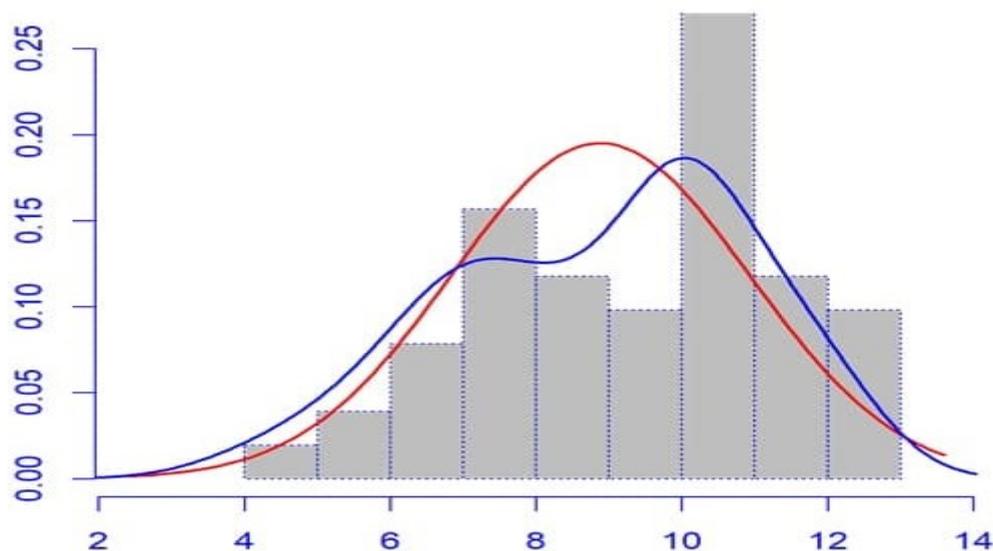


Рисунок 23 – Гистограмма распределения «Шкала прогноза полного некроза опухоли (в баллах)»

Графические данные гистограммы на Рисунке 23 представляют собой результаты комплексной оценки метастазов печени, подвергшихся РЧА в исследуемой группе, по ШППОН. Очевидно, что среднее значение по ШППОН очагов с неполным некрозом составило 8,9 балла (красная линия проекции диаграммы), а очагов с полным некрозом – 10,9 (синяя линия проекции диаграммы). Для этих показателей зафиксировано статистически значимое отличие от нормального закона распределения (тест Шапиро–Уилка).

Завершающим этапом разработки любой прогностической модели, оценивающим ее качество, является тесно связанный с логистической регрессией ROC-анализ. Он позволяет проанализировать чувствительность и специфичность модели, подобрать порог отсечения и выбрать модель с наилучшей прогностической силой [12–14]. С помощью ROC-анализа проводятся: оценка характера изменения показателя при изменении действующих факторов; оценка степени влияния факторов на величину показателя-отклика; прогнозирование показателя-отклика для заданных уровней факторов; определение оптимальных уровней факторов для получения желаемых значений показателей состояния разрабатываемой шкалы [12–14].

Эффективность разработанной прогностической модели была подтверждена результатами валидации ШППОН на практике (в ходе наблюдения за уже известной группой из 51 пациента в течение года после РЧА). В данном случае прогнозируемым откликом являлась вероятность наступления полного некроза метастаза колоректального рака в печени после воздействия РЧА для конкретного пациента (суммация баллов напротив каждого фактора из Таблицы 18). Возможный вариант решения представлял собой непрерывную величину, значение которой находилось в интервале от 0 до 12. Значение цифрового показателя от 0 до 7 баллов свидетельствовало о малой вероятности полного некроза опухоли, а значение от 7 до 12 баллов, соответственно, о высокой вероятности такого исхода [19].

По результатам любого ROC-анализа составляется график, позволяющий дать оценку качеству прогностической модели по разделению двух классов. По оси ординат обозначается частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота ложноположительных результатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). В результате вырисовывается некоторая кривая. Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели. График, полученный в результате ROC-анализа прогностической модели, представлен на Рисунке 24.

По оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота ложноположительных результатов (1 минус

специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). В результате вырисовывается некоторая кривая (Рисунок 24). График часто дополняют прямой $y = x$.

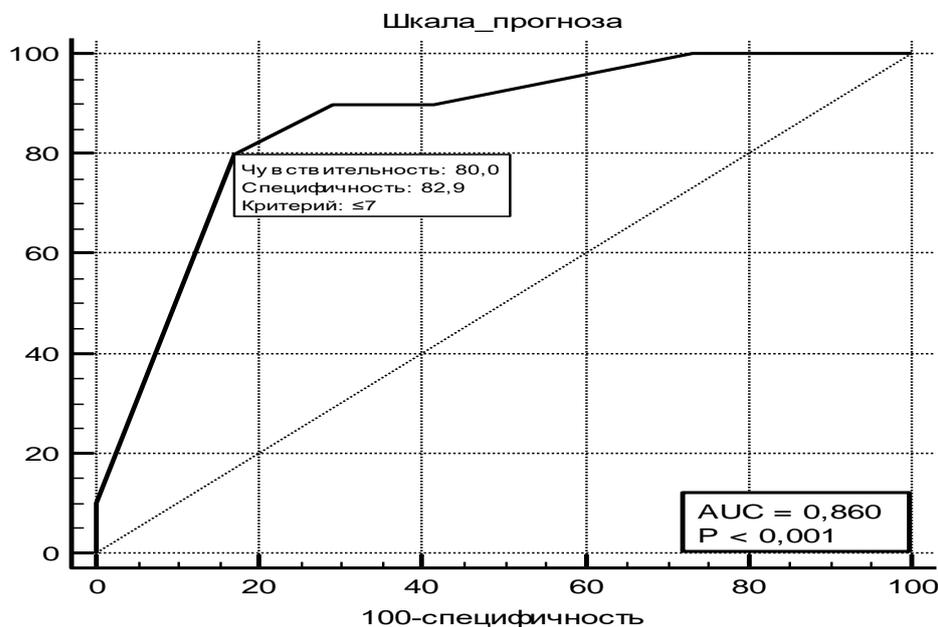


Рисунок 24 – График специфичности и чувствительности прогностической модели (ШППОН) по результатам ROC-анализа

Таким образом, результаты ROC-анализа данных валидации ШППОН подтвердили качество разработанной прогностической модели: на графике площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,860 (95 % ДИ 0,734–0,941). Исследуемый показатель имел чувствительность (Se) 80,0% и специфичность (Sp) 82,9%. Прогностичность положительного результата (точность модели) составила 80,39%, прогностичность отрицательного – 19,61%.

После подтверждения качества модели был произведен расчет отношения шансов полного опухолевого некроза в двух подгруппах исследуемой выборки с разной суммой баллов по ШППОН, при этом за пороговое значение мы приняли 7 баллов (Рисунок 25).

При сумме баллов более 7 отношение шансов (ОШ) равнялось 12,7, что указывало на то, что вероятность полного некроза в этой подгруппе выборки возрастала в 12,7 раз по сравнению с подгруппой, где сумма баллов составляла менее 7. При сумме баллов менее 7 отношение шансов равнялось 0,078, что, соответственно,

снижало вероятность полного некроза опухоли в 12,8 раз по сравнению с противоположной подгруппой (так как $1/0,078 = 12,8$)

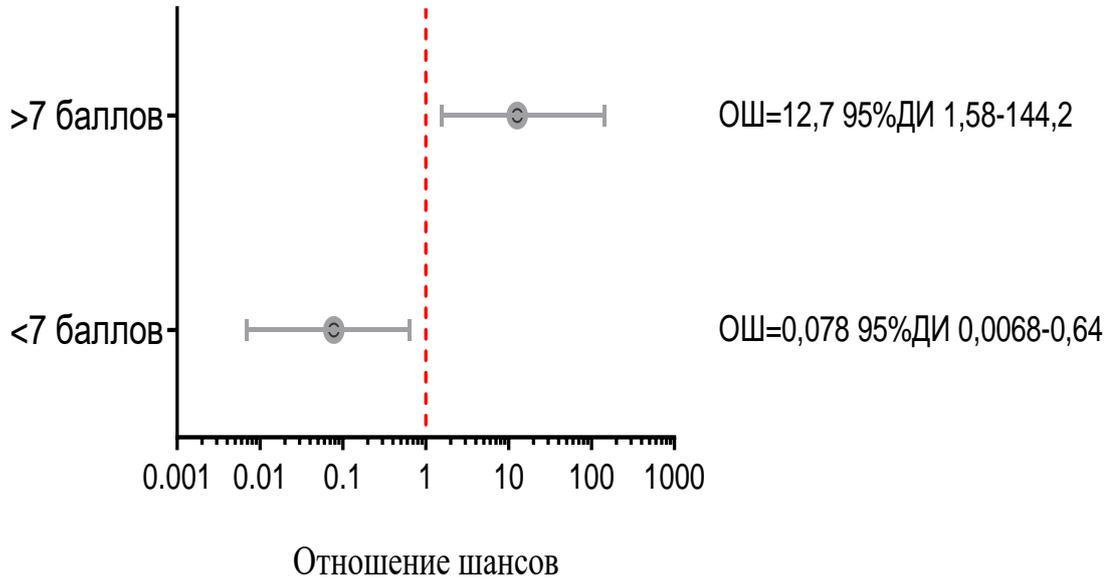


Рисунок 25 – Отношение шансов полного некроза в зависимости от суммы баллов по ШППОН

Статистически значимые различия между подгруппами выборки со значениями ШППОН более и менее 7 баллов были получены и в отношении безрецидивной выживаемости пациентов (Рисунок 26).

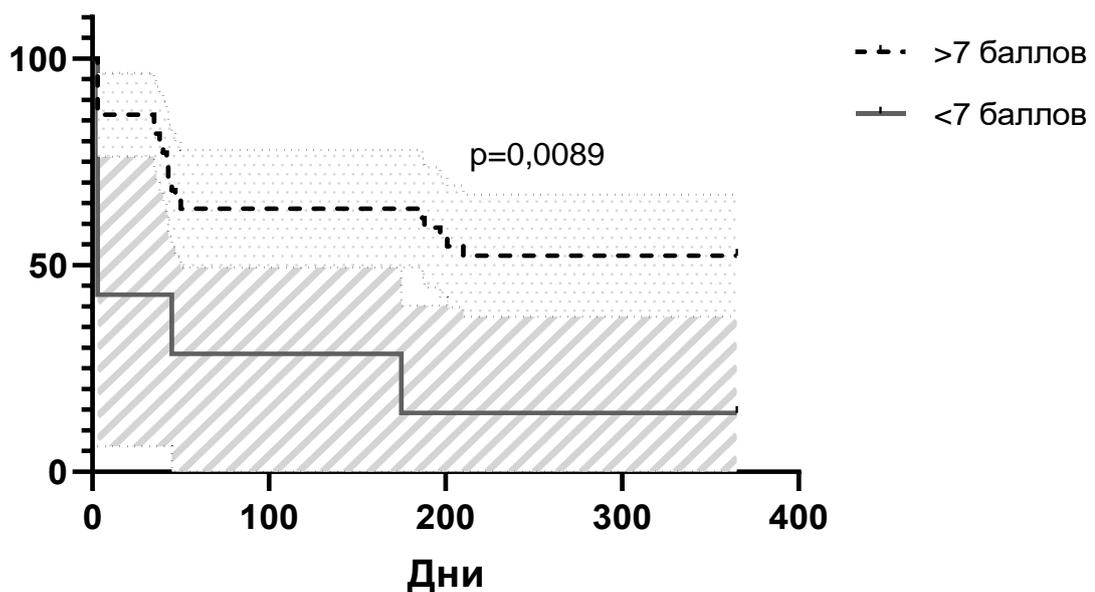


Рисунок 26 – Безрецидивная выживаемость пациентов в течение года после РЧА в зависимости от суммы баллов по ШППОН

На графике видно, что показатель безрецидивной выживаемости пациентов в подгруппе выборки со значением шкалы более 7 баллов был достоверно выше, чем в подгруппе с меньшей суммой баллов в течение всего периода наблюдения и к концу года составил: 53% и 20%, соответственно ($p = 0,0089$).

Взяв за основу приведённые выше результаты, постарались выделить степени вероятности полного некроза метастазов колоректального рака в печени после РЧА. При этом пограничная (умеренная) степень должна была соответствовать пороговому значению ШППОН. Результаты соответствующих расчетов представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Степени вероятности полного опухолевого некроза метастазов колоректального рака в печени через год после РЧА

<i>Степень вероятности</i>	<i>Количество баллов ШППОН</i>	<i>Число наблюдений, n = 51</i>	<i>Частота полного опухолевого некроза, % (чел)</i>
Максимальная	10–12	24	95,8% (23)
Высокая	8–9	10	90% (9)
Умеренная	6–7	12	41,7% (5)
Низкая	4–5	3	33,4% (1)
Минимальная	0–3	2	0 % (0)

Таким образом, были получены пять степеней вероятности сохранения оптимального результата РЧА очагов колоректального рака в печени в течение года. При максимальной и высокой вероятности (от 8 до 12 баллов по ШППОН) признаки опухоли через год после РЧА отсутствовали в 90% и 95,8% случаев, соответственно; при низкой вероятности (от 3 до 5 баллов по ШППОН) – в 33,4%. При сумме менее 3 баллов локальный прогресс наступал в 100% случаев.

Разделение вероятности достижения оптимального результата РЧА по степеням в зависимости от количества баллов по ШППОН позволит в каждом конкретном случае, зная результаты лучевых методов диагностики метастатического поражения, оценить потенциальную пользу абляции, выбрать оптимальную стратегию лечения и сроки контрольного обследования пациентов.

С учетом того, что среди больных метастатическим раком печени встречаемость солитарных метастазов – 9%, а многоузловое поражение (не более 5 метастазов) диагностируется в 75% случаев, следует указать, что в последнем случае для каждого метастаза производится индивидуальный расчет баллов по представленной Таблице 18. При тотальном и субтотальном поражении печени (впервые диагностируется у 16% пациентов) следует учитывать, что прогноз любого вмешательства изначально неблагоприятный и применение РЧА у таких пациентов почти всегда носит паллиативный характер. При наличии нескольких вторичных очагов прогноз эффективности РЧА можно рассчитать в отношении каждого из них, определив тем самым наименее перспективный в отношении отдалённого результата вмешательства.

3.5 Результаты сравнения эффективности РЧА между подгруппами больных: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой

В этом разделе в рамках решения последней пятой задачи было проведено сравнение результатов РЧА между двумя группами больных с периваскулярными очагами колоректального рака в печени: без предварительной коагуляции прилежащей к метастазу вены ($n = 28$) и с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены ($n = 23$). В последней группе ожидалось прогностически значимое повышение количества баллов по разработанной шкалы прогноза полного опухолевого некроза, а значит и повышение ожидаемой эффективности РЧА за счёт «выключения» прилежащей к метастазу вены, то есть эффекта радиатора (Таблица 21).

Таблица 21 – Модифицированная ШППОН (с учетом коагуляции прилежащей к метастазу вены).

Факторы		Баллы		
Размер очага	< 3,0 см			3
	от 3,0 до 4,0 см		2	
	от 4,0 до 5,0 см	1		
	> 5,0 см	0		
Тип кровоснабжения метастаза	неваскулярный МТС			3
	периваскулярный МТС диаметром прилежащего сосуда до 3,0 мм		2	
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 4,0 мм	1		
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 5,0 мм	0		
	применение методики коагуляции прилежащего сосуда (становится неvasкулярным)			3
Возможность перекрытия электродом	достаточно 1 аппликации			3
	требуется 2 аппликации		2	
	требуется 3 аппликации	1		
	требуется более 3 аппликации, либо нельзя реализовать принцип перекрытия	0		
Расстояние от очага до полового органа	> 4,0 мм			3
	от 3,0 до 4,0 мм		2	
	от 2,0 до 3,0 мм	1		
	< 2,0 мм (интимное прилегание)	0		

Исходно, сравниваемые группы были сопоставимы по основным параметрам (см. Главу «Материалы и методы исследования»).

В качестве конечных точек изучались: динамика показателей биохимического анализа крови (печеночные ферменты, билирубин), частота осложнений и продолжительность койко-дня, динамика объёма зоны постаблационного фиброза, медиана общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Из Таблицы 22 следует, что статистически значимых различий между группами по динамике уровня печёночных ферментов в крови в разные сроки после РЧА выявлено не было.

Таблица 22 –Динамика уровня ключевых показателей биохимического анализа крови в группах.

<i>Биохимические показатели</i>	<i>РЧА без коагуляции вены, N = 28</i>	<i>РЧА с коагуляцией вены, N = 23</i>	<i>p</i>
Альбумин г\л до РЧА	42,0 (39,9; 44,2)	41 (38,9; 43,0)	0,3
Альбумин г\л после РЧА 1-е сутки	40,5 (36,8; 44,0)	38,6 (35,0; 43,0)	0,3
Альбумин г\л после РЧА 3-и сутки	41,1 (36,0; 43,9)	40,0 (34,4; 42,3)	0,2
АСТ Е\Л до РЧА	25,4 (20,9; 32,6)	22,6 (20,1; 29,1)	0,3
АСТ после РЧА 1-е сутки	198,0 (162,0; 291,0)	214,0 (171,0; 250,0)	0,9
АСТ после РЧА 3-и сутки	120,0 (95,0; 180,0)	150,0 (116,0; 186,0)	0,3
АСТ Е\Л после РЧА 3-й месяц	27,3 (22,5; 35,3)	25,2 (20,3; 35,6)	0,4
АЛТ Е\Л до РЧА	23,6 (16,4; 31,0)	21,0 (13,5; 23,7)	0,4
АЛТ после РЧА 1-е сутки	142,0 (108,0; 212,0)	205,0 (132,0; 227,0)	0,2
АЛТ после РЧА 3-и сутки	92,0 (66,0; 143,0)	122,0 (99,0; 162,0)	0,2
АЛТ после РЧА 3-й месяц	23,5 [19,0; 29,4)	23,5 (17,7; 35,1)	0,9
Билирубин общ. мкмоль\л до РЧА	14,1 (10,0; 16,0)	11,8 (8,7; 15,1)	0,2
Билирубин после РЧА 3-и сутки	13,5 (10,1; 17,5)	11,9 (8,9; 16,3)	0,3

В обеих группах гиперферментемия имела преходящий характер. Постепенное снижение уровня печеночных ферментов отмечалось уже с третьих суток, а возврат к исходному значению происходил через три месяца. Важно, что билирубин у всех пациентов оставался в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

На Рисунке 27 наглядно представлена динамика изменений вышеуказанных биохимических показателей в группе пациентов с коагуляцией прилежащей к метастазу вены перед РЧА.

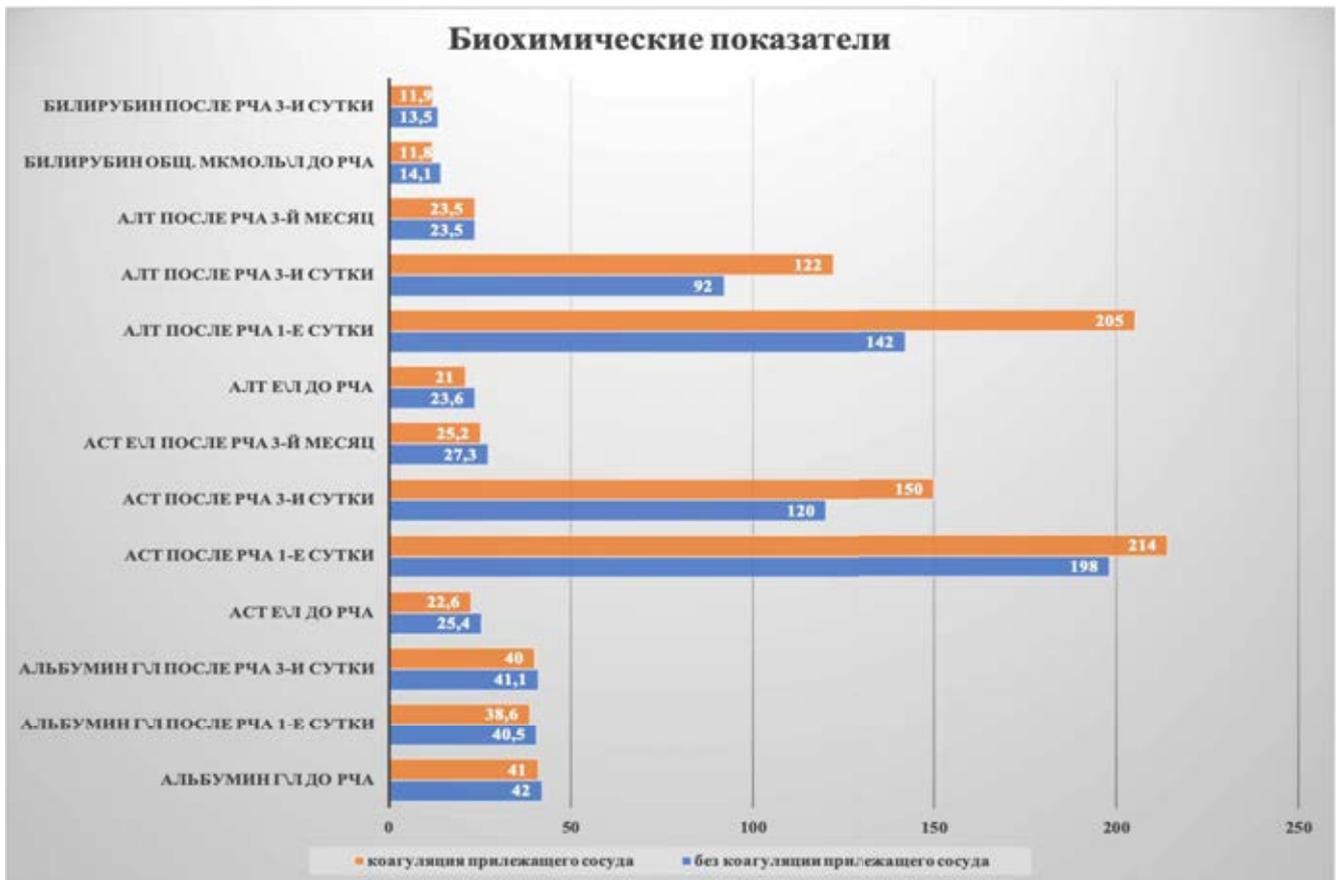


Рисунок 27 – Динамика показателей альбумина, АЛТ, АСТ и билирубина в послеоперационном периоде в группе пациентов с коагуляцией прилежащей к метастазу вены перед РЧА.

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах было отмечено наличие незначительных осложнений, носивших сочетанный характер. Они в основном включали вагусные реакции в сочетании с болевым синдромом продолжительностью до 6 часов. Кроме того, и в той, и в другой группах в раннем послеоперационном периоде диагностировали по одному случаю постпункционного абсцесса печени (Clavien–Dindo IIIA) (Таблица 23).

Таблица 23 – Частота осложнений РЧА и число койко-дней в группах.

Сравниваемые характеристики	РЧА без коагуляции вены, N = 28	РЧА с коагуляцией вены, N = 23	P
Без осложнений	18 (64%)	12 (52%)	0,4
Clavien – Dindo I-II	10 (36%)	11 (48%)	
Осложнения Clavien – Dindo III (A, B)	1 (4%)	1 (4%)	1,0
Койко-день в стационаре	4 (3;5)	4 (4;5)	0,9

Из Таблицы 23 следует, что статистически значимых различий между группами по частоте и типу осложнений, равно как по продолжительности койко-дня получено не было.

Интересным моментом исследования выглядят результаты рентгенологического катамнеза пациентов за 12 месяцев после РЧА (КТА-контроль проводился через 1, 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства) (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика объема постаблационной зоны печени в группах.

<i>Постаблационные изменения</i>	<i>РЧА без коагуляции вены, N = 28</i>	<i>РЧА с коагуляцией вены, N = 23</i>	<i>p</i>
Зона РЧА объем (см ³) через 1 сутки	34,4 (24,5; 70,80)	33,5 (20,6; 82,4)	0,6
Зона РЧА объём (см ³) фиброза через 3 мес.	24,4 (17,2; 53,1)	24,4 (17,1; 65,5)	0,9
Зона фиброза объём (см ³) через 6 мес.	20,6 (17,1; 48,0)	20,6 (14,1; 57,9)	0,8

Из Таблицы 24 видно, что в послеоперационном периоде не было выявлено статистически значимых различий в объёмах постаблационной зоны в разные сроки РЧА между сравниваемыми группами. А это значит, что предварительная коагуляция прилежащего к метастазу сосуда, увеличивая радикальность воздействия, не приводит к расширению зоны повреждения ткани печени, а значит и зоны фиброза.

Ключевым моментом данной части исследования явилось то, что в обеих группах общая выживаемость в течение года составила 100%, но годовая безрецидивная выживаемость была значительно выше у больных с РЧА и предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены, чем в противоположной группе (55,6% против 33,3% ($p = 0,042$; χ^2)) (Рисунок 28).

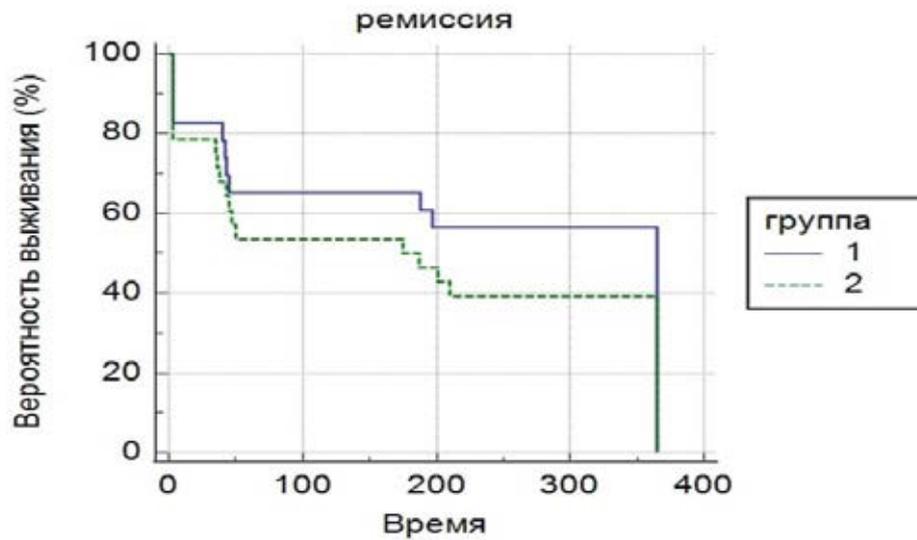


Рисунок 28 – Безрецидивная выживаемость пациентов в группах РЧА с предварительной коагуляцией вены (график 1) и без таковой (график 2).

Следует отметить, что предварительная коагуляция прилежащей к метастазу вены не требовала дополнительных финансовых и технических затрат для выполнения РЧА.

Таким образом, предварительная коагуляции вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, позволяла уменьшить эффект теплоотведения из зоны РЧА и, тем самым, повысить радикальность воздействия на очаг без существенных дополнительных изменений здоровой ткани и без увеличения частоты осложнений. В результате возрастала безрецидивная выживаемость пациентов в течение года.

Клинический пример.

Пациент Д., 1953 г.р., диагноз при поступлении: Рак селезеночного изгиба ободочной кишки рТ3N0Mo II A стадия. Состояние после левосторонней гемиколэктомии (2019).

При контрольном УЗИ ОБП описан гипоэхогенный округлой формы узел, располагающийся подкапсульно в левой доле печени (S4), не исключен вторичный генез образования.

В стационаре выполнено КТА ОБП: в проекции 4 сегмента печени лоцируется гиподенсивный, гиповаскулярный узел до 41 мм имеющий подкапсульное расположение, плотность +16НУ, к узлу прилегает мелкий венозный сосуд 3.8 мм в диаметре. Заключение: вторичный mts левой доли печени (Рисунок 29).

С целью морфологической верификации образования произведена биопсия образования печени под ультразвуковым контролем. Гистологическое заключение: в ткани печени отдельные комплексы аденокарциномы тубулярного строения G2.

При планировании радиочастотной абляции с помощью методов лучевой визуализации, используя разработанную шкалу полного опухолевого некроза получена балльная прогностическая оценка данного узла: сумма баллов составила 7. Учитывая прилегание сегментарной вены, была проведена предварительная коагуляция данного сосуда с последующей стандартной абляцией.

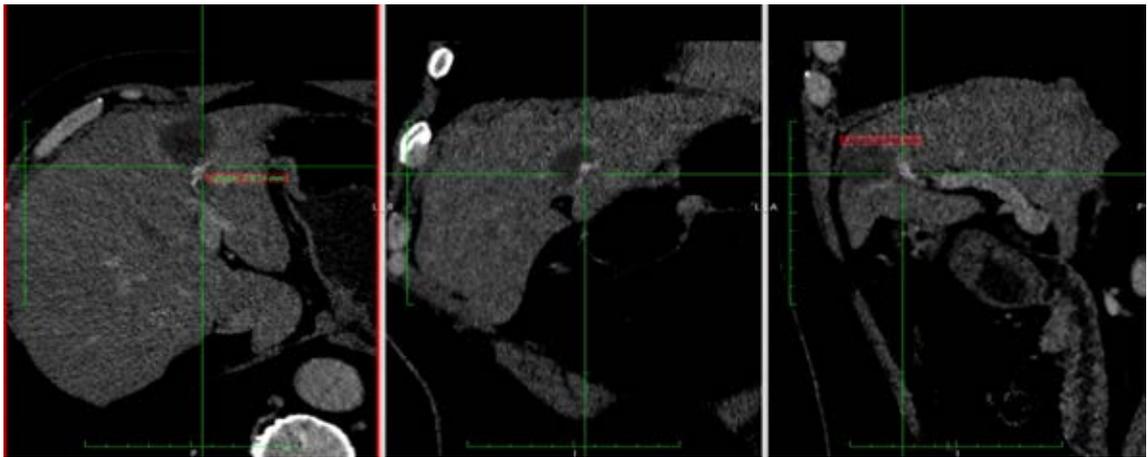
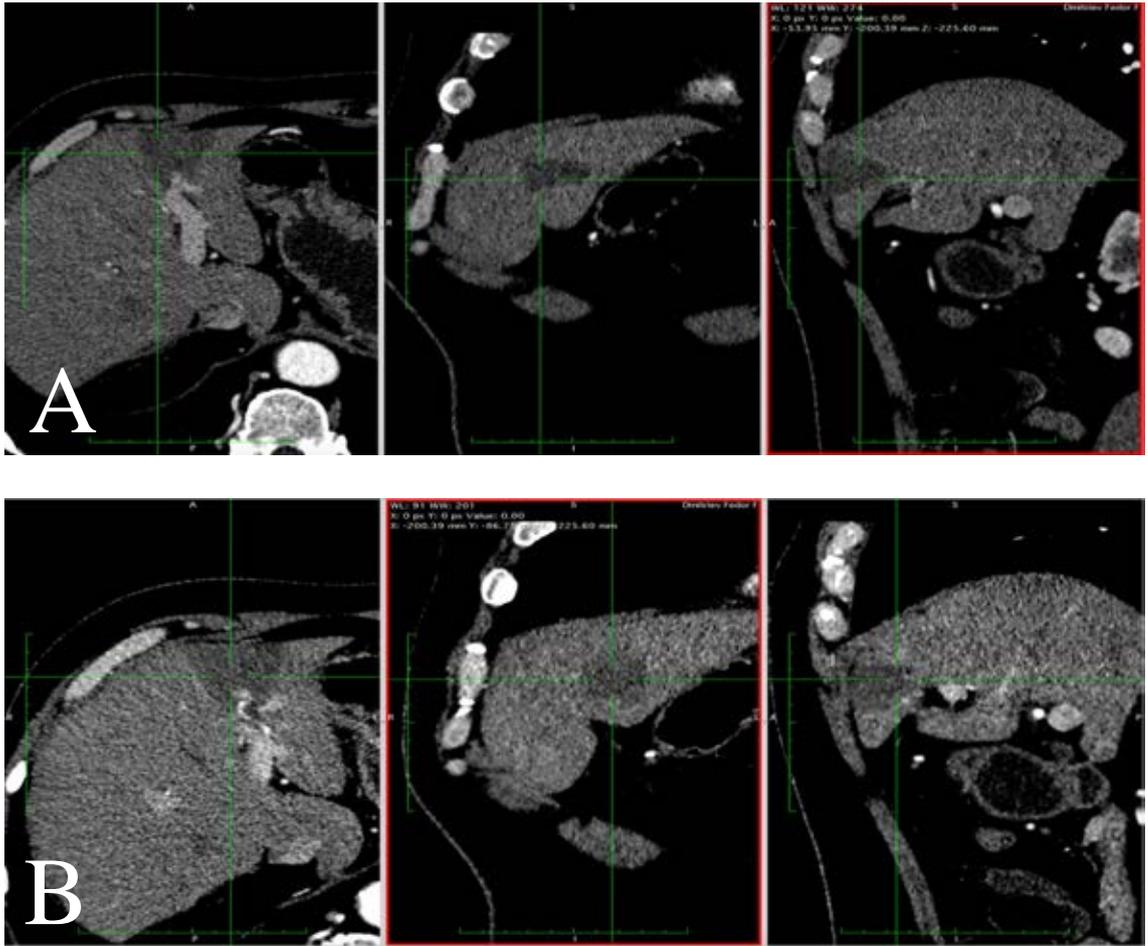


Рисунок 29 – КТ с болюсным контрастным усилением.

На следующий день после радиочастотной абляции при УЗИ: постабляционные изменения представлены гипоэхогенной зоной до 52 мм в диаметре. Демаркационная зона 3 мм, охват очага полный. Целостность капсулы печени не нарушена, свободной жидкости в брюшной полости нет.

На контрольном КТ с болюсным контрастным усилением в проекции 4 сегмента печени определяется гиподенсивная зона без четких контуров и патологического накопления контраста – участок лечебного патоморфоза. Заключение: состояние после РЧА mts S4 печени, картина без признаков прогрессирования в артериальную (Рисунок 30 А) и печеночную фазы (Рисунок 30 В).



Примечание – А – артериальная фаза, В – печеночная фаза

Рисунок 30 – КТ-контроль с болюсным контрастным усилением.

Таким образом убрав эффект теплоотведения, мы добились полного некроза очага существенно повысив количество баллов прогностической шкалы до 9.

Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Колоректальный рак – один из самых распространенных онкологических заболеваний в развитых странах. В структуре онкологической заболеваемости в странах СНГ занимает третье место и находится на 2-м месте в структуре онкологической смертности [1, 16].

Метастазы колоректального рака являются крайне неблагоприятными в прогностическом плане. После радикального хирургического вмешательства на первичной опухоли примерно у 55% больных развиваются метастазы в печени [1,2]. Без лечения прогноз выживаемости составляет 2–6 месяцев [2].

В настоящее время наряду с традиционными резекциями печени в активно применяются методы локального воздействия на опухоль, такие как радиочастотная абляция [16,119].

Для планирования абляции метастазов колоректального рака в печени обычно используется УЗИ или КТА, однако до сих пор не разработано прогностических шкал, оценивающих вероятность полного некроза метастазов в печени, основанных на различных факторах. К таким факторам относятся размер, кровоснабжение и расположение метастаза, а также прилегание к нему полых структур.

Целью данного исследования было оптимизировать результаты лучевой диагностики и прогноза эффективности радиочастотной абляции метастатических очагов колоректального рака в печени.

В ходе достижения цели были решены следующие задачи:

- 1) изучены результаты применения лучевых методов диагностики метастатического поражения печени до радиочастотной абляции;
- 2) по результатам применения методов лучевой диагностики оценены эффективность и безопасность радиочастотной абляции очагов колоректального рака в печени;
- 3) путём сравнительного анализа результатов лучевой диагностики до и после РЧА определена вероятность полного опухолевого некроза в зависимости от исходных характеристик метастатических очагов печени;

4) на основе результатов решения предыдущих задач разработана и валидирована бальная шкала прогноза полного опухолевого некроза;

5) предложен и апробирован способ, позволяющий повысить эффективность РЧА периваскулярных метастазов.

Для решения первых четырех задач в исследовании были проанализированы данные чрескожной локорегионарной радиочастотной терапии у 51 пациента с солитарными метастазами колоректального рака в печень с 2014 по 2020 года включительно. Для решения последней (пятой) задачи было проведено сравнение результатов лучевой диагностики и лечения отдельной выборки пациентов с периваскулярными метастазами в печени, данные которых были разделены на две группы: из 23 пациентов с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены перед РЧА и из 28 пациентов без коагуляции прилежащей к метастазу вены перед РЧА. Допускалось наличие до 3-х метастазов в печени. Радиологическое сопровождение до РЧА включало обследование всех пациентов методами: УЗИ, КТА и морфологической верификации под ультразвуковым контролем.

Чувствительность эхографии в выявлении собственно объемной патологии печени в данном исследовании составила 100%, что в конечном итоге позволило провести малоинвазивные вмешательства. Специфичность – 96,2%. Чувствительность и специфичность компьютерной томографии с болюсным контрастированием в выявлении вторичной патологии колоректального рака в печень была 100%.

Информативность гистологического материала трепан-биопсий под ультразвуковым контролем составила 100%. В 3 случаях (5,7%) при цитологии высказывалось подозрение на наличие метастатического поражения, которое в дальнейшем нашло подтверждение при гистологическом исследовании. В 7 случаях (13,2%) цитологическое заключение ограничивалось констатацией наличия «злокачественного образования неясного генеза» либо рака без возможности уточнения конкретного морфологического типа опухолевого процесса.

С помощью методов лучевой диагностики была изучена вероятность полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени в общей группе паци-

ентов с солитарными метастазами и в зависимости от разных факторов, потенциально влияющих на эффективность РЧА. В результате была показана эффективность РЧА, сопоставимая с таковой при хирургической резекции печени (по данным литературы) и низкая частота связанных с вмешательством осложнений.

В ходе исследования по результатам применения тех же методов лучевой диагностики разработана и валидизирована прогностическая шкала полного опухолевого некроза (ШППОН). С помощью ROC-анализа данных валидизации ШППОН подтвердилось качество разработанной прогностической модели: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,860 (95%-q ДИ 0,734–0,941). Исследуемый показатель имел чувствительность (Se) 80,0% и специфичность (Sp) 82,9%. Прогностичность положительного результата (точность модели) составила 80,39%, прогностичность отрицательного – 19,61%.

Далее был произведен расчет отношения шансов полного опухолевого некроза в двух подгруппах исследуемой выборки с разной суммой баллов по ШППОН, при этом за пороговое значение взяли за 7 баллов. При сумме баллов более 7 отношение шансов (ОШ) равнялось 12,7, что указывало на то, что вероятность полного некроза в этой подгруппе выборки возрастала в 12,7 раз по сравнению с подгруппой, где сумма баллов составляла менее 7. При сумме баллов менее 7 отношение шансов равнялось 0,078, что, соответственно, снижало вероятность полного некроза опухоли в 12,8 раз по сравнению с противоположной подгруппой (так как $1/0,078 = 12,8$).

Произведен сравнительный анализ эффективности РЧА в подгруппах больных с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой. В результате разработан способ повышения эффективности РЧА периваскулярных метастатических очагов. Показано, что предварительная коагуляция вены, прилежащей к метастазу колоректального рака в печени, уменьшает эффект теплоотведения из зоны РЧА, тем самым обеспечивая меньшую инцидентность остаточной опухоли в зоне аблации и большую безрецидивную выживаемость пациентов.

Важно, что новый способ не увеличивает вероятность осложнений и продолжительность госпитализации, не требует дополнительных финансовых и технических затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Применение комплекса лучевых методов диагностики позволяло диагностировать очаговые образования в печени в подавляющем большинстве случаев. По результатам рентгеновской компьютерной томографии частота истинных заключений составила 100%; по результатам эхографии – 96,2%. В 3,8% случаев заключение эхографии было ошибочным в части, касающейся только природы заболевания.

2. При строгом отборе пациентов с метастазами колоректального рака в печени радиочастотная абляция эффективна в большинстве случаев. По данным контрольной компьютерной томографии через 1 месяц после вмешательства полный некроз метастазов в печени диагностировали у 80,4% (41 пациент). Через год общая выживаемость пациентов составила 90,2% (46 пациентов), безрецидивная выживаемость – 47,1% (24 пациента), что наряду с низкой частотой ассоциированных с РЧА осложнений (3,9%) позволяют рекомендовать её в качестве альтернативы хирургическому лечению.

3. На результаты РЧА существенное влияние оказывали некоторые исходные характеристики очагов. Годовая эффективность вмешательства была максимальной при диаметре метастаза < 3,0 см, аваскулярном типе его кровоснабжения и расстоянии до полого органа более > 4,0 мм. Высокий риск рецидива опухоли ассоциировался с размером очага > 5,0 см, с наличием рядом крупной вены и интимным прилеганием метастаза к полному органу.

4. Разработанная бальная шкала прогноза полного опухолевого некроза показала свою эффективность в отборе пациентов для радиочастотной абляции очагов колоректального рака в печени. Качество прогностической модели было доказано результатами ROC-анализа данных её валидации: AUC на графике составила 0,860 (95%-й ДИ 0,734–0,941); чувствительность (Se) – 80,0%, специфичность (Sp) – 82,9%.

5. Новый способ предварительной коагуляции прилегающей к метастазу вены диаметром от 3 мм позволил повысить эффективность РЧА периваскулярных

очагов колоректального рака в печени. Годовая безрецидивная выживаемость пациентов этой группы составила 55,6%, противоположной (без коагуляции прилежащей к метастазу вены) – 33,3% ($p = 0,042$; χ^2). Различия групп по частоте клинически значимых осложнений получено не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью точной диагностики очагов колоректального рака в печени следует активно применять комплекс лучевых методов диагностики, включающий ультразвуковую диагностику и КТ с болюсным контрастным усилением;

2. У больных с очагами колоректального рака в печени следует активно рассматривать радиочастотную абляцию в качестве альтернативы хирургической операции: РЧА снижает частоту осложнений, связанных с радикальными операциями на печени. Имеет выраженную экономическую составляющую с учетом меньших затрат на саму операцию в плане расходных материалов. Радиочастотная абляция опухолей печени позволяет сократить период госпитализации пациентов в стационаре и повысить их реабилитационный потенциал [150].

3. С целью выбора оптимальных стратегии лечения и сроков контрольного обследования больных с очагами колоректального рака в печени следует широко использовать разработанную шкалу прогноза полного опухолевого некроза.

4. При значениях шкалы прогноза полного опухолевого некроза от 10 до 12 баллов включительно предпочтение следует отдавать радиочастотной абляции: в этом случае вероятность безрецидивной выживаемости пациентов в течение года максимальна и ассоциируется с полным некрозом опухоли в 95,8% случаев. При сумме менее 3 баллов от РЧА необходимо отказаться, так как локальный прогресс опухоли в этом случае наступает в 100% случаев. В остальных случаях вопрос о методе лечения следует решать индивидуально.

5. В случае РЧА метастазов колоректального рака в печени целесообразно учитывать показатель безрецидивной выживаемости больных в течение года после вмешательства. При сумме баллов по Шкале более 7 она в 2,5 раза выше, чем при меньшей сумме баллов: 53% и 20%, соответственно ($p = 0,0089$).

6. Для повышения эффективности РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени следует рассмотреть вопрос о предварительной коагуляции, прилежащей к ним вены. При диаметре последней более 3 мм коагуляцию следует выполнить.

7. Для обеспечения безопасности интервенционных процедур необходимо соблюдать условия их выполнения, изложенные в соответствующей главе диссертации (референсные значения коагулограммы, четкая визуализация субстрата, контролируемое сознательное состояние пациента, адекватная анестезия, согласие на проведение пункции и др.).

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГОКОД	Гомельский областной клинический онкологический диспансер
КРР	колоректальный рак
КТ	компьютерная томография
КТА	компьютерная томографическая ангиография
МВА	микроволновая абляция
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОБП	органы брюшной полости
ПБ	пункционная биопсия
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
РЧА	радиочастотная абляция
ТБ	трепанационная биопсия
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗКТ	ультразвуковая компьютерная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Truty, M. J. Urgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique / M. J. Truty, J.-N. Vauthey // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – № 17. – P. 1219–1225.
2. Hideo, T. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / T. Hideo, B. Eren // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2020. – № 9 (1). – P. 49–58.
3. Патютко, Ю. И. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень / Ю. И. Патютко, Е. С. Чучуев, Д. В. Подлужный [и др.] // *Онкологическая колопроктология.* – 2011. – № 2. – P. 13–19.
4. Furrukh, J. The use of thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastasis-proper selection and application of technology / J. Furrukh, S. Cameron, S. Iswanto // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2021. – № 10 (2). – P. 279–280.
5. Vasiniotis, K. N. Image-Guided Thermal Ablation for Colorectal Liver Metastases / K. N. Vasiniotis, E. A. Kaye, C. T. Sofocleous // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2020. – № 23 (2). – P. 100672.
6. Мурашко, К. Л. Методы локального воздействия на очаговые образования печени, применяемые в онкорadiологии / К. Л. Мурашко, В. Г. Сорокин, Д. Г. Громов // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2020. – № 14. – P. 60–66.
7. Верясова, Н. Н. Лечение злокачественных опухолей печени с применением локальной инъекционной терапии этанолом / Н. Н. Верясова, В. Н. Польшалов, А. А. Иванова [и др.]. – СПб. : ЦНИИРИ, 2002.
8. Lee, Y. Comparison analysis of left-side versus right-side resection in bismuth type III hilar cholangiocarcinoma / Y. Lee, D. Choi, S. Han [et al.] // *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2018 Nov. – № 22 (4). – P. 350–358.
9. Elgindy, N. High dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: Patient acceptance and complications / N. Elgindy, H. Lindholm, P. Gunvén // *Acta Radiologica.* – 2000. – Vol. 41, № 5. – P. 458–463.

10. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P. A. Clavien // *Ann Surg.* – 2004 Aug. – № 240 (2). – P. 205–213.

11. Gennari, L. Proposal for a clinical classification of liver metastases / L. Gennari [et al.] // *Tumors.* – 1982. – Vol. 68. – P. 443–449.

12. Chu, K. F. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy / K. F. Chu, D. E. Dupuy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 199–208.

13. Xu, K. C. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases / K. C. Xu, L. Z. Niu, W. B. He [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008 Mar 7. – № 14(9). – P. 1430–1436.

14. Bageacu, S. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer / S. Bageacu, D. Kaczmarek, M. Lacroix [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007 Jun. – № 33 (5). – P. 590–596.

15. Chu, K. F. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy / K. F. Chu, D. E. Dupuy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 199–208.

16. Mala, T. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumor control / T. Mala [et al.] // *Scand. J. Gastroenter.* – 2004. – Vol. 39. – P. 571–578.

17. Fenton, H. M. Variation in the Use of Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases / H. M. Fenton, J. C. Taylor, J. P. A. Lodge [et al.]. – DOI 10.1097/SLA.0000000000003534 // *Ann. Surg.* – 2019 Nov. – № 270 (5). – P. 892–898.

18. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Старински, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 68 с.

19. Eddie, K. A. Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement / K. A. Eddie, R. Adam, A. J. Bilchik [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 125–128.

20. Tomlinson, J. S. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure / J. S. Tomlinson, W. R. Jarnagin, R. P. DeMatteo [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 29. – P. 4575–4580.

21. Ratanaprasatporn, L. Imaging findings during and after percutaneous cryoablation of hepatic tumors / L. Ratanaprasatporn, N. Sainani, J. B. Duda [et al.]. – DOI 10.1007/s00261-019-01999-0 // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2019 Jul. – № 44(7). – P. 2602–2626.

22. Yan, T. D. Longterm results and prognostic indicators after cryotherapy and hepatic arterial chemotherapy with or without resection for colorectal liver metastases in 224 patients: longterm survival can be achieved in patients with multiple bilateral liver metastases / T. D. Yan, R. Padang, D. L. Morris // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006 Jan. – № 202 (1). – P. 100–111.

23. Erinjeri, J. P. Cryoablation: mechanism of action and devices / J. P. Erinjeri, T. W. Clark // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 21, 8 Suppl. – S. 187–191.

24. Ahmed, M. Principles of and advances in percutaneous ablation / M. Ahmed, C. L. Brace, F. T. Lee Jr., S. N. Goldberg // *Radiology*. 2011 Feb. – № 258 (2). – P. 351–369.

25. Brace, C. Thermal tumor ablation in clinical use / C. Brace // *IEEE Pulse*. 2011 Sep-Oct. – № 2 (5). – P. 28–38.

26. Glazer, D. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes / D. Glazer, S. Tatli, P. B. Shyn [et al.]. – DOI 10.2214/AJR.16.17582// *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 2017 Dec. – № 209 (6). – P. 1381–1389.

27. Hinshaw, J. L. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation – what should you use and why? / J. L. Hinshaw, M. G. Lubner, T. J. Ziemlewicz [et al.] // *Radiographics*. – 2014 Sep-Oct. – № 34 (5). – P. 1344–1362.

28. Izzo, F. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update / F. Izzo, V. Granata, R. Grassi [et al.]/ – DOI 10.1634/theoncologist.2018-0337// *Oncologist*. – 2019 Oct. – № 24 (10). – P. e990–e1005.

29. Sparchez, Z. Microwave ablation in the treatment of liver tumors. A better tool or simply more power? / Z. Sparchez, T. Mocan, P. Radu [et al.] – DOI 10.11152/mu-2556// *Med. Ultrason.* – 2020 Nov 18. – № 22 (4). – P. 451–460.

30. Lubner, M. G. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices / M. G. Lubner, C. L. Brace, J. L. Hinshaw, F. T. Lee Jr. // *J Vasc Interv Radiol.* – 2010 – Vol. 21, 8 Suppl. – S. 192–203.

31. Lencioni, R. Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies – A Western Perspective / R. Lencioni, T. de Baere, R. C. Martin [et al.] // *Liver Cancer.* – 2015 Dec. – № 4 (4). – P. 208–214.

32. Mayo, S. C. Thermal ablative therapies for secondary hepatic malignancies / S. C. Mayo, T. M. Pawlik // *Cancer J.* – 2010. – № 16 (2). – P. 111–117.

33. Knavel, E. M. Tumor ablation: Common modalities and general practices / E. M. Knavel, C. L. Brace // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2013. – № 16. – P. 192–200.

34. Tatli, S. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications / S. Tatli, U. Tapan, P. R. Morrison, S. G. Silverman // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2012. – Vol. 18, №5. – P. 508–516.

35. Iannitti, D. A. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial / D. A. Iannitti, R. C. Martin, C. J. Simon [et al.] // *HPB (Oxford).* – 2007. – № 9 (2). – P. 120.

36. Kulaylat, M. N. Thermoablation of colorectal liver metastasis / M. N. Kulaylat, J. F. Gibbs // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – № 101 (8). – P. 699–705.

37. Rossi, S. Laparoscopic radio frequency thermal ablation for treatment of hepatocellular carcinoma / S. Rossi, P. Carbagnati, L. Rosa [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2002. – P. 225–235.

38. Zivin, S. P. Technical and practical considerations for device selection in locoregional ablative therapy / S. P. Zivin, R. C. Gaba // *Semin Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 31, № 2. – P. 212–224.

39. Mehta, A. Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? / A. Mehta, R. Oklu, R. A. Sheth // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2016. – № 2016. – Art. 9251375.

40. Sidana, A. Cancer immunotherapy using tumor cryoablation / A. Sidana // *Immunotherapy.* – 2014. – № 6 (1). – P. 85–93.

41. Machi, J. Hand-assisted laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: a technical report / J. Machi, A. J. Oishi, A. J. Mossing [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2002. – № 12. – P. 160–164.

42. Долгушин, Б. И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов, В. Ю. Косырев ; под ред. М. И. Давыдова. – М. : Практическая медицина, 2007.

43. Izzo, F. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update / F. Izzo, V. Granata, R. Grassi [et al.] // *The oncologist.* – 2019 Oct. – № 24 (10). – P. e990–e1005.

44. Gilliams, A. R. CT mapping of the distribution of saline during radiofrequency ablation with perfusion electrodes / A. R. Gilliams, W. R. Lees // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2005. – P. 476–480.

45. Lampichler, K. Differential diagnoses of biliary tract diseases: Computed tomography and magnetic resonance imaging / K. Lampichler, M. Scharitzer. – DOI 10.1007/s00117-019-0503-z // *Radiologe.* – 2019 Apr. – № 59 (4). – P. 315–327.

46. Долгушин, Б. И. Комплексная диагностика опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны / Б. И. Долгушин [и др.] // *Практ. онкология.* – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 77–84.

47. Давыдов, М. И. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей / М. И. Давыдов [и др.] ; под общ. ред. М. И. Давыдова. – М. : РЛС, 2005. – 1536 с.

48. Cyran, C. C. Visualization, imaging and new preclinical diagnostics in radiation oncology / C. C. Cyran, P. M. Paprottka, M. Eisenblätter [et al.]. – DOI 10.1186/1748-717X-9-3 // *Radiat Oncol.* – 2014 Jan 3. – № 9. – P. 3.

49. Horn, S. R. Epidemiology of liver metastases / S. R. Horn, K. C. Stoltzfus, E. J. Lehrer [et al.]. – DOI 10.1016/j.canep.2020.101760 // *Cancer Epidemiol.* – 2020 Aug. – № 67. – P. 101760.

50. Tanaka, H. Current role of ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma / H. Tanaka. – DOI 10.1007/s10396-020-01012-y // *J. Med. Ultrason* (2001). – 2020 Apr. – № 47 (2). – P. 239–255.

51. Lee, M. W. Targeted Sonography for Small Hepatocellular Carcinoma Discovered by CT or MRI: Factors Affecting Sonographic Detection / M. W. Lee, Y. J. Kim, H. S. Park [et al.] // *AJR.* – 2010. – № 194 (5). – P. 396–400.

52. Terzi, E. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules / E. Terzi, M. Iavarone, M. Pompili [et al.]. – DOI 10.1016/j.jhep.2017.11.007 // *J. Hepatol.* – 2018 Mar. – № 68 (3). – P. 485–492.

53. Wilson, R. An Algorithm for the Diagnosis of Focal Liver Masses Using Microbubble Contrast-Enhanced Pulse Inversion Sonography / R. Wilson, P. N. Burns // *American Journal of Roentgenology.* – 2006. – № 186 (5). – P. 1401–1412.

54. Katrich, A. N. Contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of focal liver lesions / A. N. Katrich, V. A. Porkhanov. – DOI 10.17116/hirurgia201906149 // *Khirurgiia. (Mosk.).* – 2019. – № (6). – P. 49–59.

55. Ferraioli, G. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis / G. Ferraioli, L. B. Soares Monteiro. – DOI 10.3748/wjg.v25.i40.6053 // *World J. Gastroenterol.* – 2019 Oct 28. – № 25 (40). – P. 6053–6062.

56. Vyas, M. A practical diagnostic approach to hepatic masses / M. Vyas, D. Jain. – DOI 10.4103/IJPM.IJPM_578_17 // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – Jan-Mar 2018. – № 61 (1). – P. 2–17.

57. Chiorean, E. G. Treatment of Patients with Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline / E. G. Chiorean, G. Nandakumar, T. Fadelu [et al.]. – DOI 10.1200/JGO.19.00367 // *JCO. Glob. Oncol.* – 2020 Mar. – № 6. – P. 414–438.

58. Sui, P. Diagnostic accuracy of ultrasound superb microvascular imaging for focal liver lesions: A protocol for systematic review and meta-analysis / P. Sui, X. Wang,

L. Sun, H. Wang. – DOI 10.1097/MD.00000000000024411 // *Medicine (Baltimore)*. – 2021 Jan 22. – № 100 (3). – P. e24411.

59. Rekman, J. F. Current Imaging Standards for Nonmetastatic Benign and Malignant Liver Tumors / J. F. Rekman, P. Smith, M. Bonds [et al.]. – DOI 10.1016/j.soc.2019.06.001.// *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2019 Oct. – № 28 (4). – P. 539–572.

60. Murakami, T. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma: toward improved treatment decisions / T. Murakami, Y. Imai, M. Okada [et al.]. – DOI 10.1159/000333267 // *Oncology*. – 2011. – № 81 Suppl 1. – P. 86–99.

61. Fukuda, H. High-intensity focused ultrasound ablation assisted using color Doppler imaging for the treatment of hepatocellular carcinomas / H. Fukuda, K. Numata, A. Nozaki [et al.]. – DOI 10.1007/s00261-013-0010-z // *Abdom. Imaging*. – 2013 Dec. – № 38 (6). – P. 1263–1268.

62. Pang, G. Heterogeneity analysis of triphasic CT scan perfusion parameters in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and hemangioma / G. Pang, Z. Duan, C. Shao [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000012512 // *Medicine (Baltimore)*. – 2018 Sep. – № 97 (38). – P. e12512.

63. Pöhler, G. H. Computed tomography and/or magnetic resonance imaging of the liver: How, why, what for? / G. H. Pöhler, K. I. Ringe. – DOI 10.1007/s00117-019-00583-3 // *Radiologe*. – 2019 Sep. – № 59 (9). – P. 804–811.

64. Schwerk, W. B. Ultrasonically guided fine-needle biopsies in neoplastic liver disease: cytohistologic diagnoses and echo pattern of lesions / W. B. Schwerk, P. Schmitz-Moormann // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48. – P. 1469–1477.

65. Schwarze, V. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients / V. Schwarze, C. Marschner, W. Völckers [et al.]. – DOI 10.1177/0300060520930151.// *J. Int. Med. Res.* – 2020 Jun. – № 48(6). – Art. 300060520930151.

66. Shankar, A. Hypoechoic halo sign: liver metastases / A. Shankar, B. Varadan, S. Kalyanasundaram, S. Srinivas. – DOI 10.1007/s00261-020-02841-8 // *Abdom. Radiol. (NY)*. – 2021 May. – № 46 (5). – P. 2253–2254.

67. Milkau, M. Point-of-care ultrasonography of the abdomen in emergency and intensive care medicine / M. Milkau, T. Noll, F. Sayk. – DOI 10.1007/s00063-018-0491-1 // *Med. Klin. Intensivmed. Notfmed.* – 2018 Nov. – № 113 (8). – P. 638–648.

68. Eberhardt, S. C. Utility of sonography for small hepatic lesions found on computed tomography in patients with cancer / S. C. Eberhardt, P. H. Ghoi, A. M. Bach [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2003. – Vol. 22. – P. 335–343.

69. Alirr, O. I. Survey on Liver Tumour Resection Planning System: Steps, Techniques, and Parameters / O. I. Alirr, A. A. A. Rahni. – DOI 10.1007/s10278-019-00262-8 // *J. Digit. Imaging.* – 2020 Apr. – № 33 (2). – P. 304–323.

70. Kim, S. Y. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma / S. Y. Kim, J. An, Y.-S. Lim [et al.]. – DOI 10.1001/jamaoncol.2016.3147. // *JAMA Oncol.* – 2017 Apr 1. – № 3 (4). – P. 456–463.

71. David, L. Diehl. Endoscopic Ultrasound-guided Liver Biopsy / L. David. – DOI 10.1016/j.giec.2018.11.002. // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2019 Apr. – № 29 (2). – P. 173–186.

72. Pak, L. M. Utility of Image Guidance in the Localization of Disappearing Colorectal Liver Metastases / L. M. Pak, J. Gagnière, P. J. Allen [et al.]. – DOI 10.1007/s11605-019-04106-2 // *J. Gastrointest. Surg.* – 2019 Apr. – № 23 (4). – P. 760–767.

73. Ellebæk, S. B. Intraoperative Ultrasound as a Screening Modality for the Detection of Liver Metastases during Resection of Primary Colorectal Cancer – A Systematic Review / S. B. Ellebæk, C. W. Fristrup, M. B. Mortensen. – DOI 10.1055/s-0043-100503 // *Ultrasound Int. Open.* – 2017 Apr. – № 3 (2). – P. E60–E68.

74. Lucchese, A. M. Usefulness of intraoperative ultrasonography in liver resections due to colon cancer metastasis / A. M. Lucchese, A. N. Kalil [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijso.2015.06.053 // *Int. J. Surg.* – 2015 Aug. – № 20. – P. 140–144.

75. Tebug, G. K. Intraoperative ultrasonography in hepatobiliary surgery / G. K. Tebug, A. Kubisz [et al.]. – DOI 10.2478/v10035-012-0108-y // Pol. Przegl. Chir. – 2012 Dec. – № 84 (12). – P. 657–667.

76. Kamel, I. R. Incremental value of advanced image processing of multislice computed tomography data in the evaluation of hypervascular liver lesions / I. R. Kamel, C. Georgiades, E. K. Fishman // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2003. – № 27. – P. 652–656.

77. Sahani, D. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery / D. Sahani, A. Mehta, M. Blake [et al.] // Radiographics. – 2004. – № 24. – P. 1367–1380.

78. Yim, P. J. Volumetric analysis of liver metastases in computed tomography with the fuzzy C-means algorithm / P. J. Yim, A. V. Vora, D. Raghavan [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2006. – № 30. – P. 212–220.

79. Wang, Y. CT Perfusion Characteristics Identify Metastatic Sites in Liver / Y. Wang, B. P. Hobbs, C. S. Ng. – DOI 10.1155/2015/120749 // Biomed. Res. Int. – 2015. – № 2015. – P. 120749.

80. Quiroga, S. Improved diagnosis of hepatic perfusion disorders: value of hepatic arterial phase imaging during helical CT / S. Quiroga, C. Sebastià, E. Pallisa [et al.]. – DOI 10.1148/radiographics.21.1.g01ja0165 // Radiographics. – 2001 Jan–Feb. – № 21 (1). – P. 65–81.

81. Wicherts, D. A. Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: an evaluation with different reference standards / D. A. Wicherts, R. J. de Haas, C. S. van Kessel [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2011. – № 77. – P. 305–311.

82. Weg, N. Liver lesions: improved detection with dual-detector-array CT and routine 2.5-mm thin collimation / N. Weg, M. R. Scheer, M. P. Gabor // Radiology 1998. – № 209. – P. 417–426.

83. Kopka, L. Biphasic liver diagnosis with multiplanar-detector spiral CT / L. Kopka, E. Grabbe // Radiologe. – 1999. – № 39. – P. 971–978.

84. Kang, S. I. Is MRI of the Liver Needed During Routine Preoperative Workup for Colorectal Cancer? / S. I. Kang, D.-W. Kim, J. Y. Cho. [et al.]. – DOI 10.1097/DCR.0000000000000914 // Dis Colon. Rectum. – 2017 Sep. – № 60 (9). – P. 936–944.

85. Valls, C. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT / C. Valls, E. Andia, A. Sanchez [et al.] // Radiology. – 2001. – № 218. – P. 55–60.

86. Azizaddini, S. Liver Imaging / S. Azizaddini, N. Mani. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 Jan.

87. Kamel, I. R. MR imaging of liver tumors / I. R. Kamel, D. A. Bluemke // Rad. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 41. – P. 51–65.

88. Stocker, D. Magnetic resonance imaging of the liver – Diagnostic possibilities and new applications / D. Stocker, C. Reine [et al.]. – DOI 10.1024/0040-5930/a001155 // Ther Umsch. – 2020. – № 77 (2). – P. 69–74.

89. Pech, L. Current use of MRI in patients with liver metastatic colorectal cancer: a population-based study / L. Pech, J.-P. Cercueil [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0000000000000933 // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2017 Oct. – № 29 (10). – P. 1126–1130.

90. Tapper, E. B. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice / E. B. Tapper, A. S. Lok // N. Engl. J. Med. – 2017 Aug 24. – № 377 (8). – P. 756–768.

91. Russolillo, N. Comparison of laparoscopic ultrasound and liver-specific magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases / N. Russolillo, A. Borello [et al.]. – DOI 10.1007/s00464-020-07817-9 // Surg. Endosc. – 2021 Jul. – № 35 (7). – P. 3547–3553.

92. Sasaki, K. Differentiation between hepatic cyst and hemangioma: additive value of breath-hold, multisection fluid-attenuated inversion-recovery magnetic resonance imaging using half-Fourier acquisition single-shot turbo-spin-echo sequence / K. Sasaki, K. Ito, S. Koike [et al.]. – DOI 10.1002/jmri.20226 // J. Magn. Reson. Imaging. – 2005 Jan. – № 21 (1). – P. 29–36.

93. Brodsky, E. K. High-spatial and high-temporal resolution dynamic contrast-enhanced perfusion imaging of the liver with time-resolved three-dimensional radial MRI / E. K. Brodsky, E. M. Bultman [et al.]. – DOI 10.1002/mrm.24727 // Magn. Reson. Med. – 2014 Mar. – № 71 (3). – P. 934–941.

94. Truant, S. Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases / S. Truant, D. Huglo, M. Hebbar [et al.] // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92. – P. 362–369.

95. Motosugi, U. Motion and solution in hepatobiliary agent-enhanced dynamic MRI: solid evidence and unanswered question / U. Motosugi, Y. Takehara. – DOI 10.1007/s11604-019-00900-9 // Jpn. J. Radiol. – 2020 Feb. – № 38 (2). – P. 99–100.

96. Liu, Y. Predicting Therapeutic Efficacy of Vascular Disrupting Agent CA4P in Rats with Liver Tumors by Hepatobiliary Contrast Agent Mn-DPDP-Enhanced MRI / Y. Liu, Q. Guan, X. Kong [et al.]. – DOI 10.1016/j.tranon.2019.09.010 // Transl. Oncol. – 2020 Jan. – № 13 (1). – P. 92–101.

97. Hwang, H. S. Hypointense hepatic lesions depicted on gadobenate dimeglumine-enhanced three-hour delayed hepatobiliary-phase MR imaging: differentiation between benignancy and malignancy / H. S. Hwang, S. H. Kim, T. Y. Jeon [et al.]. – DOI 10.3348/kjr.2009.10.3.294 // Korean J. Radiol. – 2009 May-Jun. – № 10 (3). – P. 294–302.

98. Hall, T. C. Adequacy of percutaneous non-targeted liver biopsy under real-time ultrasound guidance when comparing the Biopince™ and Achieve™ biopsy needle / T. C. Hall, C. Deakin, G. S. Atwal, R. K. Singh. – DOI 10.1259/bjr.20170397 // Br. J. Radiol. – 2017 Dec. – № 90 (1080). – Art. 20170397.

99. Chen, P.-T. Indirect percutaneous core needle biopsy of solid pancreatic or peripancreatic lesions / P.-T. Chen, K.-L. Liu, T.-Y. Cheng [et al.]. – DOI 10.1007/s00261-018-1690-1 // Abdom. Radiol. (NY). – 2019 Jan. – № 44 (1). – P. 292–303.

100. Bevilacqua, A. Percutaneous needle biopsy of retroperitoneal lesions: technical developments / A. Bevilacqua, F. V. D'Amuri, F. Pagnini [et al.]. – DOI 10.23750/abm.v90i5-S.8331 // Acta Biomed. – 2019 Apr 24. – № 90 (5-S). – P. 62–67.

101. Sheiko, V. D. Prognostication of the puncture-draining sanitation interventions efficacy performed under ultrasound investigation guidance for severe acute pancreatitis / V. D. Sheiko, A. H. Oganessian, O. A. Shkurupii, R. A. Pryhid'ko // *Klin. Khir.* – 2013 Nov. – № 11. – P. 24–26.

102. Дусмуратов, А. М. Пункция под контролем эхографии: профилактика осложнений и повышение эффективности / А. М. Дусмуратов, Н. Ш. Юлдашева, Х. А. Хапизов // *Ультразвуковая диагностика.* – 1998. – № 4. – С. 14–19.

103. *Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine.* – DOI 10.1016/j.annemergmed.2016.08.457. // *Ann. Emerg. Med.* – 2017 May. – № 69 (5). – P. e27–e54.

104. Chistyakova, O. V. Cytopathology of metastatic disease to the liver / O. V. Chistyakova [et al.] // *Abstr. of the 14th Int. Congr. of Cytology (Amsterdam, May 27–31, 2001).* – Amsterdam, 2001. – P. 55.

105. Di Tommaso, L. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma / L. Di Tommaso, M. Spadaccini, M. Donadon [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v25.i40.6041. // *World J. Gastroenterol.* – 2019 Oct 28. – № 25 (40). – P. 6041–6052.

106. Zheng, M. Liver biopsy for hepatoblastoma: a single institution's experience / M. Zheng, J. Li, C. Hu, T. Tan [et al.]. – DOI 10.1007/s00383-020-04702-3 // *Pediatr. Surg. Int.* – 2020 Aug. – № 36 (8). – P. 909–915.

107. Сацукевич, В. Н. Диагностика распространенности злокачественных опухолей органов брюшной полости / В. Н. Сацукевич [и др.] ; под общ. ред. В. Н. Сацукевича. – М. : Либерия, 2003. – 336 с.

108. Nolsoe, C. Major complications and deaths due to interventional ultrasonography: a review of 8000 cases / C. Nolsoe [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 1990. – Vol. 18, № 3. – P. 179–184.

109. Matsuyama, M. Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis / M. Matsuyama, H. Ishii, K. Kuraoka, S. Yukisawa [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v19.i15.2368 // *World J. Gastroenterol.* – 2013 Apr 21. – № 19 (15). – P. 2368–2373.

110. Blázquez Sánchez, N. Interventional ultrasound / N. Blázquez Sánchez, I. Fernández Canedo, L. Valdés Vilches, M. de Troya Martín. – DOI 10.1016/S0001-7310(16)30012-6 // *Actas Dermosifiliogr.* – 2015 Nov. – № 106, suppl. 1. – P. 96–102.

111. Dietrich, C. F. EFSUMB guidelines 2015 on interventional ultrasound / C. F. Dietrich. – DOI 10.11152/mu.2013.2066.174.e // *Med. Ultrason.* – 2015 Dec. – № 17 (4). – P. 521–527.

112. Arnold, M. J. Interventional Radiology: Indications and Best Practices / M. J. Arnold, J. J. Keung, B. McCarragher // *Am. Fam. Physician.* – 2019 May 1. – № 99 (9). – P. 547–556.

113. Mu, L. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for patients with extrahepatic oligometastases of hepatocellular carcinoma: long-term results / L. Mu, L. Sun, T. Pan [et al.]. – DOI 10.1080/02656736.2017.1318332 // *Int. J. Hyperthermia.* – 2018 Feb. – № 34 (1). – P. 59–67.

114. Wei, Z. Could concurrent biopsy and microwave ablation be reliable? Concordance between frozen section examination and final pathology in CT-guided biopsy of lung cancer / Z. Wei, X. Yang, Y. Feng [et al.]. – DOI 10.1080/02656736.2021.1947528 // *Int. J. Hyperthermia.* – 2021. – № 38 (1). – P. 1031–1036.

115. Lu, D. S. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors / D. S. Lu, S. S. Raman, P. Limanond [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – № 14. – P. 1267–1274.

116. Patterson, E. J. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size / E. J. Patterson, C. H. Scudamore, D. A. Owen [et al.] // *Ann. Surg.* – 1998. – № 227. – P. 559–565

117. Lu, D. S. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: Assessment of the “heat sink” effect / D. S. Lu [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2002. – № 178. – P. 47–51.

118. Брюховецкий, Ю. А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Ю. А. Брюховецкий [и др.] ; под ред. В. В. Митькова. – М. : Видар, 1996. – Т. 1. – 336 с.

119. Curley, S. A. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies / S. A. Curley, F. Izzo // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2002. – № 7. – P. 72–81.

120. Вишнеvский, В. А. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени / В. А. Вишнеvский, А. В. Федоров, Д. А. Ионкин, О. И. Жаворонкова // *Хир.* – 2010. – № 2. – P. 18–29.

121. Асташов, В. Л. Радиочастотная абляция при раке печени. Опыт ГВКГ им. Н.Н. Бурденко / В. Л. Асташов, М. В. Лысенко, С. И. Чиж [и др.] // *Вестн. Моск. онкол. об-ва.* – 2005. – № 11. – P. 4–5.

122. Solbiati, L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients / L. Solbiati, T. Livraghi, S. N. Goldberg [et al.] // *Radiol.* – 2001. – № 221. – P. 159–166.

123. Wood, T. F. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications / T. F. Wood, D. V. Pose, M. Chung [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2000. – № 7. – P. 593–600.

124. Gillams, A. R. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients / A. R. Gillams, W. R. Lees // *Eur. Radiol.* – 2004. – № 14 (12). – P. 2261–2267.

125. Lencioni, R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma / R. Lencioni, L. Crocetti // *Radiol.* – 2012. – № 262. – P. 43–58.

126. Mauri, G. Real-Time US-CT fusion imaging for guidance of thermal ablation in of renal tumors invisible or poorly visible with US: results in 97 cases / G. Mauri, L. Monfardini, P. Della Vigna [et al.]. – DOI 10.1080/02656736.2021.1923837 // *Int. J. Hyperthermia.* – 2021. – № 38 (1). – P. 771–776.

127. Takahashi, H. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / H. Takahashi, E. Berber. – DOI 10.21037/hbsn.2019.06.08 // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2020 Feb. – № 9 (1). – P. 49–58.

128. Lencioni, R. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indication, imaging’s findings, and clinical results Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / R. Lencioni, D. Cioni, C. Bartolozzi // *Abdom. Imaging.* – 2001. – № 26. – P. 345–360.

129. Solbiati, L. Percutaneous radiofrequency ablation of HCC: reduced ablation duration and increased ablation size using single, internally cooled electrodes with an optimized pulsing algorithm Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / L. Solbiati, T. Ierace, N. Gennaro [et al.]. – DOI 10.1080/02656736.2020.1790678 // Int. J. Hyperthermia. – 2020. – № 37 (1). – P. 861–867.

130. Дударев, В. С. Малоинвазивные технологии в лечении злокачественных образований печени. Обзор = Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / В. С. Дударев // Онкол. журн. – 2007. – № 2. – P. 126–144.

131. Kopetz S. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy / S. Kopetz, G. Chang, M. Overman et al // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 3677–3683.

132. Machi, J. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first – and second – line management Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / J. Machi, A. J. Oishi, K. Sumida [et al.] // Cancer. – 2006. – № 318–326.

133. Veltri, A. Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial Chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non-early hepatocellular carcinoma (HCC) Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / A. Veltri, [et al.] // Eur. Radiol. – 2005. – № 16 (3). – P. 661–669.

134. Интервенционная радиология в онкологии. Пути развития и технологии / под ред. А. М. Гранова, М. И. Давыдова. – СПб. : Фолиант, 2007. – 342 с.

135. Sangro, B. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / B. Sangro, D. D’Avola, M. Icarrairegui, J. Prieto // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – № 12 (7). – P. 1057–1073.

136. Белолопотко, Е. А. Сопоставление данных комплексного ультразвукового исследования и морфометрического анализа в диагностике очаговых поражений печени / Е. А. Белолопотко, Г. И. Кунцевич, Н. Д. Скуба // Ультразв. диагност. – 1998. – № 4. – С. 5–13.

137. Abulkhir, A. Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection. A Meta-Analysis Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / A. Abulkhir, P. Limongelli, A. J. Healey [et al.] // Ann. Surg. – 2008. – № 247. – P. 49–57.

138. Aoki, T. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / T. Aoki, H. Imamura, K. Hasegawa [et al.] // Arch. Surg. – 2004. – № 139. – P. 766–774.

139. Vetelainen, R. Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / R. Vetelainen, S. Dinant, A. van Vliet, T. M. van Gulik // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2006. – № 17. – P. 1181–1188.

140. Teber, D. Retroperitoneoscopy: a versatile access for many urologic indications / D. Teber, A. Tefekli, S. Eskicorapci [et al.] // Eur. Urol. Suppl. – 2006. – Vol. 5, N 19. – P. 975–982.

141. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 512 с.

142. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.

143. Khalifa, A. The utility of liver biopsy in 2020 / A. Khalifa, D. C. Rockey. – DOI 10.1097/MOG.0000000000000621 // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2020 May. – № 36 (3). – P. 184–191.

144. Павлов, Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 65–78.

145. Shojaie, L. Cell Death in Liver Diseases: A Review Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis / L. Shojaie, A. Iorga, L. Dar. – DOI 10.3390/ijms21249682// Int. J. Mol. Sci. – 2020 Dec 18. – № 21 (24). – P. 9682.

146. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев, М. В. Резванцев. – 3-е изд., доп. – СПб. : ВМедА, 2011. – 318 с.

147. Hosmer, D. W. Applied Logistic Regression / D. W. Hosmer, S. Lemeshow. – 2nd ed. – N.-Y. : Wiley, 2000. – 375 с.

148. Файнзильберг, Л. С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л. С. Файнзильберг, Т. Н. Жук // Управляющие системы и машины. – 2009. – № 5. – С. 3–13.

149. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett. – Kluwer Acad. Publ., 2004. – 38 p.

150. Мурашко, К. Л. Сравнение данных радиочастотной абляции и хирургической резекций опухолевой патологии печени в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко, Д. Г. Громов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

Статьи в научных журналах

1 Мурашко, К. Л. Методы локального воздействия на очаговые образования печени, применяемые в онкорadiологии / К. Л. Мурашко, В. Г. Сорокин, Д. Г. Громов // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2020. – № 14 (2). – С. 60–66.

2 Мурашко, К. Л. Сравнение данных радиочастотной абляции и хирургической резекций опухолевой патологии печени в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко, Д. Г. Громов // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31190>.

3 Murashko, K. L. Occlusion of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis as a way to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation / K. L. Murashko, A. M. Yurkovskiy // Health and Ecology Issues. – 2021. – Vol. 3. – P. 57–63.

4 Murashko, K. L. Analysis of the results of locoregional radiofrequency ablation and surgical resection of liver tumors at the gomel regional clinical oncology center / К. Л. Мурашко, В. А. Кудряшов, А. М. Юрковский // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 4 (66). – С. 87–91.

5 Murashko, K. L. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of liver tumors – analysis of immediate outcomes at Gomel regional Clinical Oncology Center / K. L. Murashko, V. G. Sorokin // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – № 1 (63). – С. 10–13.

Статьи в сборниках материалов конференций

6 Мурашко, К. Л. Опыт использования радиочастотной абляции с сонографическим наведением при лечении опухолей печени в Гомельском областном онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 28 апр. 2017 г.) / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 555–557.

7 Мурашко, К. Л. Аспекты проведения чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени под сонографическим контролем / К. Л. Мурашко // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сб. матер. Респ. науч-практ конф с междунар. участием (Гродно, 24–25 сентября 2020 г.).

8 Мурашко, К. Л. Радиочастотная абляция опухолей печени под ультразвуковым контролем с применением коагуляции прилегающих и\или питающих сосудов опухоли в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Сб. науч. статей Респ. науч-практ. конф. с межд. уч., посвященной 30-летнему юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.).

9 Мурашко, К. Л. Сравнительный анализ данных (выполнения) резекций образований печени и радиочастотной абляции в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.).

10 Мурашко, К. Л. Опыт проведения чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени под сонографическим контролем / К. Л. Мурашко // Development of Education, Science and Business: Results 2020: abstracts of the International Scientific and Practical Internet Conference (Dnipro, Ukraine, 3-4 December 2020).

11 Мурашко, К. Л. Сравнение данных резекций опухолевых образований печени и чрескожной радиочастотной абляции в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Совр. вызовы и персп. разв. мол. науки: сборник статей II Международной научно-практической конференция (Петрозаводск, 16 декабря 2020 г.).

12 Murashko, K. L. Results of locoregional radiofrequency ablation and surgical resection of liver tumors at the gomel regional clinical oncology center / K. L. Murashko // The world of science and innovation: Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (London, United Kingdom, 10–12 February 2021).

13 Murashko, K. L. Comparison of the results of radio frequency therapy in perivascu-

lar and nonvascular metastases of colorectal cancer / K. L. Murashko // World science: problems, prospects and innovations. Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Toronto, Canada, 21–23 April 2021).

14 Мурашко, К. Л. Сравнение результатов радиочастотной терапии у периваскулярных и невазкулярных метастазов колоректального рака / К. Л. Мурашко // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 6–7 мая 2021 г.).

15 Murashko, K. L. Coagulation of a vessel adjacent to metastasis of colorectal liver cancer to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation / K. L. Murashko // Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Proceedings of II International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 1–3 August 2021).

16 Murashko, K. L. Radiofrequency ablation prediction scale for complete tumor necrosis (PSCTN) for secondary colorectal liver cancer based on radiological data / K. L. Murashko, D. G. Gromov // innovations and prospects of world science proceedings of i international scientific and practical conference (Vancouver, Canada, 8–10 September 2021).

Удостоверения на рационализаторские предложения

17 Способ повышения эффективности при радиочастотной аблации опухолей печени под ультразвуковым контролем. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1297; выдан. 21.04.2020.

18 Способ повышения радикализма при радиочастотной аблации очагов большого диаметра. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1298; выдан. 21.04.2020.

19 Шкала прогнозирования степени некроза опухоли печени. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1312; выдан. 16.10.2020.

**Приложение А
(обязательное).**

Удостоверения на рационализаторские предложения

<h2 style="margin: 0;">УДОСТОВЕРЕНИЕ</h2> <p style="margin: 0;">на рационализаторское предложение</p>	
<p>№ 1298</p>	<p>25.03.2020</p>
<p>В соответствии с пунктом 21 Типового положения о рационализаторской деятельности в Республике Беларусь, утверждённого постановлением кабинета Министров Республики Беларусь от 24 июня 1996 г. № 417, удостоверение выдано _____</p>	
<p><i>Мурашко Константину Леонидовичу</i></p> <p><small>(фамилия, имя, отчество)</small></p>	
<p><i>Юрковскому А.М.</i></p>	
<p>на предложение, признанное рационализаторским и принятое _____ Учреждением образования «Гомельский государственный медицинский университет» _____</p> <p><small>(наименование предприятия, организации, когда)</small></p>	
<p>21.04.2020</p>	
<p>к использованию под наименованием:</p>	
<p><i>«Способ повышения радикализма при радиочастотной абляции больших очагов печени»</i></p>	
	
<p>(М.П.) <i>Ректор университета</i> <i>А.Н.Лызиков</i></p>	
<p>« 22 » мая 2020 г.</p>	

УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ 1297

25.03.2020

В соответствии с пунктом 21 Типового положения о рационализаторской деятельности в Республике Беларусь, утвержденного постановлением кабинета Министров Республики Беларусь от 24 июня 1996 г. № 417, удостоверение выдано _____

Мурашко Константину Леонидовичу

(Фамилия, имя, отчество)

Юрковскому А.М.

на предложение, признанное рационализаторским и принятое _____ Учреждением образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

(наименование предприятия, организации, когда)

21.04.2020

к использованию под наименованием:

«Способ повышения эффективности

радиочастотной абляции опухолей печени

под ультразвуковым контролем»



Ректор университета
А.Н.Лызиков

« 22 » мая 2020 г.

УДОСТОВЕРЕНИЕ

на рационализаторское предложение

№ 1312

16.10.2020

В соответствии с пунктом 21 Типового положения о рационализаторской деятельности в Республике Беларусь, утвержденного постановлением кабинета Министров Республики Беларусь от 24 июня 1996 г. № 417, удостоверение выдано _____

Мурашко Константину Леонидовичу,

(фамилия, имя, отчество)

Юрковскому А.М.

на предложение, признанное рационализаторским и принятое _____ Учреждением образования «Гомельский государственный медицинский университет»

(наименование предприятия, организации, когда)

02.11.2020

к использованию под наименованием:

«Шкала прогнозирования степени некроза

опухолей печени

при локорегионарной радиочастотной терапии»



*Ректор университета
И.О.Стома*

« 04 » ноября 2020 г.

ПРИНЯТОЕ РЕШЕНИЕ ПО ПРЕДЛОЖЕНИЮ

Предоставить гранты на приобретение и принять к использованию.

проректор по научной работе

Е.В.Воропаев

21 апреля 2020 г.

АКТ
об использовании предложения № 1297

Название предложения «Способ повышения эффективности радиочастотной абляции опухолей печени под ультразвуковым наведением»

использовано с 10 марта 2020 г.

в соответствии с описанием предложения

Абдоминальное отделение
УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

Кафедра внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПК и П

(подразделение лечебного учреждения)

(кафедра или подразделение мединститута)

Главный врач У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»
(лечебного учреждения)

Александр Савицкий
(подпись) (Ф.И.О.)



Ректор университета

профессор

А.Н. Бизиков
(подпись)



Ответственный за рационализаторскую работу *Игорь Александрович Воробей*

С началом использования ознакомлен(ы)
«21» 03 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)

Удостоверение на рационализаторское предложение получил(и)

«21» 06 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)

УТВЕРЖДАЮ
Ректор УО «Гомельский
государственный медицинский
университет»


И.О. Стома
20

Акт

О практическом использовании результатов исследования

в учебном процессе кафедры внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Комиссия в составе: к.м.н., доцент А.М. Юрковский, к.м.н., доцент Н.М. Ермолицкий, к.м.н., ассистент И.В. Назаренко

Настоящим подтверждает, что на кафедре внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП

Осуществлено внедрение в учебный процесс материалов, изложенных в рационализаторском предложении № 1297 от 25.03.2020 «Способ повышения эффективности при радиочастотной абляции опухолей печени под ультразвуковым контролем»

Полученных к.м.н., доцентом А.М. Юрковским, врачом ультразвуковой диагностики учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» К.Л. Мурашко.

На основании чего разработано рационализаторское предложение «Способ повышения эффективности при радиочастотной абляции опухолей печени под ультразвуковым контролем», которое используется в практических занятиях и лекциях для слушателей факультета повышения квалификации в рамках цикла «Диагностические пункции под ультразвуковым контролем».

Члены комиссии:



А.М. Юрковский

Н.М. Ермолицкий

И.В. Назаренко

УТВЕРЖДАЮ

Ректор УО «Гомельский
государственный медицинский
университет»


И.О. Стома
20

Акт**О практическом использовании результатов исследования**

в учебном процессе кафедры внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Комиссия в составе: к.м.н., доцент А.М. Юрковский, к.м.н., доцент Н.М. Ермолицкий, к.м.н., ассистент И.В. Назаренко

Настоящим подтверждает, что на кафедре внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП

Осуществлено внедрение в учебный процесс материалов, изложенных в рационализаторском предложении № 1298 от 25.03.2020 «Способ повышения радикализма при радиочастотной абляции очагов большого диаметра»

Полученных к.м.н., доцентом А.М. Юрковским, врачом ультразвуковой диагностики учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» К.Л. Мурашко.

На основании чего разработано рационализаторское предложение «Способ повышения радикализма при радиочастотной абляции очагов большого диаметра», которое используется в практических занятиях и лекциях для слушателей факультета повышения квалификации в рамках цикла «Диагностические пункции под ультразвуковым контролем».

Члены комиссии:



А.М. Юрковский

Н.М. Ермолицкий

И.В. Назаренко

ПРИНЯТОЕ РЕШЕНИЕ ПО ПРЕДЛОЖЕНИЮ

*Предметные принять рационализаторскими и
принять к исполнению.*

проректор по научной работе

Е.В.Воропаев

21 апреля 2020 г.

АКТ

об использовании предложения № 1298

Название предложения «Способ выявления радикализма при радиочастотной абляции
больших очагов печени»

использовано с 10 марта 2020 г.

в соответствии с описанием предложения

Абдоминальное отделение
УЗ «Гомельский областной клинический
онкологический диспансер»

Кафедра внутренних болезней №3 с
курсами лучевой диагностики, лучевой
терапии, ФЛК и П

(подразделение лечебного учреждения)

(кафедра и подразделение университета)

Главный врач У «Гомельский областной
клинический онкологический диспансер»

Ректор университета,

(подпись) (ФИО)

профессор А.Н.Лышков

Ответственные за рационализаторскую работу *Иванов И.И. Воронин В.В. Шир*

С началом использования (сознакомлен(ы)
23 03 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)

Удостоверение на рационализаторское
предложение получил(и)

21 06 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)

УТВЕРЖДАЮ
Ректор УО «Гомельский
государственный медицинский
университет»


И.О. Стома
20

Акт

О практическом использовании результатов исследования

в учебном процессе кафедры внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Комиссия в составе: к.м.н., доцент А.М. Юрковский, к.м.н., доцент Н.М. Ермолицкий, к.м.н., ассистент И.В. Назаренко

Настоящим подтверждает, что на кафедре внутренних болезней №3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКиП

Осуществлено внедрение в учебный процесс материалов, изложенных в рационализаторском предложении № 1312 от 16.10.2020 «Шкала прогнозирования степени некроза опухоли печени»

Полученных к.м.н., доцентом А.М. Юрковским, врачом ультразвуковой диагностики учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» К.Л. Мурашко.

На основании чего разработано рационализаторское предложение «Шкала прогнозирования степени некроза опухоли печени», которое используется в практических занятиях и лекциях для слушателей факультета повышения квалификации в рамках цикла «Диагностические пункции под ультразвуковым контролем».

Члены комиссии:





А.М. Юрковский

Н.М. Ермолицкий

И.В. Назаренко

ПРИНЯТОЕ РЕШЕНИЕ ПО ПРЕДЛОЖЕНИЮ

*Предметные принять рационализаторские
и принять к использованию.*

проректор по научной работе

Е.В.Воропаев

«*2*» *11* 2020 г.

АКТ

об использовании предложения № *1312*

Название предложения *Искала прооперированный типичный
секрета опухоли почки при комбинированной
радикальной терапии.*

использовано с «*30*» *09* 2020 г. в соответствии с описанием предложения

от имени ИЗО ИРКО

*использована доктором ИЗО
ИРКО ИРКО ИРКО*

(подразделение лечебного учреждения)

(кафедра или подразделение мединверситета)



Главный врач

(лечебного учреждения)

(подпись)

Игорь Д. М.
(Ф.И.О.)

Ректор университета,
доцент

И.О.Стома

(подпись)

Ответственный за рационализаторскую работу *Ирина И. Иванова И.И. Иванова В.И.*
(подпись)

С началом использования ознакомлен(ы)

«*16*» *10* 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)

Удостоверение на рационализаторское предложение получил(и)

«*9*» *ноября* 2020 г.

Автор (соавторы)

(подпись)