

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный Медико-хирургический Центр Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На правах рукописи

Свиридова Татьяна Ивановна

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

14.01.17 - хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук,

профессор О.Э.Карпов

МОСКВА – 2014

## Оглавление

<b>Введение</b>	<b>6</b>
<b><i>Глава 1. Возможности локальной деструкции вторичных опухолей печени (обзор литературы).</i></b>	
1.1 Хирургическое лечение вторичных образований печени.	16
1.2 Методы локального воздействия на опухолевые образования печени.	21
1.3 Неинвазивный дистанционный метод локальной деструкции опухолевых образований печени - высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU).	
1.3.1 Историческая справка.	29
1.3.2 Биофизические принципы и технологические аспекты ультразвуковой абляции, оборудование.	31
1.3.3 Техника выполнения ультразвуковой абляции.	36
1.3.4 Мониторинг и контроль процесса ультразвуковой абляции.	37
1.3.5 Морфологические аспекты.	39
1.3.6 Методы оценки и критерии эффективности ультразвуковой абляции.	40
1.3.7 Спектр применения ультразвуковой абляции.	42
1.3.8 Ультразвуковая абляция опухолей печени.	43
Заключение.	47
<b><i>Глава 2. Характеристика пациентов, методы исследования и оборудование.</i></b>	
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.	50
2.2 Методы предоперационного обследования.	56
2.3 Характеристика оборудования для выполнения ультразвуковой абляции.	61

2.4	Техника выполнения ультразвуковой абляции.	68
2.5	Методы обследования в раннем послеоперационном периоде.	76
2.6	Методы статистической обработки материала.	76

### **Глава 3. Непосредственные результаты применения неинвазивной дистанционной фокусированной ультразвуковой абляции вторичных опухолей печени.**

3.1	Изменение структуры опухолевых образований печени, по данным интраоперационного ультразвукового контроля, во время выполнения ультразвуковой абляции.	78
3.1.1	Типы серошкальных изменений структуры опухоли в зависимости от времени их появления и технических параметров воздействия.	88
3.1.2	Определение оптимального общего времени операции.	93
3.2	Факторы, затрудняющие УЗ-абляцию, и возможные способы их устранения.	96
3.2.1	Факторы, зависящие от локализации вторичных опухолей в печени.	96
3.2.2	Факторы, обусловленные термическим воздействием УЗ-волн.	97
3.2.3	Факторы, связанные с исходной эхоструктурой опухоли.	98
3.2.4	Факторы, обусловленные развитием осложнений основного заболевания.	99
3.3	Ультразвуковые критерии определения технической успешности УЗ-абляции.	101
3.4	Данные инструментальных методов исследования и морфологические изменения в раннем послеоперационном периоде.	102
3.5	Послеоперационные местные и общие реакции организма.	114

Заключение.	117
<b>Обсуждение полученных результатов и общее заключение.</b>	120
<b>Выводы.</b>	134
<b>Практические рекомендации.</b>	136
<b>Список литературы.</b>	138

## **Список использованных сокращений**

HAIFU – аппарат для выполнения высокоинтенсивной ультразвуковой абляции

HIFU - High Intensive Focused Ultrasound – высокоинтенсивный фокусированный ультразвук

HIFU-абляция – высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция

АМ - акустическая мощность

АФП – альфа - фетопроtein

ВИ – время инсонации

Вт – ватт

Г – гожи

Гц - герц

КДж-килоджоули

КРР-колоректальный рак

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НПВ – нестероидные противовоспалительные препараты

ПЭТ – позитронно - эмиссионная томография

РЕА, СЕА – раково - эмбриональный антиген

РЧА – радиочастотная абляция

СА 19-9 – карбогидратный антиген

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

УЗ – ультразвуковой (-ая)

УЗИ – ультразвуковое исследование

Ф – френчи

ЦДК - цветное доплеровское картирование

## Введение

Лечение злокачественных опухолей печени - одна из актуальных проблем современной медицины. В последнее десятилетие во многих странах мира наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком. Смертность от онкологических заболеваний занимает второе место в ряде других причин [19,42]. Практически у каждого третьего онкологического больного, независимо от локализации первичной опухоли обнаруживают метастазы в печени [24]. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения была принята резолюция, призывающая все страны к проведению неотложных противораковых мероприятий, разработке глобальной стратегии совершенствования профилактики и терапии онкологических заболеваний [53].

Печень является наиболее частой «мишенью» для гематогенного распространения различных злокачественных опухолей. По частоте выявления метастазов опухолей различной локализации печень находится на втором месте после лимфатических узлов [24]. При этом, у больных колоректальным раком (КРР) метастазы в печень развиваются примерно в половине наблюдений, что связано, в первую очередь, с оттоком крови от толстой кишки по системе воротной вены. Изолированное поражение печени встречается примерно в 50% наблюдений. Только у 5-20% больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени удается выполнить радикальное оперативное вмешательство [17,26,31,70,91,120]. При этом, метастазы КРР в печень занимают основную позицию в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1,56].

Среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта КРР занимает одно из ведущих мест. Ежегодно в мире регистрируют около 1 млн. новых случаев заболевания КРР [20,85]. Наибольшая заболеваемость отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России. В странах Азии и Африки заболеваемость ниже. В Великобритании рак прямой кишки составляет 15% всех злокачественных опухолей, уступая лишь раку легкого.

В России на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза - около 40%. Это обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадии) диагностируют у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% - в случаях заболевания раком прямой кишки [18]. Только выявленные случаи КРР в России зафиксированы более чем у 50 тыс. человек, а рост заболеваемости составляет не менее 3% в год [52].

В структуре смертности населения России от злокачественных заболеваний опухоли ободочной и прямой кишки занимают 3-е место и составляют 7,0 % и 5,8 % соответственно, при этом, по мнению ряда авторов, основной причиной летальности является метастатический процесс [20,53,48].

Неутешительны выводы при анализе уровня выявления этого заболевания на ранних стадиях: лишь в 19 % рак этой локализации диагностируют на I-II стадиях, в 41% - на III стадии; соответственно, у каждого третьего впервые выявленного больного раком толстой кишки в России выявляют отдаленные метастазы, в первую очередь - в печени [18]. Первичную опухоль толстой кишки в 20-50% диагностируют уже при наличии метастазов в печени. Кроме того, до 30-55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазов в печени [41,169].

Основные методы лечения опухолевого поражения печени объединяют в три группы: хирургическое, системная химиотерапия и миниинвазивные методы локальной деструкции, применяемые отдельно и в различных комбинациях. У каждого метода есть как преимущества, так и недостатки, широко обсуждаемые в литературе [9,21,127,138,164]. В большинстве этих публикаций высказывается единая точка зрения о том, что оптимальным в лечении опухолевого поражения печени является применение комбинированного способа, т.е. хирургического вмешательства,

лекарственного воздействия (химиотерапии) [8,35] в сочетании с методами локальной деструкции опухолевой ткани [39,103]. В ряде случаев авторы указывают, что данные международных регистров и анализ проспективных исследований свидетельствуют об отсутствии единства лечебной и диагностической тактики в масштабах оценки международного опыта лечения больных с метастазами КРР в печень [33,66,92].

Одним из путей решения этой проблемы и объективизации анализа отечественных и международных результатов лечения онкологических больных, по мнению В.А. Вишневого [8] - является оценка прогноза выживаемости, необходимая, прежде всего, для определения эффективности тех или иных методов хирургического лечения и лекарственной терапии. Кроме того, в литературе постоянно обсуждается применение инновационных стратегий: неоадьювантной химиотерапии [58], предшествующей резекции, перевязки и эмболизации ветвей воротной вены [56], РЧА [21,126], многоэтапных резекционных вмешательств [59,120] и др., что способствует увеличению доли потенциально резектабельных опухолей, улучшению результатов лечения этой категории больных.

Ведущим методом радикального лечения опухолевого поражения печени, позволяющим добиться длительной выживаемости, по мнению ведущих специалистов [3,9,12,33], остается резекция органа. Согласно публикуемым данным большинство хирургических школ придерживается приблизительно одинаковых показаний к хирургическому лечению - возможность радикального удаления первичного очага или вторичной опухоли, при исключении генерализации процесса, т.е. отсутствия внепеченочных метастазов. Такая тактика, оправдана у больных с достаточным функциональным резервом печени, при этом оптимальным методом оперативного лечения признана анатомическая резекция печени. Важно так же отметить, что после проведения хирургического лечения риск развития новых метастазов, к сожалению, остается высоким. Возможность прогрессирования заболевания сохраняется у 60-80% больных в течение 10

лет [23,103,176].

Новейшие режимы системной химиотерапии позволяют ощутимо увеличить медиану выживаемости и улучшить качество жизни у части пациентов с колоректальными метастазами, тем не менее, продолжительность жизни без хирургического лечения в редких случаях превышает пятилетний рубеж [61,66,140]. При проведении симптоматической терапии средняя продолжительность жизни пациентов с отдаленными метастазами КРР колеблется в пределах 7-12 мес. Применение химиотерапии, в качестве единственного метода, не существенно увеличивает медиану выживаемости от 12 до 15 мес. [36,61,83].

Таким образом, хирургический метод остается основным в лечении вторичных образований, при котором медиана общей выживаемости достигает 35-40 месяцев, а показатели пятилетней выживаемости составляют 30-60% [21,25,27]. Но при этом, лишь только у 10-25 % пациентов с метастатическим поражением печени колоректальной этиологии удается выполнить радикальное удаление всех очагов в печени [26,70,91,120]. Целесообразность обширных резекций печени, как более радикальных, при метастазах КРР не получила подтверждения во многих публикациях, посвященных отдаленным результатам [9,13,15,86,114]. В связи с этим, определение показаний к резекции печени должно строиться на разумном балансе между оценкой резектабельности опухоли и целесообразностью операции с точки зрения отдаленного результата [8].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных опухолей печени, сохраняется неуклонный рост частоты возникновения этого заболевания, низкий уровень выживаемости у больных с III-IV стадией, что и обуславливает высокую социальную значимость данной проблемы [20,53]. Поэтому, весьма актуальным остается поиск новых методов воздействия на опухоли печени. В сложившихся условиях трудно переоценить значение методов локальной деструкции (абляции), позволяющих добиться некроза опухоли, не прибегая к резекции печени. Наряду с традиционными методами

лечения, включающими оперативное вмешательство, лучевую и химиотерапию, в последнее время все чаще применяют миниинвазивные методики (суперселективную внутриартериальную химиоэмболизацию артерий, питающих опухоль, крио-, лазерную- и радиочастотную абляцию), иммунотерапию, биотерапию [26,44,19], а также появившуюся, в последние годы, неинвазивную технологию, основанную на применении высокоинтенсивного фокусированного ультразвука - High Intensive Focused Ultrasound (HIFU) для дистанционного локального направленного разрушения опухолей [55,28,118,129], которую успешно применяют последние 10 лет в Китае, Южной Корее, Японии и только 5 лет - в России, Италии, Испании, Германии и некоторых других странах.

Несмотря на накопленный опыт применения неинвазивного дистанционного способа деструкции опухолевой ткани - ультразвуковой абляции - в лечении опухолей печени, поджелудочной железы, молочных желез, забрюшинной клетчатки и др., многие вопросы остаются ещё открытыми. Требуется дальнейшее изучение с целью уточнения показаний и противопоказаний к применению технологии HIFU, остаются недостаточно решенными вопросы технических и временных параметров воздействия на образования печени, следует определить способы оценки полноты коагуляции опухоли во время операции, необходим расчет объема перипухолевого включения здоровых тканей в зависимости от исходного размера опухоли и дальнейший поиск корреляции между данными инструментальных методов исследований и морфологическими изменениями, происходящими в опухолевых очагах в разные периоды времени после абляции.

Таким образом, накопленный клиницистами разных стран опыт применения технологии неинвазивной дистанционной локальной деструкции опухолевой ткани - ультразвуковой абляции - свидетельствует о перспективности ее использования. Вместе с тем, требуется дальнейшее проведение комплексных сравнительных исследований, которые позволят

оценить эффективность технологии в лечении пациентов с опухолевым поражением печени, а также определить место HIFU – абляции в алгоритме лечения этой тяжелой категории пациентов.

## **Цель работы**

Изучить возможности неинвазивной локальной деструкции вторичных опухолей печени с помощью фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) и выработать оптимальные параметры достижения локального эффекта.

## **Задачи исследования**

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

## **Научная новизна**

Работа является проспективным моноцентровым исследованием результатов лечения метастатического поражения печени методом ультразвуковой абляции. Впервые в России на большом клиническом материале проведено комплексное исследование эффективности HIFU-абляции при вторичном опухолевом поражении печени. Впервые

установлены оптимальные технические параметры ультразвуковой абляции в зависимости от размеров, локализации и гистологического строения опухоли. Впервые описана УЗ-семиотика изменений, происходящих в опухолевых очагах в процессе деструкции. Выявлены факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, и разработаны способы их устранения. Проведен анализ интра- и ранних послеоперационных осложнений, выполнено сопоставление данных инструментальных и морфологических изменений в раннем послеоперационном периоде. Определена возможность применения УЗ-абляции в лечении больных вторичными опухолями печени.

### **Практическое значение**

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

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: «Научно-практической конференции ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава

РФ (Москва, 2009); Российском Обществе Хирургов (Москва, 2009); Симпозиуме с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике» (Москва, 2009, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование организации онкологической помощи населению Российской Федерации» (Москва, 2009, 2010); Международном онкологическом научно-образовательном форуме «Онкохирургия - 2010» (Москва, 2010); XII Конгрессе хирургов-гепатологов России и стран СНГ (Уфа, 2010); Научно-практической конференции «Чрескожные и внутрисветные эндоскопические вмешательства в хирургии (Москва, 2011); Научно-практической конференции с международным участием «Сочетанное применение миниинвазивных технологий в многопрофильном стационаре» (Москва, 2012); Пленуме правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Малоинвазивные технологии в лечении опухолей печени» (Нижний Новгород, 2013); Международном 1-ом саммите по миниинвазивной и неинвазивной медицине (Китай, Чун-Цын, 2013); Второй Научно-практической конференции «Чрескожные и эндоскопические миниинвазивные технологии в многопрофильном стационаре: традиции и тенденции» (Москва, 2013г).

Апробация работы состоялась 27.03.2014 г. на межкафедральной конференции кафедры хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии и кафедры лучевой диагностики Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в т.ч. 2 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, общего заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 52 рисунками, содержит 14 таблиц. Список литературы включает 208 источников (55 отечественных и 153 иностранных авторов).

## **Реализация результатов**

Основные результаты проведенных исследований применяются в лечебно-диагностическом процессе в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, а также используются в учебном процессе на кафедре хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии и кафедре лучевой диагностики Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ.

## Глава 1

### **Возможности локальной деструкции вторичных опухолей печени (обзор литературы).**

#### **1.1 Хирургическое лечение вторичных образований печени.**

Хирургия печени в течение длительного времени оставалась привилегией крупных специализированных учреждений. Сложность операций на печени в первую очередь связана с опасностью массивного кровотечения. Бурное развитие медицинских технологий и анестезиологии, достижения в мониторинге состояния больного, появление большого количества разнообразных эффективных антибиотиков, накопление опыта резекций печени позволили в последние десятилетия широко внедрить в практику многих лечебных учреждений обширные резекции печени. Развитие хирургической гепатологии в России было бы невозможным без основополагающих работ В.С. Шапкина, Ю.М. Дедерера, Г.Е. Островерхова, В.А. Журавлева, Э.И. Гальперина, В.А. Вишневого, Ю.И. Патютко, Г.И. Веронского и многих других. Первая операция на печени была выполнена более 100 лет назад, однако широкое распространение операций на печени стало возможным после появления основополагающих работ С. Couinaud (1955), Топ That Tung (1967) по сегментарной анатомии печени. Важнейший вклад в понимание анатомии печени и разработку техники резекции печени внесли Н. Bismuth, В. Launois, S. Twatsuki, Т.Е. Starzl, R. Calne, L. Blumgart, С.Е. Broelsch, J. Scheeic. Наибольшим опытом резекции печени у больных с циррозом печени обладают японские (К. Osawa, К. Okuda) и китайские (Y. Lin, К.М. Chen) хирурги. В России наиболее известные гепатологические центры находятся в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Кемерово, Уфе, Нижнем Новгороде и др.

Дальнейшее развитие хирургии печени неразрывно связано с

последовательным совершенствованием сложных оперативных вмешательств, а также инновационными достижениями в области высоких технологий. В связи с современным развитием анестезиологии и интенсивной терапии, внедрением разнообразной аппаратуры стало возможным выполнение расширенных гемигепатэктомий, экстракорпоральных вмешательств на печени, а также трансплантаций печени (Журавлев В.А., 2000; Вишневский В.А., 2003; Adam R. et al., 2003; Song T.J. et al., 2004; Banga N.R. et al., 2005; Dixon E. et al., 2005, С.В. Готье 1998, А.В. Джао 1999).

Наиболее частыми показаниями к выполнению резекции печени являются первичные и вторичные опухоли печени [31,43,49]. При этом - метастатическое поражение печени злокачественными опухолями различной локализации встречается гораздо чаще и составляет до 95% [35,127]. Именно поэтому, в последние годы существенно возрос интерес хирургов - онкологов и гепатологов к хирургическому лечению вторичных (метастатических) образований печени. В большинстве случаев показанием к выполнению резекции печени являются метастазы колоректального рака и, значительно реже, злокачественных опухолей другой локализации - тонкой кишки, почек, надпочечников, желудка, молочных желез, матки, яичников, поджелудочной железы и меланомы [10,127]. Хирургическая резекция остается методом выбора для операбельных пациентов с метастазами в печень КРР, однако только 15-30% больных являются кандидатами для хирургической операции из-за локализации, размеров и количества метастазов или тяжелой сопутствующей патологии [56,90,164,186]. На сегодняшний день в мировой литературе нет существенных серьезных разногласий в целесообразности выполнения резекций печени по поводу метастазов КРР [2,8,33,38,122,127].

Объем операций зависит от возраста больного, общего состояния организма, распространенности процесса, числа метастазов и функционального состояния печени. Однако резекции, особенно расширенные, остаются рискованными операциями, требующими высокой

квалификации хирурга и доступны специализированным, хорошо оснащенным центрам [4,9,10,12,15,34,66]. Противопоказанием к оперативному вмешательству считают генерализацию онкологического процесса с наличием отдаленных внепеченочных метастазов, в том числе, в ворота печени и в парааортальные лимфоузлы [8,34,70,84,127].

Вторым необходимым условием резекции печени по поводу ее метастатического поражения является радикальное удаление первичного очага, а также достаточные функциональные резервы остающейся части печени. В настоящее время резектабельными считаются солитарные и унилобарные метастазы в печени, которые могут быть полностью удалены в ходе резекции печени [8,27,70,84].

Характер и объем операции при метастазах в печени обусловлен размерами, числом, локализацией и глубиной расположения опухолевых образований [9,13,31,159]. Гепатэктомия с последующей трансплантацией печени при метастатическом ее поражении, дает плохие результаты в связи с ранним рецидивом заболевания и ее целесообразность вызывает сомнения [14,46,59]. Объем резекции печени определяется степенью ее вовлечения в опухолевый процесс. Краевую резекцию печени обычно выполняют при поверхностно расположенных метастазах размерами не более 5 см или при наличии дополнительного одиночного метастаза в остающейся доле печени (билатеральные метастазы) [10,34,37,43]. При глубоко расположенных в паренхиме печени метастазах размерами более 5 см рекомендуется выполнение больших, весьма травматичных резекций печени. Изолированные сегментэктомии обычно выполняют при циррозе печени, когда операции большего объема не переносимы. Считают целесообразным в ходе резекции отступать не менее 1 см от опухоли [9,12]. Использование современной хирургической техники (предварительная сосудистая изоляция опухоли печени, применение ультразвукового деструктора - аспиратора, аргонового коагулятора, пленкообразующих клеющих композиций и др.) позволило значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери и

риск оперативного вмешательства.

Большое влияние на продолжительность жизни оказывает время выявления метастазов. Полагают, что выживаемость больных с синхронными метастазами печени хуже, чем у пациентов с метастазами, выявленными после удаления первичной опухоли [32,54]. По данным отечественных и зарубежных авторов, у 20-25% пациентов с КРР на момент обнаружения первичной опухоли уже есть метастазы в печень, ещё у 20-30% больных развиваются метастазы в печень, 90% из которых выявляют в течение 3-х лет от начала лечения [5,30,41,127,142].

Прогноз у больных КРР метастазами в печень не очень благоприятен: медиана выживаемости составляет 4,5-6 месяцев в зависимости от распространенности метастатического поражения на момент диагностики опухоли. Современная химиотерапия увеличивает среднюю продолжительность жизни этих больных до 16-24 месяцев [66,123,158].

Общая пятилетняя выживаемость больных после резекции метастазов печени КРР варьирует от 24 до 58% и в большинстве случаев зависит от объема и характера операции (связана с количеством удаленных метастазов) [34,56,90,58,186].

Важнейшим показателем эффективности хирургического лечения является частота осложнений и послеоперационная летальность [31]. Частота послеоперационных осложнений остается высокой и колеблется от 30% до 45%, послеоперационная летальность составляет 10-20% [30,32,146,159].

В последние годы оперативное лечение метастазов печени все шире комбинируется с региональной химиотерапией, внутрипортальной и внутричревной химиоэмболизацией, чрескожной алкоголизацией небольших метастатических узлов, радиочастотной абляцией, крио- и лазерной деструкцией, электрохимическим лизисом, лучевой терапией, ультразвуковой абляцией, иммуномоделирующей терапией [40,41,48,100,132,133,147,150,188].

Таким образом, резекцию печени по поводу ее вторичных опухолей

выполняют при определенных показаниях (возможность радикального удаления первичного очага или вторичной опухоли, при исключении генерализации процесса, т.е. отсутствия внепеченочных метастазов), она сопровождается относительно высоким числом осложнений и летальностью и оправдана у больных с достаточным функциональным резервом печени. Оптимальным методом оперативного лечения признана анатомическая резекция печени.

Важно так же отметить, что, к сожалению, после проведения хирургического лечения риск развития новых метастазов остается высоким. Прогрессия заболевания сохраняется у 60-80% больных в течение 10 лет [8,23,30,103,176]. Наиболее часто вторичные новообразования возникают в печени, легких, забрюшинных лимфатических узлах и на брюшине [6,84,89].

При выявлении локального внутripеченочного рецидива показано выполнение повторной резекции печени, которая может быть выполнена лишь у 10-20% больных [8,30,44].

Повторная резекция печени при метастатических злокачественных новообразованиях показана больным [39], у которых она технически выполнима при условии полного удаления всех опухолевых очагов, локализующихся как в самой печени, так и вне ее. Необходимыми условиями для повторного хирургического лечения при злокачественных новообразованиях печени считают:

- рецидивная опухоль должна быть локальной, а анатомические внутриорганные взаимоотношения позволяют выполнить ее полное удаление;
- отсутствие внепеченочных метастазов, удаление которых не представляется возможным;
- функциональные показатели печени, позволяющие рассчитывать на переносимость повторной резекции;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Согласно Резолюции XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ от 14-16 сентября 2011г., проходившем в г. Москва, при невозможности выполнения резекции печени следует применять вмешательства, приводящие к деструкции опухолевых очагов с помощью различных физико-химических факторов: радиочастотную абляцию, криодеструкцию, ультразвуковую деструкцию (HIFU), электрохимический лизис [39].

## **1.2 Методы локального воздействия на опухолевые образования печени.**

В последнее десятилетие расширение показаний к оперативному лечению опухолевых поражений обусловлено возможностью сочетанного применения традиционных операций (атипичные резекции, бисегментэктомия, левосторонняя гемигепатэктомия, правосторонняя гемигепатэктомия, в т.ч. расширенная), лекарственного воздействия (химиотерапия) и методов локального воздействия (физического или химического) на опухоль [39,40]. Все применяемые в клинической практике методы локальной деструкции, в зависимости от способа доставки повреждающего опухоль агента разделяют на две основные группы: миниинвазивные и неинвазивные. В группе неинвазивных методов локальной деструкции выделяют контактные и дистанционные способы абляции. По фактору воздействия выделяют способы химического и физического воздействия на опухолевую ткань [55].

К группе миниинвазивных методов локальной деструкции с химическим фактором воздействия относится абляция, которая заключается во введении химически активного соединения (этиловый спирт, уксусная кислота, др.) в опухолевую ткань под ультразвуковым, лапароскопическим, реже рентгенологическим контролем. Это довольно распространенный метод лечения, так как он относительно прост, экономически выгоден и дает неплохие результаты при лечении опухолей печени. Ряд авторов отмечают

меньшую частоту рецидивов после введения уксусной кислоты по сравнению с этиловым спиртом [17,67]. Под действием химического агента (раствор спирта, кислоты) происходит дегидратация опухолевых клеток с развитием коагуляционного некроза и фиброза. Кроме того, развивается некроз эндотелиоцитов и активируется агрегация тромбоцитов, что приводит к тромбозу и ишемии опухолевой ткани. Метод применяется при первичных и вторичных опухолях, чаще, у больных гепатоцеллюлярным раком на фоне цирроза печени. При этом полагают, что объем опухоли не должен превышать 30% объема печени.

Противопоказаниями считают тяжелую форму печеночной недостаточности, глубокую тромбоцитопению, тромбоз портальной вены. К недостаткам метода относят - необходимость многократных (до 12 и более при введении этанола) инъекций и длительный период развития некроза, зависимость результата лечения от размера опухоли, осложнений в виде острых болей в верхних отделах живота, что связано с раздражающим действием спирта на брюшину и диафрагму. При этом Livraghi, с соавт. считают, что метод неэффективен при лечении колоректальных метастазов в печень [131]. При первичных опухолях менее 5 см в диаметре полная деструкция наблюдается в 70-75% случаев; при размере опухоли от 5 до 8 см - приблизительно в 60%. Частота осложнений, таких, как кровотечение в брюшную полость, гемобилия, абсцесс печени, после многократных инъекций составляет 1,3-13,4%, летальность - 0,09% [17,21,99,131,133].

Таким образом, несмотря на низкую частоту осложнений и летальность, метод локальной деструкции (химическая абляция) ограниченно применяется из-за недостаточной эффективности и необходимости повторного многократного воздействия на опухолевую ткань для получения полной её деструкции.

Следующая группа миниинвазивных методов локальной деструкции опухолевой ткани основана на применении физических факторов воздействия - таких как, жидкий азот или аргон (криоабляция), электрического тока

(электрохимический лизис), гипертермии (радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция).

Наиболее давно применяемым и, следовательно, наиболее изученным из всех методов абляции является криодеструкция (криоабляция), предложенная в 1963 г. L. Cooper [78]. Для ее проведения требуется специальная установка, в которую помещают криогенный материал (жидкий азот либо аргон), циркулирующий по системе криозонда (криоаппликатора) и создающий необходимую пониженную температуру в очаге. При этом происходит не прямое повреждение клетки, т.е. клетка гибнет не вследствие низкой температуры, а в результате быстрого образования мельчайших кристаллов льда, которые собственно и являются повреждающим агентом для клеток. В ряде исследований было показано, что необходимо охладить всю опухоль до температуры - 35°C, чтобы достичь полной криодеструкции [100,150]. Однако, при этом сложно контролировать глубину поражения здоровой ткани. К осложнениям криодеструкции относят: интраоперационное кровотечение, холодовое повреждение прилежащих органов, желчные свищи, нарушения свертывающей системы крови, внутрипеченочные абсцессы, миоглобинурию, острую печеночную недостаточность [137]. Частота осложнений составляет 15-60% (в среднем 45%) [157]. Таким образом, сложность аппаратуры, недостаточный контроль глубины повреждения здоровой ткани и высокая частота осложнений, при применении метода ограничивают его клиническое использование.

С середины 1990-х гг. в клиническую практику начали внедрять электрохимический лизис. Метод заключается в деструкции опухолевой ткани между парой электродов за счет литического действия щелочи (гидроксид натрия) и кислоты (соляная кислота), образующихся в зоне катода и анода, соответственно. Кроме того, лизис усиливается прямым воздействием постоянного электрического тока. Зона воздействия может существенно возрасти (до 20 см в диаметре за один сеанс) за счет увеличения числа вводимых в опухоль электродов [188]. Несмотря на ряд

интересных технических решений и почти десятилетнюю историю использования, методика до настоящего времени не нашла широкого применения в клинической практике. По мнению ряда исследователей связано это, в первую очередь, с наличием на рынке медицинского оборудования более простой в эксплуатации, эффективной и управляемой системы радиочастотной абляции, а также обусловлено не полностью изученными побочными эффектами и осложнениями при применении электрохимического лизиса. Многие авторы полагают, что необходимы дополнительные исследования для определения роли этой методики в онкологии [187].

Для локального повышения температуры в опухолевом очаге, созданы и успешно применяются системы инвазивной контактной гипертермической абляции: радиочастотная, микроволновая и лазерная, причем электроды или световоды могут вводиться как непосредственно в орган (после лапаротомии), так и чрескожно под ультразвуковым или лучевым контролем. При этом наиболее распространенным и изученным, в плане отдаленных результатов, является метод радиочастотной абляции (РЧА) [6,17,21].

Использование радиочастотной энергии для термического разрушения тканей в эксперименте началось в 70-е годы, с 80-х годов с успехом применялось и применяется в хирургическом лечении нарушений сердечного ритма. И только в начале 90-х годов появились первые статьи о применении РЧА при поражении печени [72,138,153]. При работе радиочастотного генератора высокочастотный переменный ток распространяется от верхушки электрода в окружающие ткани, в результате чего возникают колебательные движения ионов и температура ткани возрастает. При температуре более 60 °С клетки начинают гибнуть, вокруг электрода возникает зона некроза. При типичной РЧА температура ткани обычно превышает 100°С, что приводит к формированию зоны коагуляционного некроза [138]. При этом микрососудистые структуры ткани полностью разрушаются, а ветви печеночной артерии, воротной и печеночных вен диаметром менее 3 мм

тромбируются. Применение электродов различного типа - обычного игольчатого, электрода LeVeen (в виде зонтика), а также охлаждаемого электрода "cool-tip" - позволяют моделировать зону некроза [115,132,147].

Важным вопросом является определение показаний и противопоказаний к РЧА. Некоторые авторы [80] призывает осторожно относиться к отбору пациентов, у которых применение РЧА может облегчить течение заболевания. По мнению многих авторов [6,21,126,131, 144], лечение по данной методике нужно проводить при первичных или метастатических опухолях печени, если в силу соматических или иных причин невозможно выполнение резекции печени. Предполагается, что у этих больных не должно быть внепеченочных метастазов, поскольку только у пациентов этой группы удастся добиться реального улучшения отдаленных результатов. Исключением из этого правила являются больные с метастазами гормонпродуцирующих нейроэндокринных опухолей [163]. Даже при распространенном поражении организма эти опухоли характеризуются относительно медленным течением. Циторедукция с помощью РЧА в таком случае значительно улучшает качество и продолжительность жизни. Кроме того, существует ряд ограничений, зависящих от числа, локализации и размеров опухолевых образований. Полагают, что оптимально применение этой методики при очагах диаметром 3, максимум 5 см, числом не более 3, локализующихся вдали от протоковых и сосудистых структур печени [125,154]. Однако, очевидно, что такие идеальные условия в клинической практике встречаются не часто, что существенно ограничивает использование метода локальной деструкции (РЧА).

По мнению S. Rossi и соавт. [154], абсолютными противопоказаниями к РЧА при раке печени являются цирроз стадии С по классификации Чайлда - Пью, диффузные поражения печени, наличие внепеченочных метастазов, тромбоз воротной вены, низкий протромбиновый индекс (менее 50%), старческий возраст больных. Относительными противопоказаниями к РЧА считают билиарную гипертензию, близкое расположение опухоли к сосудам

печени или желчному пузырю, а также подкапсульный рост новообразования.

В настоящее время существует несколько подходов к выполнению РЧА первичных и вторичных образований печени. РЧА опухолей печени может быть выполнена чрескожно, с использованием лапароскопической техники или в ходе традиционного открытого вмешательства. Наиболее широкое применение нашли чрескожный и лапароскопический методы вследствие меньшей инвазивности. Именно, вопросы доступа, числа опухолевых очагов, их размера и локализации являются самыми обсуждаемыми, при использовании РЧА в качестве метода локальной деструкции опухолей печени.

Многие авторы считают, что выбор метода РЧА должен быть индивидуальным. У пациентов с 1 или максимум с 3 образованиями диаметром до 3 см возможно использование чрескожного способа РЧА [80, 104, 144,152,166]. При этом необходимым условием вмешательства должна быть хорошая визуализация опухоли при УЗИ. Если опухоль локализуется в задних сегментах печени, в непосредственной близости от диафрагмы, этот вариант РЧА противопоказан.

Лапароскопический способ РЧА, по мнению ряда хирургов, предпочтительнее чрескожного. Показаниями к этой процедуре служат отсутствие ранее перенесенных операций на органах брюшной полости, 1 или 2 опухолевых узла диаметром менее 4 см, центральная локализация опухоли вдали от магистральных внутривенных сосудов. Этот метод приобретает некоторые преимущества, при проведении процедуры под контролем интраоперационного УЗИ. При использовании специального ультразвукового датчика появляется возможность РЧА очагов, расположенных в непосредственной близости от крупных сосудов и печеночных протоков, а также более точного осуществления контроля полноты деструкции [162].

Лапароскопическая методика РЧА детально разработана и описана многими авторами [6,17,21,68,162,163]. Для опухолей печени, диаметр

которых не превышает 3 см, достаточно однократное радиочастотное воздействие с экспозицией 1-2 мин. При многоузловых образованиях диаметром более 3 см возникает необходимость в повторном воздействии.

Возможно использование РЧА в ходе открытой операции на первичном опухолевом очаге. По мнению ряда хирургов [21,80,81,82,104], лапаротомия для проведения РЧА требуется при множественных опухолевых узлах печени или узлах размером более 4-5 см, локализующихся в области крупных сосудов. Обоснованным, считается такой подход, у оперированных ранее на брюшной полости больных, когда применение лапароскопической техники исключается, а использование чрескожного способа абляции невозможно из-за близости очагов к сосудам или плохой дифференцировки при УЗИ.

Несмотря на то, что РЧА относится к миниинвазивным методам воздействия на опухолевые образования, за более чем 10-летний период ее применения, появились публикации о имевших место ранних и поздних осложнениях лечения. По мнению авторов, наиболее частыми осложнениями процедуры следует считать раннее послеоперационное кровотечение, гемобилию, острый холецистит (при локализации очага в непосредственной близости от желчного пузыря), гемоторакс, абсцесс печени, перфорацию кишки. К числу редких осложнений РЧА относятся тромбоз воротной вены и повреждение желчных протоков [7,81,93,126,154]. Частота осложнений при РЧА составляет от 4 до 10%, летальность менее 1%. В ранних исследованиях показано, что риск местного рецидива при РЧА составляет около 46% [115,179]. Однако, по данным более поздних исследований частота рецидива меньше и составляет 3,6-27% [179,180,190]. Основными причинами местного рецидива метастазов является локализация, размер очага (более 3,5 см). Несмотря на видимую полную деструкцию опухоли локальные рецидивы метастазов могут развиваться из оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток, локализующихся на периферии опухолевого очага [56,112,156,165,189].

В литературе имеются противоречивые данные об эффективности РЧА. Вопросы выбора метода РЧА (чрескожный, лапароскопический, традиционный), зависимости частоты рецидивов от размеров опухоли и объема интраоперационного некроза опухоли остаются дискуссионными [6,21,25,40,63,67,80,81,145,147,154, 155,192].

Таким образом, из всех миниинвазивных методов локального воздействия на первичные и вторичные опухоли печени к настоящему времени наиболее хорошо зарекомендовала себя РЧА, что обусловлено низким числом осложнений и практически отсутствием летальности. Лечение по данной методике проводится при опухолях печени различного генеза (первичных или метастатических), в качестве этапа комбинированного лечения, либо самостоятельного метода, если в силу различных причин невозможно выполнение резекции печени. Эффективность метода составляет 77%, т.е. в 77 случаях из 100, удается достичь возникновения полного некроза. Большинство авторов полагают, что оптимально применение этой методики при очагах диаметром 3-5 см, числом не более 3, локализующихся вдали от протоковых и сосудистых структур печени [40,125]. Применение этого метода локальной деструкции сдерживает его инвазивность, необходимость использования дополнительного оборудования, проводников-апликаторов, ограничение в размерах и числе опухолевых очагов в печени. Несмотря, на уже накопленный опыт, многие вопросы применения технологии остаются открытыми и постоянно обсуждаются в периодической печати - показания и противопоказания, оптимальный размер и число опухолевых очагов, пути осуществления операции, навигация и послеоперационный мониторинг, комбинация с другими методами лечения, зависимость частоты локального рецидива от размеров образования и др.

### **1.3 Неинвазивный дистанционный метод локальной деструкции опухолевых образований печени - высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU).**

На современном этапе развития медицины, наиболее заманчивым для клиницистов и пациентов представляются перспективы дистанционного неинвазивного воздействия на опухолевую ткань. К сожалению, попытки применения неинвазивного дистанционного метода лучевой терапии, не получили широкого распространения из-за того, что малые (субтерапевтические дозы) не давали желаемого результата, а при подведении терапевтических доз - крайне высока вероятность развития лучевого гепатита, хотя встречаются отдельные работы, описывающие возможность доведения суммарной дозы до 70 Гр и медиану выживаемости до 17 мес. [17,21,78,112,131,137].

Большим шагом вперед, в плане возможности дистанционного воздействия на опухоль печени, стало появление нового неинвазивного метода гипертермической локальной деструкции — ультразвуковой абляции (High Intensive Focused Ultrasound -HIFU). Метод также известен как: HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусированная ультразвуковая хирургия. Но чаще в клинической практике используется термин «ультразвуковая абляция» (УЗ-абляция) [95,96134].

#### **1.3.1 Историческая справка.**

Еще в Древнем Египте и Греции существовала практика прижигания поверхностных опухолей [128]. Однако на новом этапе развития истории человечества эта идея приобрела другие очертания. В эксперименте показано, что разрушение клетки начинается при температуре 42°C, однако при такой температуре необходимо от 3 до 50 часов (в зависимости от типа ткани)

подвергать клетку термическому воздействию до ее гибели [88]. При более высокой температуре гибель клеток происходит за считанные минуты. Так, при температуре 60°C внутриклеточные белки денатурируют, нарушается ориентация фосфолипидов клеточной мембраны и гибель клетки становится неизбежной.

Пьезоэлектрический феномен [79], пьезоэлектрические материалы как источник ультразвуковых колебаний [69] и биологические эффекты ультразвука высокой интенсивности были описаны ещё в начале прошлого века [191]. Первая работа, посвященная потенциальным возможностям высокоинтенсивного фокусированного ультразвука появилась в 1942 г. [134], а в 50-ые года прошлого столетия получила развитие в исследованиях Wiliam Fray и соавт., которые в экспериментах на животных установил способность дистанционного фокусированного ультразвука создавать очаги деструкции ткани глубоко в головном мозге [95,96].

В 1950г впервые Frank Fry и соавт. [95,97] успешно применили HIFU для разрушения патологического очага в головном мозге у пациента с болезнью Паркинсона, не повредив при этом здоровые ткани. В 1956г. наш соотечественник А.К. Буров [71] впервые предложил, использовать ультразвуковую абляцию при лечении злокачественных опухолей. В последующие годы происходило тщательное изучение биологического эффекта воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности на ткани [170]. Особенности проведения ультразвука в различных средах и режимы разрушения нормальной ткани стали изучать позже, в 1970-80 годы [65,97,130].

До конца XX века препятствием для развития метода являлось не только техническое несовершенство аппаратов, но и отсутствие возможности контролировать сам процесс воздействия. Первые промышленные установки, лишённые выше названных недостатков, появились в 1997 году, а уже в начале текущего века во многих странах (Китай, Южная Корея, Япония, Англия, Австралия и др.) новая неинвазивная технология, основанная на

использовании высокоинтенсивного фокусированного ультразвука, стала применяться в клинической практике [119]. В Европе первая демонстрация применения УЗ-абляции в онкологии и гинекологии произошла на Европейском конгрессе интервенционных онкологов, проходившем в Милане в 2008г. К настоящему времени наибольший опыт применения УЗ-абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае [129,195].

В последние годы наметились новые направления клинического применения метода ультразвуковой абляции - доброкачественные и злокачественные опухоли печени, поджелудочной, молочной и предстательной желез, почек, сарком костей и мягких тканей, миом матки, образований полости носа, шейки матки, кожи, вульвы и др. [76,102,121,168,177,183,191,198,200].

### **1.3.2 Биофизические принципы и технологические аспекты ультразвуковой абляции, оборудование.**

Термином абляция от латинского «ablatio» - отнятие, в клинической практике принято обозначать прямое термическое или химическое воздействие на опухолевую ткань с целью её разрушения (деструкции).

Принцип действия лечебного высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) такой же, как и в диагностике, и основан на способности ультразвуковых волн проходить сквозь ткани, не повреждая их. При прохождении ткани часть энергии переходит в тепло, однако в обычных обстоятельствах это тепло быстро рассеивается. Если скорость нагревания превышает скорость рассеивания, то происходит локальное повышение температуры. Известно, что прекращение клеточной репродукции происходит при температуре 42 ° С, поддерживаемой на данном уровне в течение 60 минут и более. Такой метод существует и называется методом гипертермии или термотерапии; целью метода является создание необходимой

температуры (чуть более 43 °С) на определенный период времени. При HIFU-действии температура поднимается очень быстро (в течение 1 секунды) до уровня минимум 56С, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в тканях - коагуляционный некроз. Во время сеанса HIFU температура может подниматься выше 80 °С [174], что эффективно разрушает опухолевую ткань [107], поэтому в точном определении температуры в очаге нет необходимости. Существует выраженный градиент температуры ткани опухоли и рядом расположенных тканей, что проявляется четкой демаркационной линией между некротизированной тканью и нормальной, здоровой тканью [74]. Фокусировка ультразвуковых волн с помощью специальной линзы приводит к существенному повышению температуры и развитию локального тканевого коагуляционного некроза (локального очага повреждения) [28,55,184,193].

Другие виды термотерапии ограничены охлаждающим эффектом перфузии, когда процесс тепловой диффузии в очаге уравнивается процессом рассеивания тепла. Этот фактор практически исключен при технологии HIFU, т.к. время экспозиции составляет менее 3 секунд [75]. В экспериментальной модели при стандартной экспозиции с частотой 1,7 МГц, очаг локального воздействия имеет эллипсоидную форму, параллелен плоскости излучения, размерами 1,5x15 мм [173]. Размеры локальной зоны деструкции зависят от частоты и геометрических параметров генератора излучения. Несмотря, на использование при этом более низких, чем в диагностических целях частот (0,8-3,5МГц) энергетический уровень ультразвуковых волн на несколько порядков выше, чем при стандартном диагностическом УЗИ.

Способность высокоинтенсивного ультразвука вызывать некроз в очаге, расположенном на значительном расстоянии от его источника, без введения специальных проводников позволяет считать УЗ-абляцию методом **неинвазивного хирургического лечения**. Метод также известен как: HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусированная ультразвуковая хирургия.

Но чаще в клинической практике используется термин «ультразвуковая абляция». Таким образом, ультразвуковая абляция является неинвазивным дистанционным фокусированным гипертермическим методом локального воздействия (деструкции) на опухолевую ткань, основанным на способности ультразвука вызывать некроз в очаге, расположенном на значительном расстоянии от его источника без использования специальных проводников [29,55,199,205].

Повреждающее действие HIFU достигается с помощью сочетанного действия трёх механизмов: первый – превращение механической энергии в тепловую, второй - запуск кавитации и третий - прямое повреждение сосудов, питающих опухоль [22,55,77]. После повышения температуры в очаге выше 90°C в течение всего 1 секунды, развивается немедленная термическая гибель клеток, приводящая к коагуляционному некрозу. Так возникает небольшой локальный очаг повреждения и некроза. При этом поверхностные и окружающие очаг ткани, остаются интактными.

Вторым механизмом является акустическая (инерциальная) кавитация, которая обычно происходит синхронно с термокоагуляцией. В результате циклических колебаний тканей, вызванных дистанционным фокусированным ультразвуком, возникают очень быстротечные эффекты сжатия и разрежения. Во время фазы разрежения газ выходит из раствора внутриклеточной жидкости, образуя микропузырьки, которые осциллируют в такт ультразвуковых волн. При достижении размеров волны резонансной частоты, пузырьки мгновенно лопаются за счет механических ударов. В процессе коллапса пузырьков, акустическое давление составляет несколько тысяч Па, температура же достигает 1700-4500 ° С, что вызывает гибель клеток и соответственно некроз ткани [136]. Наличие кавитации зависит от длины импульса, частоты его и интенсивности [111]. Вероятность такого явления не возможна при воздействии диагностического ультразвука, но при воздействии фокусированного ультразвука высокой интенсивности этот фактор должен учитываться.

Кроме того, воздействие высокоэнергетического фокусированного ультразвука вызывает прямое повреждение питающих опухоль сосудов, что нарушает трофику ткани опухоли. Это третий механизм повреждающего воздействия HIFU [87, 151].

На самом деле невозможно последовательно выделить хотя бы один из этих механизмов повреждения в комплексном эффекте ультразвуковой абляции, все они происходят в зоне воздействия чрезвычайно быстро и одновременно. Таким образом, коагуляционный некроз, вызванный фокусированным ультразвуком высокой интенсивности, обусловлен суммарным биологическим эффектом термического фактора, кавитации и разрушения сосудов опухоли.

Все устройства для ультразвуковой абляции делятся на два типа: дистанционные (экстракорпоральные) - применяемые для лечения опухолей многих паренхиматозных органов и контактные, использующиеся для лечения заболеваний предстательной железы, цервицитов и заболеваний вульвы, а также специализированные, применяемые в отоларингологии для лечения вазомоторных и аллергических ринитов [177].

Аппараты для дистанционного (экстракорпорального) лечения оборудованы датчиками большого диаметра и работают на низких частотах с более высокой интенсивностью излучения, чем контактные, которые работают на сверхкоротком расстоянии с высокой частотой и более низкой интенсивностью. В качестве метода наведения и контроля в этих, по сути, гибридных аппаратах используется УЗИ или МРТ, аналогичные диагностическим системам. Аппарат для ультразвуковой абляции с МРТ-контролем (более известный, как FUS-абляция) используются более ограниченно, в основном, для лечения опухолей молочных желез, миом матки и опухолевого поражения костей [76,110,198].

Для проведения УЗ- абляции в настоящее время используют несколько промышленных моделей аппаратов. Наибольший хирургический спектр имеет полифункциональная модель для экстракорпорального лечения,

разработанная в Китае (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company) [121,183,200]. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической 12 см линзой с фокусным расстоянием 10-16см и изменяющейся частотой излучения от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение достигает очень большой интенсивности - до 20000 Вт/см<sup>2</sup> [177]. В центре линзы излучателя находится встроенный ультразвуковой диагностический датчик для наведения и интраоперационного контроля.

Интегрированное устройство, состоящее из двух датчиков, помещено в резервуар с дегазированной водой. С помощью специального программного обеспечения интегрированные датчики могут плавно перемещаться по трем осям (x,y,z), вращаться вдоль длинной оси ультразвукового излучения ( $\theta$ ), а также – вращаться вдоль длинной оси плоскости стола ( $\gamma$ ) и – вдоль его короткой оси ( $\varphi$ ).

Во втором устройстве дистанционного (экстракорпорального) лечения в качестве метода наведения используется МРТ. Это устройство оборудовано лечебным датчиком 10 см диаметром, с 8-ми см радиусом кривизны, частотой излучения 1,5 МГц (GE Medical Systems) [110]. Этот аппарат применяют в основном для лечения опухолей молочных желез. Другая модель с МРТ наведением, имеющее коммерческое название ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics, Ltd., Haifa, Israel) используется только для лечения пациенток с миомой матки, раком молочных желез, опухолевым поражением костей [76,102,168,198].

Для выполнения неинвазивной контактной абляции существует целый ряд аппаратов, выпускаемых разными фирмами. Одно из трансректальных устройств для лечения рака предстательной железы (Sonoblate, Focal Surgery, Milpitas, CA) имеет пьезоэлектрический датчик 4 МГц как для лечения, так и для получения изображения. Фокусное расстояние может меняться и иметь значения: 3,0, 3,5 или 4 см. интенсивность излучения составляет 1680-2000 Вт/см<sup>2</sup> [178]. Другое устройство (Ablatherm, Technomed International, Lyon, France) имеет прямоугольной формы, изогнутый в виде ложки датчик с

фокусным расстоянием 4 см, частотой излучения 2,25-3,0 МГц и интенсивностью 1000 Вт/см<sup>2</sup>. Этот датчик совмещен с диагностическим, убираемым во время облучения, датчиком 7,5 МГц [175].

В новейших промышленных моделях «Seaporinna» CZB и «Seapostar» CZF (Chongqing HAIFU Technology Company, China), используются маленькие датчики карандашного типа сверхкороткого (до 4-5мм) фокусного расстояния, позволяющие производить абляцию патологических очагов в подслизистом слое, сохраняя абсолютно интактной слизистую оболочку полости носа (модель «Seaporinna» CZB), слизистую шейки матки и вульвы (модель «Seapostar» CZF).

В настоящее время, в клиниках мира, благодаря возможности лечения солидных (доброкачественных и злокачественных) опухолей печени, поджелудочной, молочной и предстательных желез, почек, сарком костей и мягких тканей, наибольшее распространение получила полифункциональная модель для дистанционного (экстракорпорального) лечения с возможностью компьютеризированного ультразвукового мониторинга в реальном режиме времени, разработанная в Китае [102,121,168,177,200]. Таким образом, в настоящее время, только на этой модели возможно лечение опухолей печени, включая гепатокарциному и метастатические опухоли.

### **1.3.3 Техника выполнения ультразвуковой абляции.**

Процедура дистанционной УЗ-абляции проходит в два этапа. Первый диагностический этап является наиболее важным для успешного проведения лечебного воздействия - выполнение разметки. На этом этапе с помощью встроенного диагностического датчика определяют глубину расположения и достижимость опухоли, ее структуру, взаимоотношение с окружающими органами, а также производят предварительное разделение опухолевого узла на отдельные срезы.

Второй этап лечебный – непосредственно абляция (локальная

деструкция), чаще всего, начинают с центральных срезов опухоли, путем единичных пробных соникаций (воздействий) с использованием низких энергий, с последующим повышением мощности. В процессе HIFU-лечения могут использоваться несколько режимов воздействия. Единичное воздействие с фокусом эллипсоидной или треугольной формы в зависимости от частоты излучения или множественные точечные воздействия, следующие друг за другом, а также в виде линии - «дорожки». В процессе неинвазивной ультразвуковой абляции энергия фокусированного ультразвука доставляется непосредственно и точно в локально намеченную точку патологического очага (опухоли). Так как единичный очаг поражения фокусированным ультразвуком ограничивается несколькими миллиметрами (в поперечнике), необходимо постепенно смещать зону фокуса, располагая участки воздействия один за другим до тех пор, пока не будет покрыт весь срез - своеобразное сканирование (сканирование – управляемое пространственное перемещение пучка излучения). Затем приступают к следующему срезу, до тех пор, пока весь объем опухоли не будет подвергнут воздействию. При этом, в ходе манипуляции за счет формирования очага деструкции изменяется экзогенность образования. Подобная методика дистанционной локальной деструкции, по мнению исследователей [190,195,199,206], является более эффективной по сравнению с другими видами термической абляции (радиочастотной, крио-, микроволновой, лазерной) при использовании которых, распределение энергии происходит неравномерно: максимальная концентрация энергии в этих случаях наблюдается вокруг аппликатора или деструктора. В результате периферические отделы опухоли, удаленные от аппликатора, вводимого в центр опухоли, могут оказаться вне воздействия.

#### **1.3.4 Мониторирование и контроль процесса ультразвуковой абляции.**

Специалисты полагают, что весьма важным фактором является возможность точного контроля процедуры абляции. В настоящее время это

осуществляется двумя путями: компьютеризированным ультразвуковым мониторингом в реальном режиме времени [57,167,202] или с помощью МРТ [76,110,116,142,182,198]. При использовании МРТ наведения, контроль осуществляется посредством температурного картирования: зона поражения сначала обозначается точечными ультразвуковыми воздействиями меньшей интенсивности, чем требуется для формирования зоны некроза; локальное повышение температуры в ткани позволяет точно позиционировать ультразвуковой фокус, и лишь затем проводится высокоинтенсивное фокусированное точечное воздействие. К сожалению, система магнитно-резонансного наведения с помощью температурного картирования может быть использована при соблюдении условия полной неподвижности объекта инсонации (например: узла при миоме матки или опухоли кости). В тех случаях, когда имеется выраженная дыхательная экскурсия «органа-мишени», МРТ-наведение пока не используется [107,118,195].

При ультразвуковом контроле, диагностический датчик располагается в центре терапевтического излучателя, для четкой визуализации зоны абляции. Взаиморасположение диагностического и терапевтического модуля фиксируется и «запоминается» специальной компьютерной программой. Положение терапевтического фокуса отчетливо дифференцируется на реальной ультразвуковой картине монитора. Лечебный эффект HIFU четко отслеживается в реальном режиме времени по серошкальным изменениям непосредственно в ходе абляции.

Наблюдаемые изменения тканей при воздействии фокусированного ультразвука высокой интенсивности — серошкальные изменения, прежде всего обусловлены появлением зоны коагуляционного некроза [193]. Граница между зоной некроза и здоровой тканью органа достаточно четкая, зона перехода составляет всего несколько клеток. Объем некротизированных тканей после лечения совпадает с объемом и формой первичной опухоли. При этом полагают, что для достижения большей абластичности необходимо «перекрывать» зону опухоли по крайней мере, на 1 см [22,28,55,195,197].

Поэтому общая зона абляции включает в себя саму опухоль и часть неизмененных тканей, расположенных по периферии опухоли.

MPT дает несколько лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже и обладает меньшим пространственным разрешением. Координация между фокусированным ультразвуком и МР-изображением происходит более медленно, чем при ультразвуковом наведении. Ультразвуковой мониторинг, безусловно, имеет преимущества по стоимости и доступности, меньшим временным затратам, возможности регистрации изменений в очаге в режиме реального времени, но при этом отсутствует температурный контроль в очаге, что в прочем, по мнению специалистов не столь важно [202]. Известно, что диагностический ультразвук не проникает через костную ткань и полые, газосодержащие органы, и эта особенность рассматривается как определенное преимущество, так как, определяя взаиморасположение опухоли и данных структур, можно провести коррекцию направления ультразвуковых волн для более безопасного и полного разрушения опухоли, снизить риск повреждения полых органов, а также определить возможность работы вблизи крупных сосудов, либо отказаться от выполнения процедуры. Изучаются и развиваются другие методы контроля при выполнении HIFU-абляции, например-эластография, однако широкого применения в клинической практике этот метод еще не получил.

### **1.3.5 Морфологические аспекты.**

Как уже было отмечено выше, при лечении злокачественных новообразований необходимо «перекрывать» видимую зону опухоли, по крайней мере, на 1 см, захватывая перифокальную зону нормальной, неопухолевой ткани. При лечении доброкачественных образований более важно сохранить целостность капсулы опухоли [22,28,55,195,196]. Одним из важных преимуществ УЗ-абляции считается возможность воздействия на

опухоли, расположенные вблизи крупных сосудов и в печеночно-двенадцатиперстной связке.

Некоторые авторы, описывая морфологические изменения после ультразвуковой абляции считают, что в течение 7 суток после воздействия в зону очага деструкции мигрируют полиморфноядерные лейкоциты, с последующим образованием содержащих незрелые фибробласты грануляций и формированием по периферии зоны некроза новых капилляров (рис. 4). Далее, в течение двух недель периферическая часть зоны воздействия замещается пролиферирующей фиброзной тканью [74,193]. Стадийность и сроки фиброза в зоне воздействия пока детально не изучены, однако морфологические исследования достоверно свидетельствуют о постепенном сморщивании ткани, подвергшейся воздействию HIFU, и замещению некротической ткани фиброзной.

### **1.3.6 Методы оценки и критерии эффективности ультразвуковой абляции.**

Для оценки результатов воздействия, в целях динамического наблюдения применяют методы анатомической визуализации (КТ, МРТ, УЗИ, дигитальную субтракционную ангиографию), а также методы физиологической визуализации: ПЭТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфию. Эти методы дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров опухоли и её структуры [204].

Во время процедуры HIFU-абляции в зонах, подвергшихся локальной деструкции, при УЗ-контроле, может появляться диффузная повышенная эхогенность опухолевой ткани, либо зоны кавитации в виде резкого неомогенного повышения эхогенности ткани с дистальными акустическими артефактами, свойственными газосодержащим структурам (эффект кавитации наблюдается обычно в течение нескольких минут). Повышенная

эхогенность ткани в зоне воздействия фокусированного ультразвука сохраняется длительное время, однако в небольшом числе наблюдений развивающийся в ней отек, дает некоторое снижение эхогенности ткани. При динамическом ультразвуковом контроле в послеоперационном периоде в опухоли наблюдаются изменения, характерные для процесса формирования очагов деструкции ткани с образованием в ряде случаев некротических полостей; в последующем, в различные сроки, происходит уменьшение объема зоны абляции и, соответственно, сокращение объема опухоли, подвергшейся локальной деструкции. В режиме ЦДК исчезает сосудистый рисунок, однако необходимо помнить, что опухоль изначально может быть гиповаскулярной по данным УЗИ. Гораздо более четко эффект абляции можно определить с помощью МРТ и КТ с контрастным усилением. Сразу же после процедуры ультразвуковой абляции, по данным этих методов контроля, отмечается отсутствие контрастирования опухолевого узла, что свидетельствует о прекращении тканевой перфузии в опухоли. Эти методы представляют хорошие возможности послеоперационной оценки эффективности HIFU-терапии [102,106,108,110,119,205,206].

Методы физиологической визуализации ПЭТ и ПЭТ-КТ основаны на технологии радионуклидной диагностики с использованием различных изотопов. Они в большей степени отражают степень нарушения функции клеток, что проявляется прекращением захвата клетками опухоли радиофармпрепарата поэтому они не получили широкого распространения для оценки эффективности дистанционной фокусированной ультразвуковой абляции [204]. Для подтверждения адекватной абляции опухоли, а также при подозрении на её рецидивный рост проводят биопсию и серийное исследование онкомаркеров [74,193,201]. Чаще всего при динамическом контроле, осуществляемом вышеперечисленными методами, в основном, сравнивается объем опухоли до- и после лечения. Однако, сравнение этого параметра может быть менее информативно, чем оценка степени перфузии опухолевой ткани. Дело в том, что некротические ткани часто замещаются

фиброзной тканью, а процесс формирования и преобразования фиброзной ткани может затягиваться на длительное время (так происходит, например, при ультразвуковой абляции опухолей молочных желез) [194,203]. Поэтому при использовании методов динамического контроля, прежде всего, оценивают такие характеристики, как уровень перфузии опухолевой ткани, ее структурную перестройку и, в меньшей степени, - изменение объема опухоли.

### **1.3.7 Спектр применения ультразвуковой абляции.**

Спектр применения УЗ-абляции достаточно широк, она используется для лечения солидных опухолей (злокачественных и доброкачественных), простаты [175], первичных и вторичных опухолей печени [183,195,196], молочной железы [109,110,203,208], почек [121], костной ткани [76,22,198], поджелудочной железы, саркомы мягких тканей [200] и фибромиом матки [108,168]. За исключением пациентов страдающих раком простаты, отдаленных результатов лечения ни для одной из вышеперечисленных категорий больных пока нет. Тем не менее, полученные результаты клинического применения ультразвуковой абляции весьма обнадеживают хирургов, онкологов, что и обеспечивает процесс распространения технологии в мире. Лечение злокачественных опухолей, в плане применения ультразвуковой абляции, преследует две цели. Первая, основная цель, при наличии локализованного рака – добиться полного излечения. Для достижения этой цели ультразвуковая абляция часто применяется как этап предоперационной подготовки в сочетании с химио- и лучевой терапией. Вторая цель, при распространенном раке и отсутствии возможности радикального лечения, УЗ-абляции применяется как этап паллиативного лечения. В этих случаях, HIFU-абляция включается в комплексную терапию и назначается пациентам с нерезектабельными опухолями. При этом она применяется с целью циторедукции и эффективного контроля локального

опухолевого роста, что позволяет повысить качество жизни пациента, уменьшить боль, снизить риск кровотечения [106,113,148,204].

При доброкачественных опухолях (гемангиома, нодулярная гиперплазия, аденома), технология используется как самостоятельный органосохраняющий метод лечения. В клиниках различных стран мира к настоящему времени инсталлировано более 80 аппаратов системы JS, накоплен опыт лечения около 40 000 пациентов [28,55,149,207].

### **1.3.8 Ультразвуковая абляция опухолей печени.**

Печень изначально стала объектом для воздействия HIFU в экспериментальных работах на животных. Впервые способность ультразвуковой энергии создавать зоны поражения в печени была установлена на мелких животных. [130,170]. Первые технические параметры для деструкции печеночной ткани были разработаны в 1970-х и 1980-х годах [97]. Также проводилось изучение воздействия HIFU на некоторые виды опухолей: гепатокарциному, отдельные метастазы в печени [141,171,174]. Подробный обзор ранних работ представлен в статье Кореску и соав. [124]. Несмотря, на хорошую экспериментальную основу, сообщения о результатах клинических исследований - применения ультразвуковой абляции для лечения опухолей печени, в 90 гг., практически отсутствуют. Только в одной статье сообщено о результатах воздействия дистанционным фокусированным ультразвуком на солитарные метастазы в печени, у двух пациентов, перед хирургической резекцией. На основании послеоперационного морфологического исследования было отмечено, что в одном случае разрушения опухолевой ткани получено не было, в другом случае отмечался некроз опухолевой ткани и обширное перифокальное повреждение печени [74].

Приоритет применения ультразвуковой абляции, внедрения ее в клиническую практику принадлежат Китаю. Поэтому большинство

основополагающих работ по использованию HIFU-терапии в онкологии, а именно при опухолевом поражении печени, написаны именно китайскими авторами, а в сообщениях из Европы в большинстве случаев с их участием. Wu et al. (2002г) сообщили о 68 пациентах с опухолями печени, успешно пролеченных с помощью HIFU. В случаях (30 больных), когда опухоли после HIFU-лечения удаляли хирургическим путем, при морфологическом исследовании наблюдали их полное разрушение [193]. В более поздние сроки были опубликованы положительные результаты применения УЗ-абляции у 474 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [178,199]. При проведении контрольной МРТ с контрастированием через 1-2 недели после процедуры выявлены отчетливые деструктивные изменения в опухоли. Общее время воздействия варьировало от 1 часа при наличии небольшой (не более 2 см), поверхностно расположенной опухоли, до 5 часов при наличии опухоли 10 см в диаметре [199]. Несмотря, на большое число пациентов, включенных в исследования, период наблюдения после лечения был весьма кратковременным, а последующее динамическое наблюдение не регулярным. Более серьезные рандомизированные, контролируемые клиническим испытанием, для сравнения эффективности лечения HIFU в сочетании с трансартериальной химиоэмболизацией эмболизацией (ТАХЭ) и изолированного применения ТАХЭ, были проведены в Медицинском университете г. Чунцин (Китай) в группе из 50-ти пациентов с гепатокарциномой с IV А стадии [195]. Из них 26 пациентам была проведена только ТАХЭ, остальным 24 пациентам после проведения ТАХЭ в течение 2-4 недель проводилась ультразвуковая абляция. Диаметр опухоли варьировал от 4-х до 14 см в диаметре (среднее значение 10,5 см). Осложнений после HIFU не отмечалось; при проведении МРТ в зоне абляции накопления парамагнитного вещества отсутствовало, в то время как у пациентов с изолированной ТАХЭ определялось парциальное контрастирование; шести месячная выживаемость у пациентов с комбинированным лечением составила 85,4 % и 13,2 % в группе пациентов с изолированной ТАХЭ, 12-ти

месячная выживаемость 42,9% и 0% соответственно. Среднее значение редукции объема опухоли (в процентах от первичного объема) через 1, 3, 6 и 12 месяцев составила 28,6%, 35%, 50% и 50% у пациентов с комбинированным лечением, в то время как в группе с изолированной ТАХЭ аналогичные показатели составили всего 4,8%, 7,7%, 10% и 0% ( $P < 0,01$ ). Авторы делают обоснованный вывод, что сочетанное применение ТАХЭ и HIFU является оптимальным для лечения гепатокарциномы на поздних стадиях заболевания.

В ряде сообщений приведен алгоритм лечения пациентов с гепатокарциномой, при этом была доказана эффективность лечения небольших гепатокарцином (до 5 см) с помощью только УЗ-абляции; для более крупных опухолей, авторы считают оптимальным, сочетанное лечение УЗ-абляции и ТАХЭ [106].

Одним из инновационных направлений, в последние годы, стало применение при выполнении УЗ-абляции, ультразвукового контрастного препарата с длительным периодом выведения (препарат Sonazoid, период выведения 120 мин), в структуру мембраны которого, включен химиопрепарат. Данная методика позволяет не только четко дифференцировать образование в печени, сосудистые структуры питающие опухоль, но и оказывать повреждающее действие за счет «взрыва» микропузырьков контраста при воздействии на них ультразвуковых волн и локального освобождения химиопрепарата, фиксированного на мембране микропузырьков в опухолевой ткани [119,135] .

Практически во всех исследованиях, связанных с УЗ-абляцией опухолей печени, подчеркивается безопасность метода, однако процедура HIFU-терапии, при лечении опухолей внутренних паренхиматозных органов требует применения общей анестезии с целью иммобилизации и обезболивания. Среди побочных эффектов лечения опухолей внутренних органов, описаны умеренная боль в месте абляции, различные кожные реакции (наиболее часто- в месте соприкосновения кожи с окружностью

лечебного модуля) в виде очаговой гиперемии, отека кожи, реже ожогов 1 и 2 степени. У небольшого числа пациентов отмечается субфебрильная температура, которая проходит самостоятельно в течение нескольких дней [113,183].

В исследовании некоторых авторов оценивалась безопасность УЗ-абляции опухолей печени, интимно прилежащих к крупным сосудам. [119,206]. Авторы отметили, что при лечении 39 пациентов с 42 опухолями расположенными рядом с крупными сосудами не было отмечено ни одного повреждения сосудистой стенки.

В работе L.Zhang и соавт. [206] приводятся данные 7-летнего исследования, целью которого являлась оценка безопасности УЗ-абляции опухолей печени, расположенных в непосредственной близости от магистральных сосудов печени у 39 пациентов, а также возможность полного разрушения подобных опухолей. Ультразвуковой абляции подвергли опухоли, расположенные рядом с нижней поллой веной, печеночными венами, портальной веной или её основными ветвями. Расстояние между опухолью и сосудистыми стволами во всех случаях было менее 1 см. За период наблюдения с медианой выживаемости  $23,8 \pm 17,2$  мес. не наблюдали ни единого случая последствий повреждения магистрального сосуда. Удалось добиться полной абляции в тех случаях, когда опухоль располагалась близко к печеночным венам. Общая выживаемость за период в 1, 2, 3, 4 и 5 лет составила 75,8%, 63,6%, 49,8%, 31,8% и 31,8% соответственно. Результаты краткосрочного и долгосрочного наблюдения подтверждают полную безопасность ультразвуковой абляции опухолей печени, расположенных рядом с магистральными сосудами, что является важнейшим преимуществом данного метода перед другими способами локальной деструкции опухолей.

В исследованиях последних лет [149,207] описаний серьезных осложнений (перфорации полых органов, кровотечения, формирование желчных затеков, абсцедирования) не отмечено. HIFU-абляция опухолей печени не сопровождалась нарушением витальных функций,

органотоксичностью, повреждением рядом расположенных органов [119,139,206].

Нерандомизированные клинические исследования, проведенные в Оксфорде, показали безопасность и эффективность лечения метастазов печени с применением HIFU-абляции [118,139]. 22 пациентам была выполнена неинвазивная локальная деструкция с помощью ультразвуковой абляции, 20 пациентам проведено динамическое исследование с целью оценки эффективности лечения (МРТ с контрастированием или УЗИ с контрастированием, гистологическое исследование). Сравнение общей выживаемости на основании кривых Каплана-Мейера показало большую эффективность неинвазивного метода УЗ-абляции по сравнению с традиционным хирургическим лечением и минимальноинвазивными методами локальной деструкции. При гистологических исследованиях определялся коагуляционный некроз во всех обработанных метастатических очагах [119].

Несмотря, на возрастание в последние годы числа сообщений, о применении ультразвуковой абляции, техника выполнения, варианты укладки пациентов, параметры воздействия (мощность, энергия, времена инсонации) на опухоли печени, при выполнении HIFU-терапии, в современной литературе недостаточно освещены и встречаются в разрозненных, единичных источниках [29,55,196].

## **Заключение.**

Накопленный отечественными и зарубежными специалистами опыт свидетельствует, что резекция печени по поводу первичных и вторичных опухолей выполняемая по определенным показаниям (возможность радикального удаления первичного очага или вторичной опухоли, при исключении генерализации процесса, т.е. отсутствии внепеченочных метастазов), сопровождается относительно высоким числом осложнений и

летальностью и оправдана у больных с достаточным функциональным резервом печени. Оптимальным методом оперативного лечения признана анатомическая резекция печени [3,9,13,49,56,90,186].

В связи, с существованием большого разнообразия миниинвазивных, а также, появившихся в последние годы неинвазивных способов локальной деструкции (абляции), применяемых для лечения пациентов с опухолевым поражением печени, их выбор часто бывает затруднен и, нередко, основывается на личном опыте и приверженности специалистов, различных подходах хирургов, возможностях конкретного лечебного учреждения, а также зависит от возраста пациента, тяжести заболевания, предпочтений больного и других факторов. При этом, в ряде случаев, не учитывается основной базовый принцип изучения эффективности метода лечения - отдаленный результат, оценка которого должна быть комплексной и корректной, что и определяет выбор оптимальной тактики и методов лечения.

Несмотря, на уже имеющийся начальный опыт применения неинвазивного дистанционного способа разрушения опухолевой ткани - ультразвуковой абляции, в лечении опухолей печени, поджелудочной железы, молочных желез, забрюшинной клетчатки и др., многие вопросы остаются ещё открытыми. Требуется дальнейшее изучение с целью уточнения показаний и противопоказаний к применению технологии HIFU; остаются недостаточно решенными вопросы о технических и временных параметрах воздействия на образования печени; необходима оценка полноты коагуляции опухоли во время операции при отсутствии серошальных изменений, разработка факторов сопряжения между КТ и УЗ- изображением при эконегативных метастазах; необходим расчет объема перипухолевого включения здоровых тканей в зависимости от исходного размера очага и адекватный послеоперационный мониторинг; важен поиск корреляций между данными инструментальных методов исследований и морфологическими изменениями, происходящими в опухолевых очагах в разные периоды времени после абляции.

Таким образом, накопленный клиницистами разных стран опыт применения технологии неинвазивного дистанционного способа разрушения опухолевой ткани - ультразвуковой абляции, свидетельствует о ее несомненной перспективности. Вместе с тем, требуется дальнейшее накопление опыта, проведение комплексных сравнительных исследований, которые позволят оценить эффективность технологии в лечении пациентов с опухолевым поражением печени, а также определить место HIFU – абляции в алгоритме лечения этой тяжелой категории пациентов.

## Глава 2

### Характеристика пациентов, методы исследования и оборудование.

#### 2.1 Общая характеристика клинических наблюдений.

В настоящей работе проанализированы результаты применения ультразвуковой абляции для лечения метастатического поражения печени у 94 пациентов в возрасте от 28-80 лет (средний – 61год). Все пациенты находились на лечении в отделениях хирургии и гематологии, ФГБУ «Национальный Медико-хирургический Центр им Н.И. Пирогова» Минздрава РФ с мая 2009г. по июнь 2013г. УЗ-абляцию проводили после полного клинического обследования больных. Показания для проведения неинвазивной дистанционной локальной деструкции метастазов печени, определялись онкокомиссией Пироговского Центра, включающей специалистов онкологов, хирургов и анестезиологов. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

#### Распределение пациентов по полу и возрасту.

Пол	Возраст больных (лет)						Всего (%)
	До 30 (%)	31-40 (%)	41-50 (%)	51-60 (%)	61-70 (%)	71-80 (%)	
муж.	0 (0%)	3 (3,2%)	4 (4,2%)	12 (12,8%)	11 (11,7%)	6 (6,4%)	36 (38,3%)
жен.	1 (1,1%)	2 (2,1%)	15 (16%)	17 (18,1%)	18 (19,1%)	5 (5,3%)	58 (61,7%)
<b>Итого</b>	1 (1,1%)	5 (5,3%)	19 (20,2%)	29 (30,9%)	29 (30,9%)	11 (11,7%)	94 (100%)

Чаще всего метастатическое поражение печени проявлялось в возрасте от 51 до 70 лет (средний возраст пациента составил  $61 \pm 9$  лет), причем у женщин чаще, чем у мужчин. В исследование вошло 58 женщин (61,7%) и 36 мужчин (38,3%). Распределение по полу и возрасту среди больных с метастатическим поражением печени, соответствовало, в целом, данным отечественной литературы.

Все пациенты, отобранные для выполнения ультразвуковой абляции метастазов печени, в разные периоды - от 3 месяцев до 10 лет - были прооперированы по поводу первичной опухоли, и находились на разных этапах проведения химиотерапии и направлены онкологами для определения возможности проведения ультразвуковой абляции (HIFU). Распределение пациентов по локализации первичной опухоли представлены в таблице 2.2. В своей работе мы придерживались Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра.

Таблица 2.2

**Распределение пациентов по локализации первичной опухоли.**

<b>Локализация</b>	<b>Число пациентов абс. (%)</b>
Ободочная кишка	43 (45,7)
Прямая кишка	21 (22,3)
Желудок	8 (8,5)
Молочная железа	8 (8,5)
Яичник	3 (3,2)
Поджелудочная железа	2 (2,1)
Двенадцатиперстная кишка	1 (1,1)
Подвздошная кишка	1 (1,1)
Желчный пузырь	1 (1,1)
Общий желчный проток	1 (1,1)
Пищевод	1 (1,1)
Нерв	1 (1,1)
Глаз	1 (1,1)
Мягкие ткани	1 (1,1)

Как видно из таблицы, у основной части 64 (68%) пациентов, причиной вторичного поражения печени был колоректальный рак (КРР). По характеристикам метастатического процесса, преобладали больные с синхронными метастазами (63,8%) и отсутствием внепеченочного метастатического поражения. Распределение пациентов в соответствии с классификацией mTNM представлено в таблице 2.3 (рис.2.1).

Таблица 2.3

**Распределение пациентов по стадиям онкологического процесса.  
(первичная стадия)**

Стадии	Число пациентов	
	абс.	%
I	2	2,1
II	6	6,4
III	20	21,3
IVA, B	66	70,2
Всего	94	100

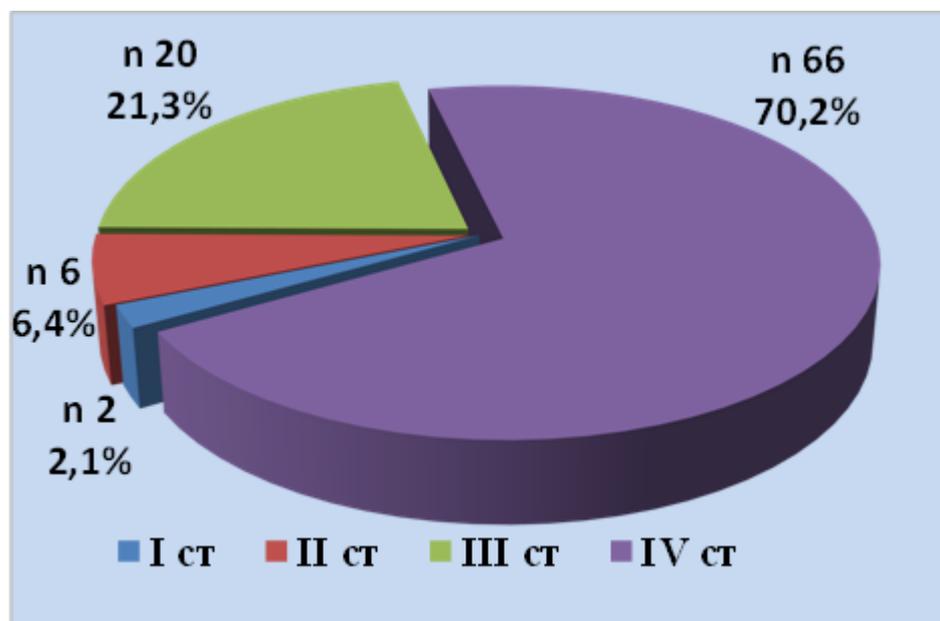


Рис. 2.1. Распределение пациентов по стадиям онкологического процесса (первичная стадия).

Наиболее часто, ультразвуковую абляцию выполняли пациентам с III и IV стадиями онкологического процесса и мультифокальным билобарным поражением печени. На момент проведения HIFU у 26 (27,7%) пациентов диагностировано метастатическое поражение других органов (легкие, кости и т.д.). Учитывая то, что наибольшее число пациентов с метастазами в печень имели колоректальную этиологию, по гистологическому строению метастазов преобладала аденокарцинома различной степени дифференцировки (рис. 2.2).

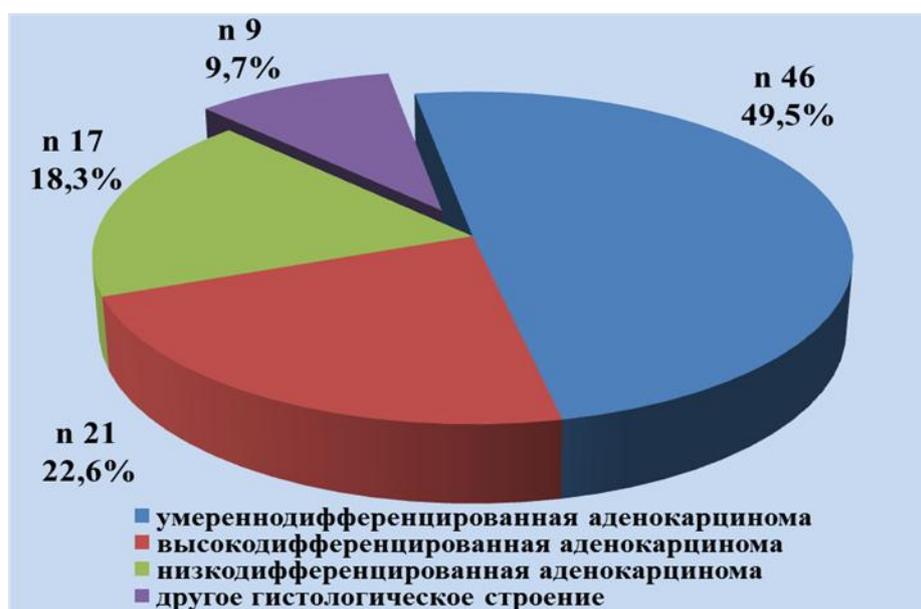


Рис. 2.2. Распределение пациентов по степени дифференцировки вторичной опухоли.

Условные обозначения:

49,5% - умереннодифференцированная аденокарцинома (синий);

22,6% - высокодифференцированная аденокарцинома (красный);

18,3% - низкодифференцированная аденокарцинома (зеленый);

9,7% - другое гистологическое строение (фиолетовый).

Практически все пациенты, до проведения УЗ-абляции, получали различные варианты лечения: хирургическое, химиотерапевтическое

(химиоинфузия, артериальная химиоэмболизация), лучевая терапия, РЧА (таблица 2.4).

Таблица 2.4

**Методы лечения, предшествующие ультразвуковой абляции.**

<b>Методы лечения</b>	<b>Число пациентов абс. %</b>
Хирургический	23 (24,5)
Химиотерапевтический	
системная	94 (100)
регионарная	7 (7,4)
Дистанционная лучевая терапия	4 (4,2)
РЧА	6 (6,4)

В 7 (7,4%) случаях HIFU-терапию применяли в сочетании с трансартериальной химиоэмболизацией. В 5 (5,3%) случаях ультразвуковую абляцию использовали в качестве предоперационной подготовки (резекция печени). У химиорезистентных пациентов 9 (9,6%) ультразвуковую абляцию выполняли, как самостоятельный паллиативный циторедуктивный метод лечения.

Распределение вторичных опухолей по сегментам печени являлось важной основой для определения плана проведения операции (положение пациента во время операции, очередность выполнения деструкции очагов, определение необходимости применения дополнительных мероприятий). Наиболее часто в 163 (78,4%) наблюдениях метастазы располагались в правой доле печени (VI-м, VII-м, VIII-м сегментах) (рис.2.3). Характеристика вторичных опухолей представлена в таблице 2.5.

Всего HIFU-абляции подвергнуты 208 опухолевых очагов. Число вторичных опухолей печени, подвергшихся воздействию УЗ-абляции у одного пациента варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0, среднее 2,57). Средний

максимальный размер опухоли составил  $39 \pm 24$  мм (5-110мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем  $1,52 \pm 0,68$ ).

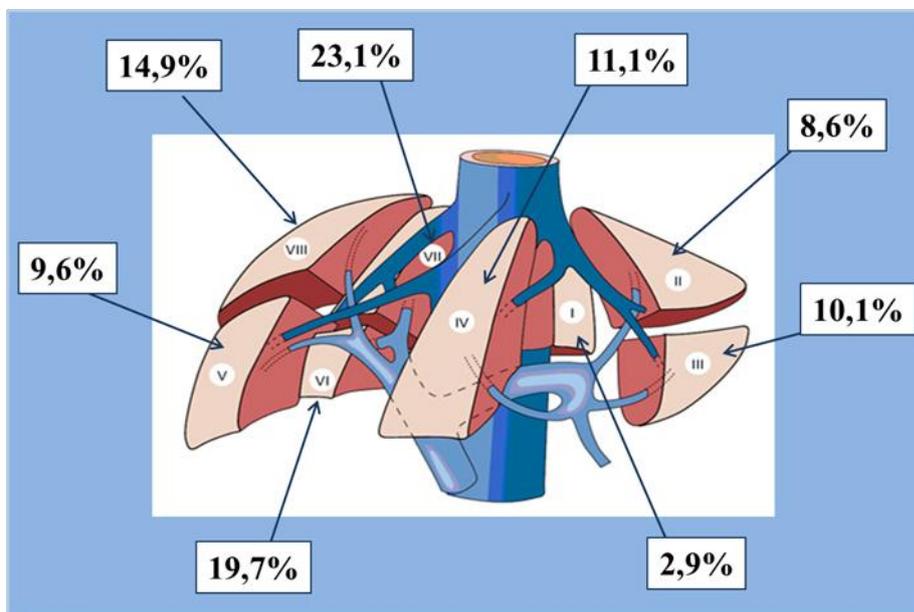


Рис. 2.3. Частота поражения вторичными опухолями различных сегментов печени.

Таблица 2.5

### Характеристика метастазов, подвергшихся ультразвуковой абляции

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

## 2.2 Методы дооперационного обследования.

Всем пациентам проводили дооперационное обследование, которое позволяло определить объем и характер поражения печени, выявить внепеченочное распространение заболевания, исключить наличие локального рецидива первичной опухоли, оценить их соматический статус.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза с учетом сроков выявления первичного очага, характера перенесенных ранее оперативных вмешательств, в том числе и методов локальной деструкции, перенесенной химио- и лучевой терапии, сроков выявления очагового поражения печени.

Всем пациентам выполняли лабораторные исследования по общепринятым методикам, включающие общий и биохимический анализ крови, тестирование свертывающей системы и электролитного баланса. Исследовали уровень опухолевых маркеров крови:  $\alpha$ -фетопротеина, СА 19-9 и СЕА (радиоиммунный метод с использованием моноклональных антител, «IMMUNOTECH» (Чехия), нормы:  $\alpha$ -фетопротеин 0-5 МЕ/мл (патологические значения выше 10 МЕ/мл), СА19-9 – 0-30 МЕ/мл (патологические значения выше 40 МЕ/мл), СЕА – 0-5 нг/мл (патологические значения выше 8 нг/мл).

Для исключения локального рецидива первичной опухоли выполняли колоноскопию (фирма Olympus) с биопсией и последующим гистологическим изучением материала. По показаниям проводили гастродуоденоскопию (фирма Olympus), что позволяло выявить сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта: язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие полипов, дивертикулов и пр.

Оценку распространенности процесса в печени, а также выявления экстрапеченочной диссеминации опухолевого процесса проводили на основании данных КТ брюшной полости, грудной клетки.

Компьютерную томографию органов брюшной полости, забрюшинного пространства выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе Brilliance 64 (фирма Philips). Для визуализации образований в печени проводилось внутривенное болюсное контрастное усиление с использованием автоматического инъектора фирмы Makkinckrodt. Контрастный препарат (Оптирей 350) вводили внутривенно со скоростью 3,5-4 мл/сек. Изображение оценивали нативно, в артериальную, венозную и, при необходимости, в отсроченную фазу контрастного усиления. Полученные данные анализировали на рабочей станции врача (Extended Brilliance Workspace), в том числе с использованием 2-х и 3-х мерных реконструкций. Архивировались данные на электронные носители в формате DICOM, а также на пленку (сухая печать, принтер Konika Minolta DRYPRO, model 832).

Обязательным условием перед выполнением HIFU-терапии являлось наличие морфологически верифицированного (подтвержденного) метастатического поражения печени. При отсутствии данных о характере поражения печени, прежде всего, выполняли биопсию образований печени.

Биопсию проводили в рентгеноперационной, в условиях внутривенной анестезии. Уровень седации определяется по шкале Ramsay R2-R3. Седация проводилась инфузией дипривана через инфузомат BBraun, по методике TCI с концентрацией 1.0-0.8 мг/мл и добавлением в инфузионный насос фентанила 0.005 %, из расчета 200 мкг на 500 мг дипривана. Операцию выполняли под ультразвуковым контролем (аппарат Sono Sait) с использованием конвексного датчика 3.5 Мгц и интраоперационного навигационного адаптера, полуавтоматическими биопсийными иглами (Qvik-Core) диаметром 18-16 Гожей. Гистологический материал оценивали методом световой микроскопии. Окраска при толщине среза 5 мкм – гематоксилин-эозин, 1-2 мкм – толуидиновым синим.

Предоперационное комплексное ультразвуковое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате экспертного класса «Voluson 730 Expert» фирмы «General Electric» с применением конвексного датчика 3,5 МГц с обязательным включением серошкального сканирования в В-режиме, спектрального дуплексного сканирования, цветового дуплексного картирование скоростей и энергии кровотока. При ультразвуковом дуплексном сканировании оценивали степень васкуляризации очага, его взаимоотношение с магистральными сосудами печени.

Визуальную оценку выявленных метастазов печени, проводили на основании стандартных ультразвуковых критериев таких как: *размеры*; *форма* (округлая, овальная, неправильная); *контуры* (ровные, неровные); *границы* (четкие, нечеткие); *эхогенность* (гипо-, гипер-, изоэхогенное образование, неравномерное снижение или повышение его эхогенности); *структура* (однородная, неоднородная); *дистальные акустические эффекты* (определяется или отсутствует); *латеральные тени* (определяются или отсутствуют), *акустическая тень* (определяется или отсутствует). Именно на основании этих ультразвуковых критериев, для стандартизации динамики интраоперационных, а также оценки ранних послеоперационных изменений ультразвуковой картины вторичных опухолей печени, подвергшихся УЗ-абляции, были выделены три основных вида опухолей: 1 - гипозэхогенные (63% наблюдений); 2 - гиперэхогенные (28% наблюдений); 3 - изоэхогенные (9% наблюдений). Данные по распределению ультразвуковых признаков в зависимости от вида метастазов представлены в таблице 2.6.

Завершающим и обязательным этапом предоперационного обследования пациентов с метастатическим поражением печени было проведение диагностической разметки, которая выполнялась на аппарате системы JS с помощью ультразвукового сканера Esaote (Italy), встроенного в лечебный модуль аппарата HAFU с применением конвексного датчика 2,5-3,5 МГц.

**Распределение ультразвуковых признаков в зависимости от вида вторичных опухолей.**

УЗ-признаки	УЗ-вид опухоли		
	первый	второй	третий
Эхогенность	гипоэхогенные	гиперэхогенные	изоэхогенные
Эхоструктура	однородная	однородная/ неоднородная	однородная
Контур	ровные	ровные/неровные	ровные
Границы	четкие	Четкие	нечеткие
Наличие ободка	+	-	-
Акустическая тень	-	-	-
Кровоток интранодулярный	-	+	+
перинодулярный	+	-	+
Акустические эффекты	-	+	-
Акустическая тень	-	+	-

«+» - наличие признака; «-» - отсутствие признака

Методика выполнения диагностической разметки заключалась в следующем: на процедурный стол, аппарата HAIFU, укладывался специальный водонепроницаемый матрас, предотвращающий лишнюю утечку воды. Фиксатор местоположения (решетка) посадочными местами помещался на раму по бокам процедурного стола. С помощью подвесных ремней надежно фиксировался пациент в положении соответствующем требованиям лечебного процесса (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Положение пациента при выполнении разметки (на животе).

- 1- водоудерживающий матрас, 2 - фиксатор местоположения,  
3 - подвесные ремни.

В резервуар набирали водопроводную не дегазированную воду, температурой 30° С. В ходе процедуры при нахождении опухоли определяли глубину расположения и ее достижимость, структуру, взаимоотношение с окружающими органами и сосудистыми структурами, а также проводили предварительное разделение опухолевого узла на отдельные срезы. Убеждались в отсутствии препятствий (наличие костей или газосодержащих органов) на пути прямого прохождения ультразвуковых волн. На основании всех вышеперечисленных данных, определяли, во-первых - возможность проведения операции, а во-вторых - вариант оптимальной укладки пациента на столе для проведения безопасной УЗ-абляции опухолевого очага.

После уточнения объема и характера поражения печени (УЗИ, КТ, ТАБ, проведения предоперационной разметки) и обсуждения полученных данных на онкологической комиссии Пироговского Центра, принимали коллегиальное решение о целесообразности и возможности выполнения УЗ-

абляции, у каждого отдельного пациента, с определением последующего алгоритма его лечения.

### **2.3 Характеристика оборудования для выполнения ультразвуковой абляции.**

Для проведения HIFU-терапии у пациентов с метастатическим поражением печени использовали систему экстракорпорального лечения JS Focused Ultrasound Therapeutic System, разработанную и производимую в Китае компанией Chongqing (HAIFU) Technology Company (рис. 2.5).

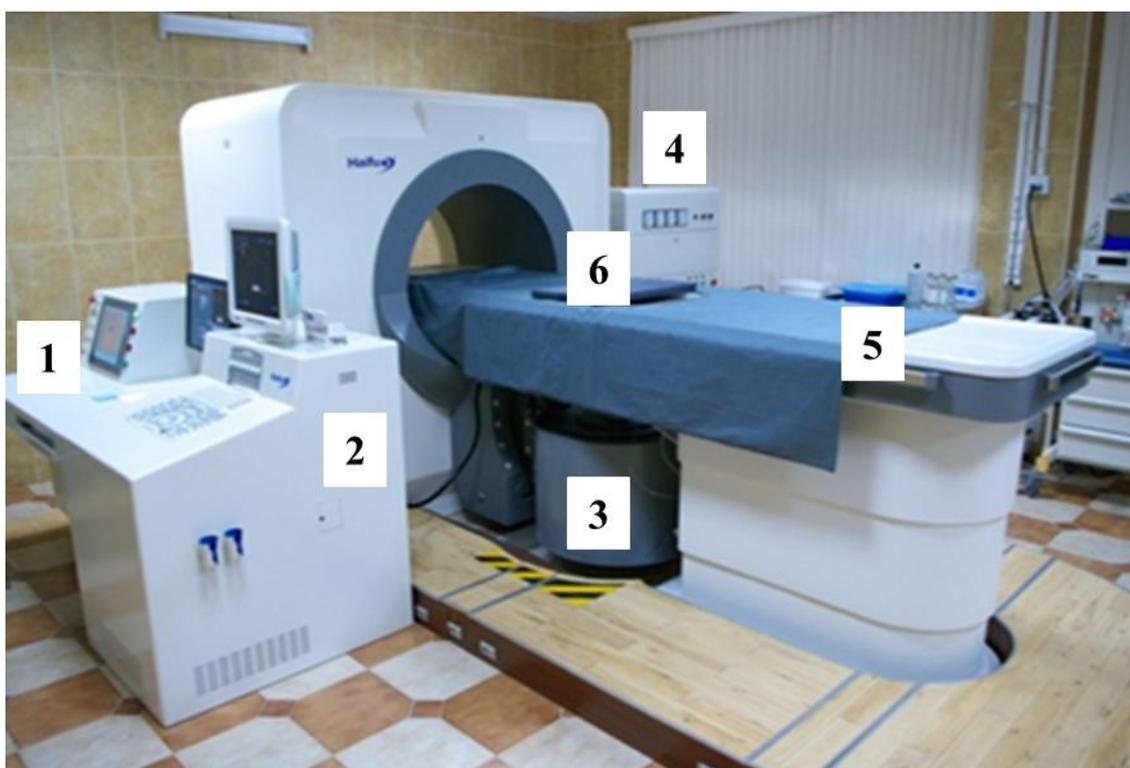


Рис. 2.5. Общий вид установки HAIFU. 1 - центральная панель управления, 2 - ультразвуковой сканер, 3 - кинематическая система, 4 - высокочастотный генератор, 5 - процедурный стол, 6 - лечебно-диагностический блок.

Это сложная гибридная система, состоящая из двух основных компьютеризированных ультразвуковых блоков: контрольно-диагностического и лечебного, а также двух вспомогательных: блока технического обеспечения и центральной панели управления, координирующей работу всех перечисленных блоков.

**Лечебный и контрольно - диагностический блоки:** осуществляют формирование и доставку ультразвуковых волн в точку фокусировки, а также сбор визуальной информации о происходящих изменениях внутри организма пациента в реальном режиме времени и передачу этой информации в компьютерную систему управления. Основой лечебного модуля являются пьезоэлектрический кристаллы, расположенные в виде вогнутой линзы. Основой частью контрольно – диагностического блока является конвексный ультразвуковой датчик, жестко фиксированный в центре линзы (рис. 2.6). Линза и ультразвуковой датчик сопряжены между собой компьютерной системой управления.

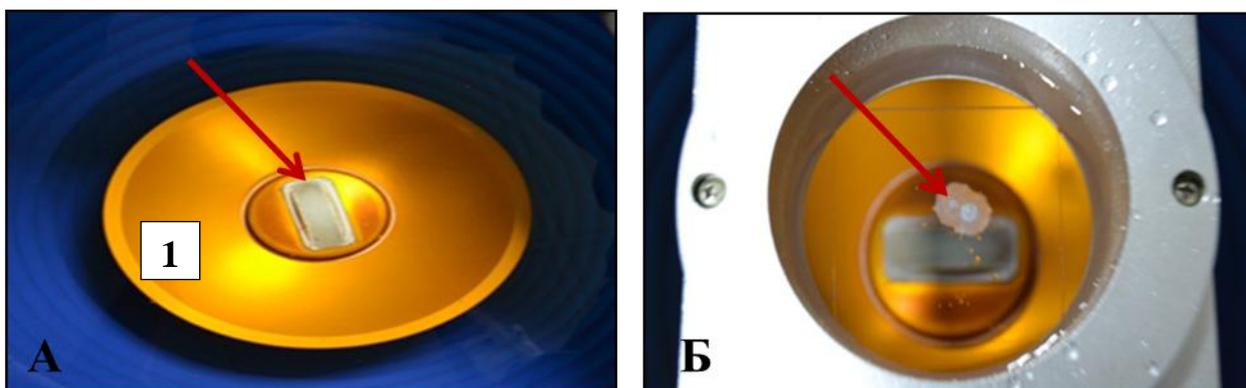


Рис. 2.6. Лечебный и контрольно-диагностический блоки. А - лечебная линза (указано - 1) с расположенным внутри диагностическим ультразвуковым датчиком (указано стрелкой). Б – эффект воздействия ультразвуковых волн на органическое стекло, появление белесоватых округлых участков (указано стрелкой).

Таким образом, основным элементом лечебного блока представлен сферической линзой диаметром 150 мм или 220 мм, с фокусным расстоянием 130 или 160 мм, имеющей вогнутую поверхность для осуществления фокусировки излучаемых ультразвуковых волн. Рабочая частота волн 0,8 или 1,6 МГц. Линза с рабочей частотой 0,8 МГц предназначена для воздействия на глубокорасположенные опухоли, а с частотой 1,6 МГц – на близко расположенные опухоли (для лечения пациентов, включенных в исследование, использовали линзу с частотой волн 0,8 МГц, выходную энергию, которой регулировали в пределах от 50 до 400 Вт). Ультразвуковая энергия распределялась, в основном, внутри фокусированного акустического излучения, и была максимальна - в точке фокусировки, где плотность энергии могла достигать 15000 Вт/см<sup>2</sup>. Термины, характеризующие функциональные возможности линзы представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7

**Термины, характеризующие функциональные возможности линзы.**

<b>Термины</b>	<b>Определение</b>
Точка фокусировки (фокус)	Точка наибольшей интенсивности ультразвуковых волн в области фокуса
Область фокуса	Зона на границе, которой звуковое давление на 6Дб меньше давления в точке фокуса
Длина области фокуса	Длина центральной оси области фокуса
Ширина области фокуса	Ширина области фокуса на фокусной плоскости
Фокусная плоскость	Плоскость, проходящая через точку фокусировки, перпендикулярно центральной оси
Фокусное расстояние	Расстояние от поверхности линзы до фокусной плоскости

По техническим характеристикам, линзы, применяемой в нашем исследовании, размер области фокуса составлял: ширина не более 3 мм, длина не более 15 мм. При этом размер области фокуса зависел от фокусного расстояния линзы, которое может колебаться от 60 до 200 мм, в нашем

случае применяли линзы с фокусным расстоянием 130 и 160 мм. Для каждой линзы это расстояние обратно пропорционально излучаемой частоте и является фиксированным параметром; при необходимости изменения фокусного расстояния производили замену на линзу с другим фокусным расстоянием (рис. 2.7. А, Б).

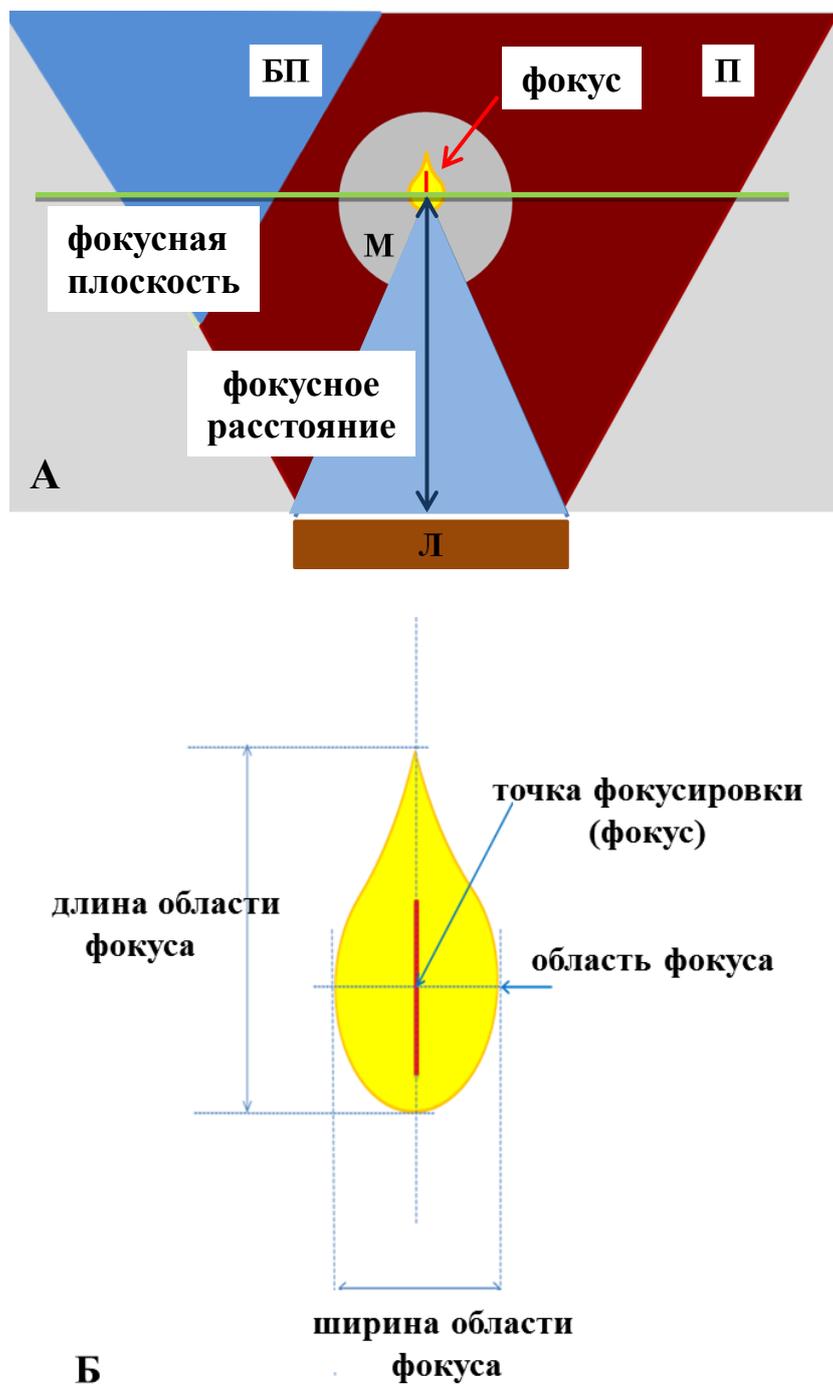


Рис. 2.7. А - Схема технических характеристик линзы; Б – технические характеристики области фокуса.

## Блок технического обеспечения.

**Высокочастотный генератор** обеспечивает электропитанием (энергией необходимой частоты) лечебную линзу (рис.2.8).



Рис. 2.8. Высокочастотный генератор. А – общий вид. Б – панель управления, контрольные приборы.

**Кинематическая система.** Обеспечивает перемещение лечебного и контрольно-диагностических блоков в трех плоскостях X, Y, Z, а также ротацию вокруг осей  $\gamma$ ,  $\varphi$ ,  $\theta$  (рис. 2.9).

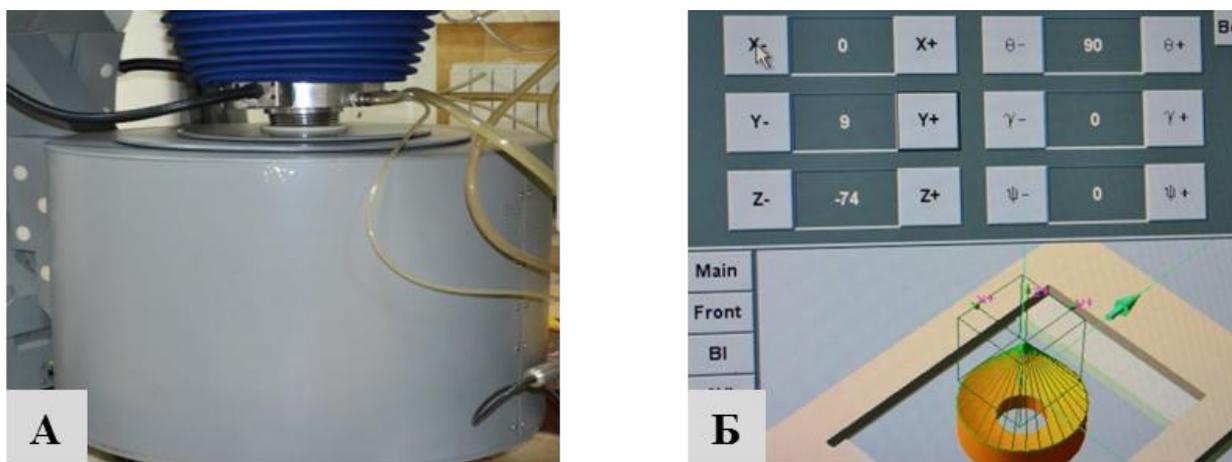


Рис. 2.9. Кинематическая система. А – механическая часть; Б – сектор на центральной панели управления для перемещения линзы, стола.

Кроме этого, с помощью этой системы осуществляется перемещение процедурного стола в горизонтальной и вертикальной плоскостях, предоставляя дополнительные возможности в обеспечении оптимального безопасного доступа к объекту воздействия (диапазон перемещений по горизонтальной оси  $BX \pm 65\text{мм}$ , по оси  $BY \pm 40\text{мм}$ , диапазон вертикальных перемещений ( $BZ$ ) от  $-150\text{мм}$  до  $+100\text{мм}$ ). Перемещение процедурного стола не меняет пространственное положение фокуса линзы, но меняет положение области фокуса внутри тела пациента. Таким образом, перемещение стола позволяет позиционировать фокус в требуемой области для лечения (во время лечения процедурный стол не перемещается). Система имеет общее нулевое положение, установленное заводом-изготовителем, с которого начинается позиционирование.

**Водные станции.** Проводящей средой для «лечебных» и «диагностических» ультразвуковых волн является дегазированная (деминерализованная) вода, которая также, препятствует перегреванию кожных покровов в зоне прохождения через них фокусируемых ультразвуковых волн. С целью обеспечения электробезопасности пациента водная станция № 1 поставляет очищенную, деминерализованную воду с электропроводностью менее  $20 \text{ мк См/см}$ , для водной станции № 2 и состоит из панели и блока управления фильтрацией (рис. 2.10).

**Водная станция № 2** осуществляет дегазацию, охлаждение воды до заданных врачом значений, подачу, поддержку необходимого уровня и обмен воды в резервуаре с лечебной линзой (рис.2.11).

**Трансформатор** обеспечивает всю терапевтическую систему электрическим током от внешней электросети и осуществляет защиту всей системы и её компонентов от перегрузок электропитания и короткого замыкания.



Рис. 2.10. Внешний вид водной станции №1.



Рис. 2.11. Водная станция №2. А – внешний вид станции; Б – контрольная панель станции.

**Центральная панель управления** осуществляет программное обеспечение всей системе JS, позволяет управлять и выполнять лечебное воздействие, менять технические параметры, осуществлять постоянный мониторинг за работой и исправностью каждой из частей, всей системы. Конструкция центральной панели управления (рис. 2.12) состоит из области индикаторов работы системы, мониторов, компьютерной клавиатуры,

компьютерной мыши, сенсорного экрана, ультразвукового сканера (Esaote, Italy) .

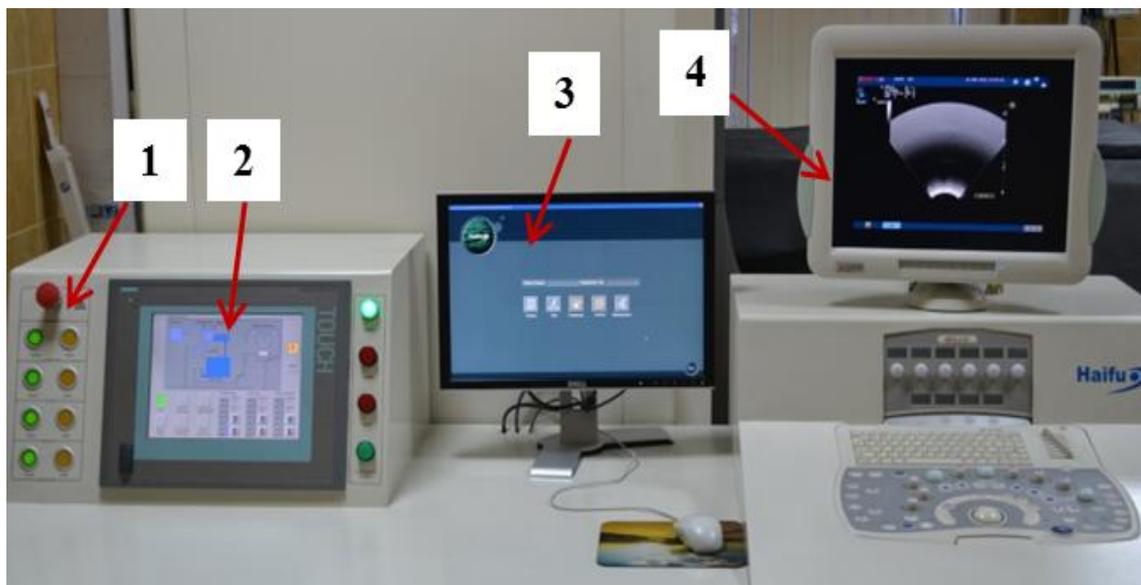


Рис. 2.12. Общий вид центральной панели управления. 1 – индикаторы, 2 – монитор контроля работы водных станций, 3 – монитор контроля лечебного блока, 4 – ультразвуковой сканер.

#### **2.4 Техника выполнения ультразвуковой абляции.**

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

Операцию выполняли под общим обезболиванием с интубацией трахеи и применением ингаляционных и неингаляционных анестетиков (севофан, диприван, фентанил) по ТСІ интраоперационно проводился полный мониторинг гемодинамических показателей : Ад, ЧСС, Ps, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, КЩС, К, Na, глюкоза. Глубина анестезии определялась по показателям BIS-индекса, который в среднем составлял 45-50. Операции, выполняемые с

искусственным гидротораксом, требовали дополнительного обезболивания (наропин 200-300 мг, эндоплеврально во время анестезии, 100-200 мг в первые сутки после операции).

Перед началом лечебного вмешательства всем пациентам выполнялось обезжиривание кожных покровов с помощью 96% этилового спирта и вакуумного отсоса, в зоне предполагаемого прохождения ультразвуковых волн.

В ряде случаев, по результатам диагностической разметки, для обеспечения безопасного доступа, а также четкой дифференцировки поддиафрагмально расположенных метастазов печени, выполняли процедуру создания искусственного гидроторакса. Для этого торакальный хирург во втором межреберье, по правой средне-ключичной линии, троакаром 10-12Ф выполнял пункцию правой плевральной, после чего вводил 400-600 мл физиологического раствора, процедуру заканчивали оставлением внутриплеврального катетера, с целью дополнительного интра- и послеоперационного обезболивания.

После всех предварительных процедур, приступали к укладке пациента. Наиболее типичными положениями тела при выполнении ультразвуковой абляции образований печени – положение пациента на правом боку (при расположении очага VI-м, VII-м, VIII-м сегментах печени), на правом боку с наклоном вперед (при расположении - в IV, V сегментах) или на животе (в I-м, II-м, III-м сегментах) (рис. 2.13).

После укладки пациента и заполнения резервура вокруг линзы дегазированной, охлажденной до 10 ° С водой, приступали к лечебному воздействию, которое можно разделить на два основных этапа: первый – компьютерная разметка опухолевого поражения для последующей операции УЗ-абляции; второй – непосредственно ультразвуковая абляция (локальная деструкция опухоли).



Рис. 2.13. Варианты укладки пациента – на правом боку.

Методика выполнения лечебной разметки, аналогична методике выполнения диагностической разметки (см. выше), за исключением характеристик проводящей среды – воды. На этом этапе производилась условное разделение опухоли на срезы толщиной 5 мм, это разделение фиксировалось компьютером и автоматически переносилось на лечебную часть программы, при условии неподвижности пациента (рис. 2.14).

Image Overlays				
Slice List				
1	(-20,16,-95,89,0,0,T0)			
2	(-15,16,-95,89,0,0,T17)			
3	(-10,16,-95,89,0,0,T13)			
4	(-5,16,-95,89,0,0,T0)			
5	(0,16,-95,89,0,0,T0)			
6	(5,16,-95,89,0,0,T45)			
7	(10,16,-95,89,0,0,T0)			
8	(15,16,-95,89,0,0,T0)			
9	(20,16,-95,89,0,0,T0)			
10	(25,16,-95,89,0,0,T0)			
11	(30,16,-95,89,0,0,T0)			
12	(35,16,-95,89,0,0,T0)			
13	(40,16,-95,89,0,0,T0)			

Рис. 2.14. Интраоперационная сонограмма. Разделение опухоли на условные срезы толщиной 5 мм.

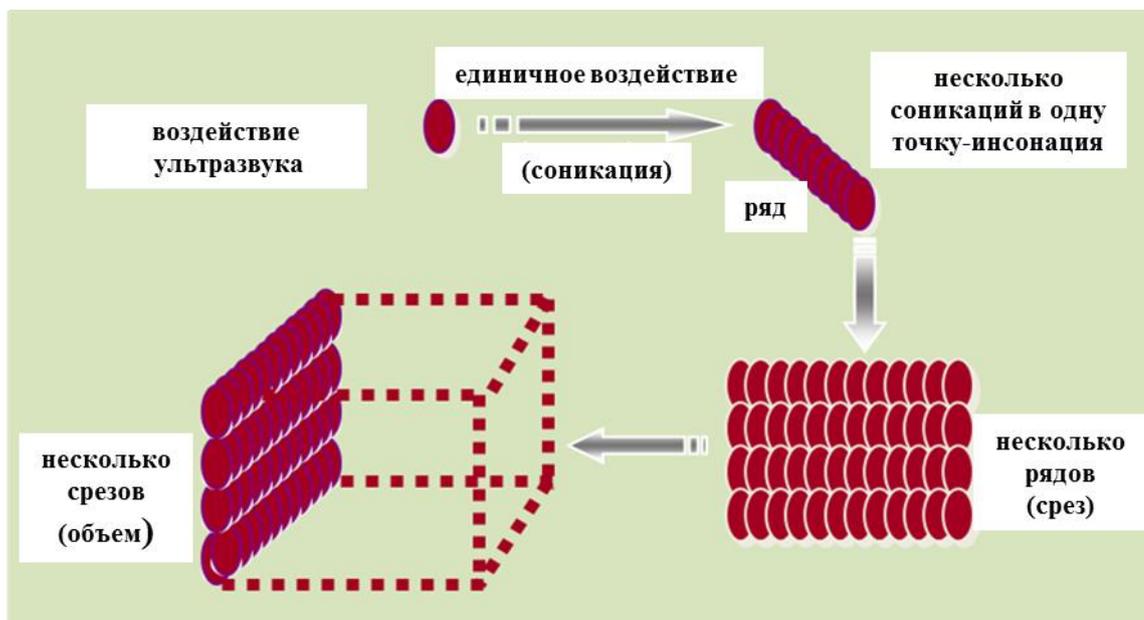


Рис. 2.15. Схема последовательного формирования срезов локальной ультразвуковой деструкции опухоли.

Нами выделены два варианта локальной деструкции (УЗ-абляции) опухолей: 1- «краевой»; 2 – «центральный». При использовании «краевого» варианта абляции, воздействие начинали с периферии опухоли с «захватом» здоровых тканей, последовательно обрабатывая каждый срез по направлению к противоположному краю образования. При «центральном» варианте - начинали воздействие с центральных срезов, уходя вправо или влево от него к периферии опухоли (рис 2.15).

Выполнение ультразвуковой абляции обычно начинали с центральных срезов, путем единичных пробных соникаций, сначала с низкой акустической мощностью, с последующим ее повышением (рис. 2.16).

Для дальнейшего описания воздействия ультразвуковой абляции необходимо ввести определение ряда технических параметров, поскольку именно с их помощью описывается ход операции, а также, они учитываются в протоколе операции (таблица 2.8).

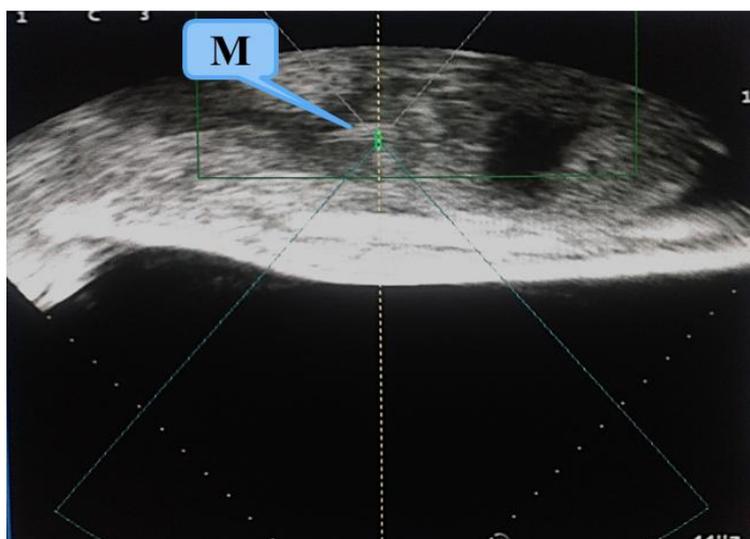


Рис. 2.16. Интраоперационная сканограмма. Начальный этап воздействия – единичная соникация, с низкой акустической мощностью.

Таблица 2.8

**Основные технические термины, характеризующие УЗ-абляцию и их определение.**

<b>Технические параметры</b>	<b>Определение</b>
Соникация	единичное воздействие в точку фокусировки
Инсонация	воздействие в точку фокусировки за определенный промежуток времени
Цикл инсонаций (кратность воздействия)	общее время воздействия в точку фокусировки, измеряется в секундах (с.)
Общее время инсонации	общее время воздействия на весь объем опухоли, измеряется в секундах (с.)
Акустическая мощность	энергия воздействия в точку фокусировки, измеряется в ваттах (Вт)
Эквивалент электрической мощности (20 кВт)	при воздействии максимальной акустической мощности (400 Вт) эквивалент электрической мощности составляет (20 кВт). При увеличении акустической мощности уменьшается общее время инсонации, и наоборот, при уменьшении

	акустической мощности, общее время инсонации, для получения необходимого результата, увеличивается.
Общее количество энергии	общее количество энергии, затраченное на воздействие на один (или все) опухолевые очаги, измеряется в Джоулях (Дж).
Изменение цветовой индикации в точке инсонации	цветовое изменение на интраоперационной сонограмме, при воздействии в точку фокуса, косвенно свидетельствующее о достижении необходимой температуры в ткани опухоли (красный цвет – низкая температура, желтый – достижение необходимой температуры)
Серошкальные изменения	интраоперационные изменения в плотности, структуре опухоли, фиксируемые на мониторе и видимые глазу
Акустическая кавитация	Интраоперационное изменение, проявляющееся в виде быстро появляющихся и сохраняющихся гиперэхогенных зон, непредсказуемой формы и размера. В результате циклических колебаний тканей возникают очень быстротечные эффекты сжатия и разрежения. При достижении размеров волны резонансной частоты, пузырьки мгновенно лопаются за счет механических ударов. В процессе коллапса пузырьков, акустическое давление составляет несколько тысяч Па, температура же достигает 1700-4500 С, что вызывает гибель клеток и соответственно некроз ткани.

Лечение проводилось с ходом волн в вертикальном направлении, срезами по 5 мм и расстоянием, между точками инсонации примерно 3-5 мм. В процессе УЗ-абляции использовали единичные соникации с фокусом «каплевидной» формы. Так как единичный очаг поражения фокусированным ультразвуком ограничивался 15 мм в длину и 3-5 мм в поперечнике, начинали воздействие с наиболее удалённой части данного среза, смещая зону фокуса и располагая участки абляции один за другим с интервалом в 5

мм. Каждый последующий ряд располагали друг под другом – это «линейный тип» или каждый последующий ряд точек инсонаций - в шахматном порядке с частичным перекрытием вышерасположенного ряда – «шахматный тип», до тех пор пока на мониторе не будет покрыт весь срез опухоли (либо «линейный тип», либо «шахматный тип») (рис. 2.17).

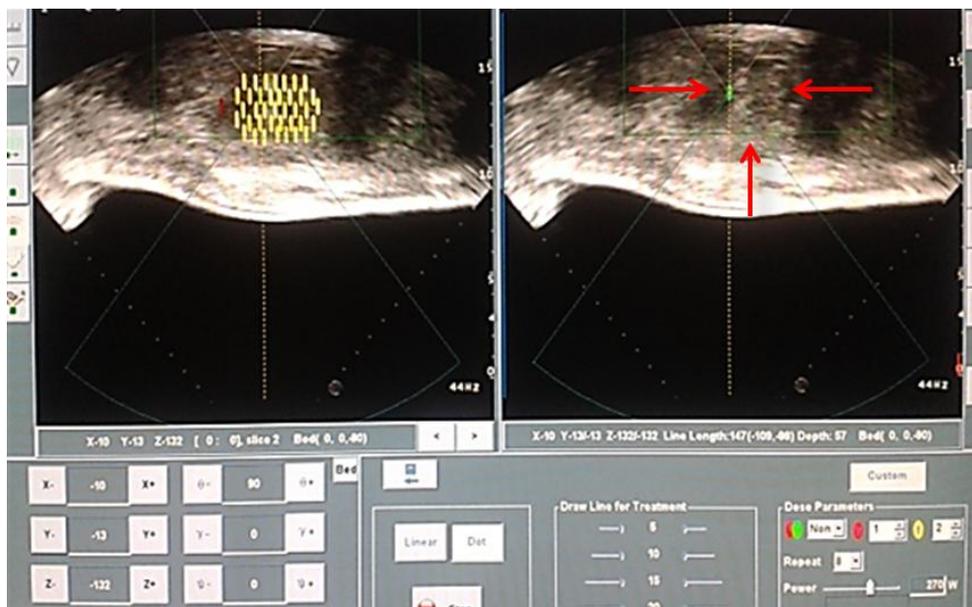


Рис. 2.17. Интраоперационная сканограмма. Срез опухоли (указан стрелками) полностью перекрыт точками инсонации (левый фрагмент рисунка).

Затем приступали к следующему срезу, до тех пор, пока весь объем опухоли не будет пролечен. Во всех наблюдениях, зона охвата перекрывала края опухоли не менее, чем на 1 см. Акустическая мощность, зависела от локализации и размеров опухоли, выраженности подкожно-жировой клетчатки и в среднем составляла 270-380 Вт. Общее время инсонации, так же, как и общее количество энергии, во многом зависели, от применяемой акустической мощности и наличия интраоперационных серошкальных изменений. В ряде случаев, при проведении лечебного воздействия, удавалось достичь эффекта акустической кавитации (рис. 2.18), что косвенно подтверждало создание в области фокуса высокой температуры не менее 2000 С.

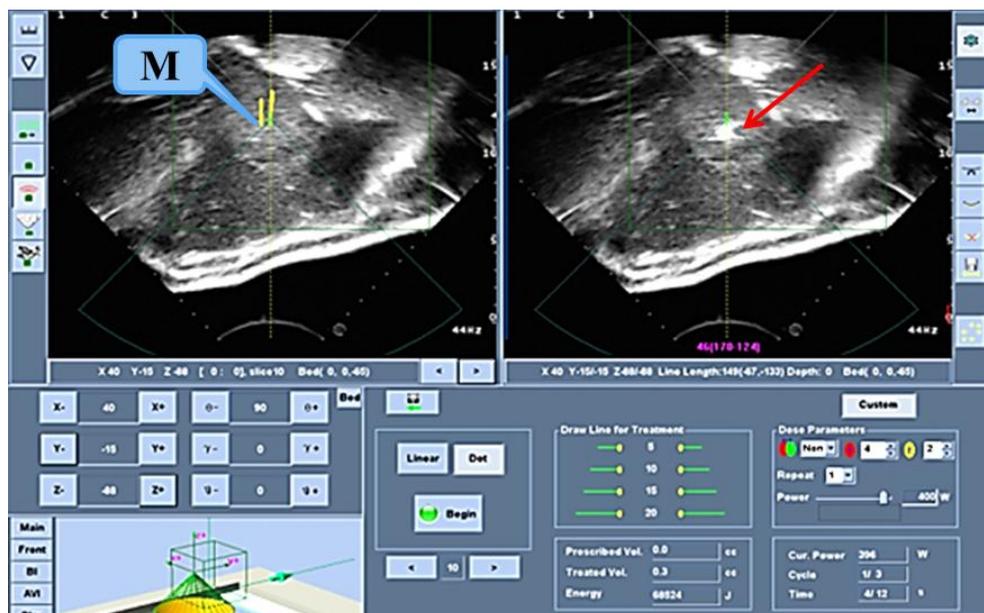


Рис. 2.18. Интраоперационная сканограмма. Эффект акустической кавитации (указано стрелкой) в опухолевой ткани (М - метастаз).

Контроль, за всеми изменениями, происходящими в опухолевом узле, во время воздействия ультразвуковых волн, осуществляли в реальном времени на мониторах ультразвукового сканера и мониторе лечебного блока.

Между обработкой отдельных срезов опухолевой ткани, проводили охлаждение кожных покровов (10-20 мин) для уменьшения отека подкожно – жировой клетчатки, что позволяло улучшить качество интраоперационной ультразвуковой картины. После завершения ультразвуковой абляции проводили охлаждение кожи пациента в течение 15-30 мин, освобождали пациента от фиксирующих приспособлений, снимали его с операционного стола и переводили в палату пробуждения отделения реанимации.

## 2.5 Методы обследования в раннем послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде на 1-3-и сутки (а при наличии показаний и чаще) проводили УЗ мониторинг состояния опухолевых

образований, подвергшихся деструкции и всей брюшной полости. С помощью 10-бальной визуально - аналоговой шкалы производили определение степени выраженности болевого синдрома. Выраженность болевых ощущений  $< 3$  баллов классифицировали как незначительный болевой синдром, от 3 до 6 – средний, свыше 6 – выраженный.

Через 2 недели после выполнения ультразвуковой абляции повторно исследовали уровень опухолевых маркеров СА 19-9, СЕА. Динамическое наблюдение после выписки из стационара включало проведение УЗИ, КТ органов брюшной полости, контрольной биопсии, исследование опухолевых маркеров АФП, СА 19-9 и РЕА в соответствии с разработанным нами временным алгоритмом. При возникновении соответствующих показаний любое исследование могло быть выполнено внепланово.

## **2.6 Методы статистической обработки материала.**

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\delta$ ), 25-ым и 75-ым процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). За достоверные принимались различия на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

Медиана – это значение, делящее распределение пополам, так что справа и слева от него находится равное число значений. 25-я百分иль или нижняя квартиль – это такое значение, ниже которого попадают 25% значений переменной. Аналогично, 75-й百分илью или верхняя квартиль – это такое значение, ниже которого попадают 75% значений переменной. Величина  $p$  – вероятность того, что полученный результат абсолютно случаен. Величина  $p$  может изменяться до 1 (результат точно случаен) до 0 (результат точно не случаен). Величина  $p$  меньшая или равная заданному

уровню (например 0,05) свидетельствует о статистической значимости результата. В диапазон  $M+\delta$  укладывается 68% значений нормального распределения.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Информацию, содержащуюся в протоколах вводилась в компьютер вручную, после чего проводили программную и визуальную проверку данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества анализа, были исправлены.

## Глава 3

### Непосредственные результаты применения неинвазивной дистанционной фокусированной ультразвуковой абляции вторичных опухолей печени.

#### 3.1 Изменение структуры опухолевых образований печени, по данным интраоперационного ультразвукового контроля, во время выполнения ультразвуковой абляции.

Для изучения и подробного описания изменений УЗ-признаков, происходящих в опухолевых очагах в ходе операции, все вторичные образования были разделены на 3 вида по основному ультразвуковому признаку – эхогенности (табл. 3.1.). Наиболее часто (63% наблюдений) в нашем исследовании встречались гипоэхогенные опухоли - опухоли первого вида. По ультразвуковой картине - это округлые гипоэхогенные образования, с ровными контурами, достаточно четкими границами, с изо- или анэхогенным ободком, без наличия акустической тени, имеющие различной степени выраженности интра- и перинодулярный кровоток (рис.3.1).

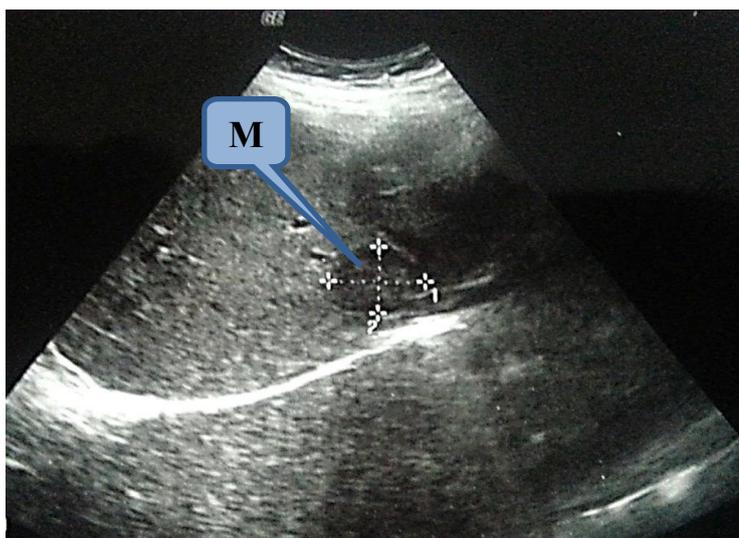


Рис. 3.1. Ультразвуковая сканограмма гипоэхогенного метастаза (М)  
(первый вид).

**Распределение ультразвуковых признаков в зависимости от вида вторичных опухолей.**

УЗ-признаки	УЗ-вид опухоли		
	первый	второй	третий
Эхогенность	гипоэхогенные	гиперэхогенные	изоэхогенные
Эхоструктура	однородная	однородная/ неоднородная	однородная
Контур	ровные	ровные/неровные	ровные
Границы	четкие	четкие	нечеткие
Наличие ободка	+	-	-
Кровоток: интранодулярный	-	+	+
перинодулярный	+	+	+
Акустические эффекты	-	+	-
Акустическая тень	-	+	-

«+» - наличие признака; «-» - отсутствие признака

Изменения ультразвуковой картины в ходе операции ультразвуковой абляции происходили поэтапно. На начальном этапе – этапе прогревания опухоли, при акустической мощности (АМ) 180-220 Вт и времени инсонации (ВИ) 500-1000 сек., практически во всех наблюдениях, отсутствовали изменения характерных ультразвуковых признаков. Только в ходе проведения основного этапа деструкции этих опухолей УЗ-признаки изменялись по двум возможным вариантам.

Первый вариант (68% наблюдений) характеризовался тем, что на основном этапе абляции очагов - при доведении цикла инсонаций до 16-24 соникаций в каждую точку, увеличения акустической мощности до 280-320 Вт и времени инсонации до 1500-2000 сек. - первоначально, в тканях возникали видимые изменения только в проекции зон фокуса, в виде появления точечных и линейных структур с эхогенностью большей, чем эхогенность опухоли, что приводило к постепенному повышению общей эхоплотности метастаза в одном из срезов и появлению неоднородности его структуры, при этом, сохранялись контуры и четкость границ опухолевого очага (рис.3.2).

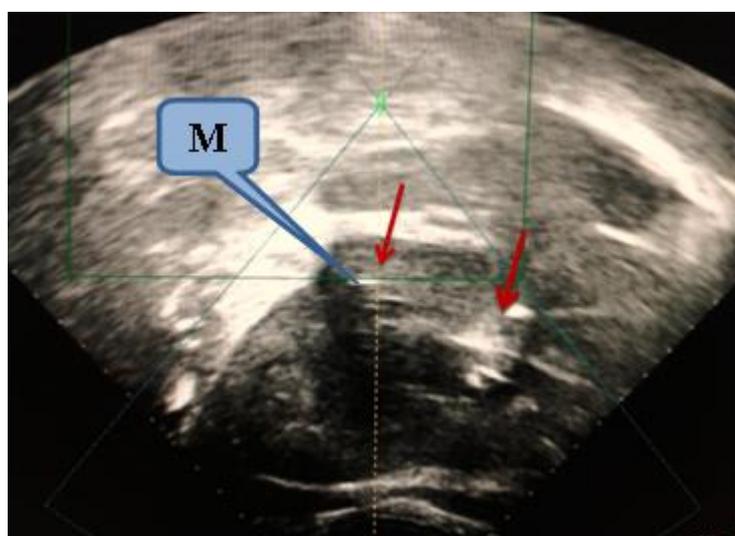


Рис. 3.2. Интраоперационная сканограмма. Появление неоднородности структуры метастаза (М) за счет точечных и линейных структур повышенной эхогенности (указано стрелками).

Помимо этого, при дальнейшем воздействии на появившееся точечные и линейные гиперэхогенные структуры (форма структуры связана с воздействием УЗ-волн на внутриопухолевые мелкие сосуды), в 32% наблюдений возникал эффект «бурления» жидкой среды в сосудистых структурах - передвижение микропузырьков газа, и быстрое появление интенсивного гиперэхогенного участка - зоны кавитации - неправильной

формы, возникающей непосредственно в паренхиматозном компоненте опухоли (рис.3.3).

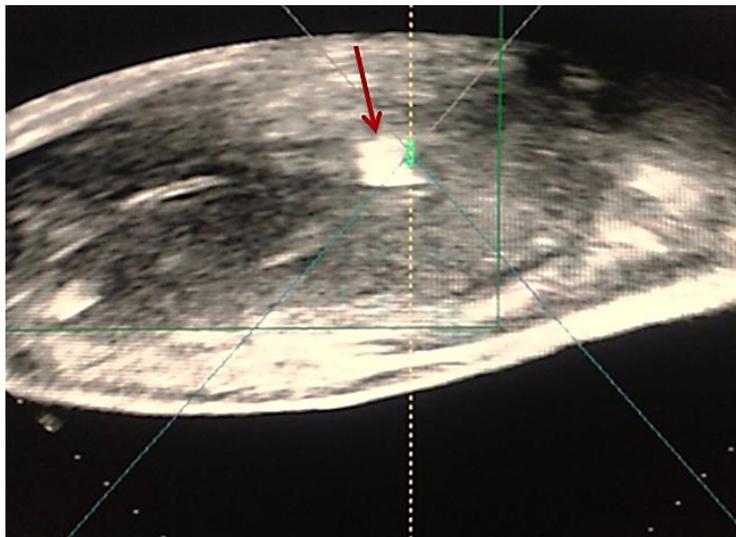


Рис. 3.3. Интраоперационная сканограмма. Появление в точке фокуса интенсивного гиперэхогенного участка неправильной формы - зоны кавитации (указано стрелкой).

Увеличение числа зон кавитации, их слияние, распространение явления кавитации на близлежащие срезы приводило к повышению УЗ - плотности всего объема опухоли и позволяло уменьшить общее время инсонации и общее количество энергии, затрачиваемое на деструкцию опухолевого узла (рис.3.4).

Учитывая возможность появления таких изменений, УЗ-абляцию всех видов метастатических образований печени, начинали выполнять с более отдаленной от линзы части опухолевого узла (рис.3.5). Поскольку, в начале деструкции ближней его части, появлялась акустическая тень, затрудняющая дифференцировку контуров, границ опухоли и возникающих серошкальных изменений, не позволяя воздействовать на участок метастаза, лежащий за зоной кавитации (рис.3.6).

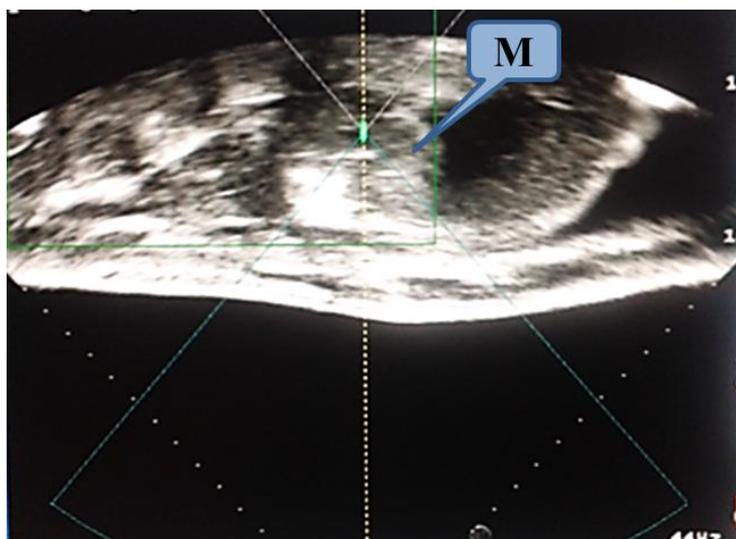


Рис. 3.4. Интраоперационная сканограмма. Слияние зон кавитации, повышение плотности всего объема метастаза печени (М).

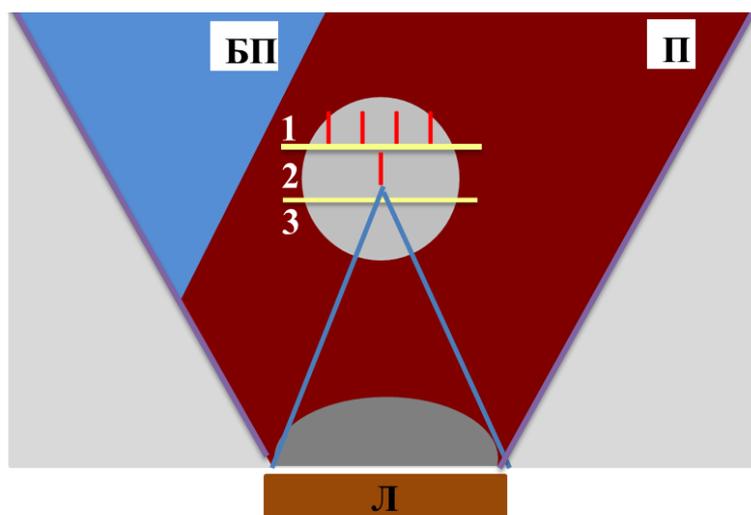


Рис. 3.5. Схема среза интраоперационной сканограммы. Условные обозначения: П - печень, БП - брюшная полость, Л - линза, 1,2,3 - очередность выполнения деструкции частей опухоли по ходу операции.

В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) в зоне кавитации определялись явные цветовые помехи. При спектральном доплерографическом исследовании кровотоков внутри зоны кавитации

(деструкции) не определялся. В окружающих тканях сосудистый рисунок был сохранен и несколько усилен (рис.3.7).

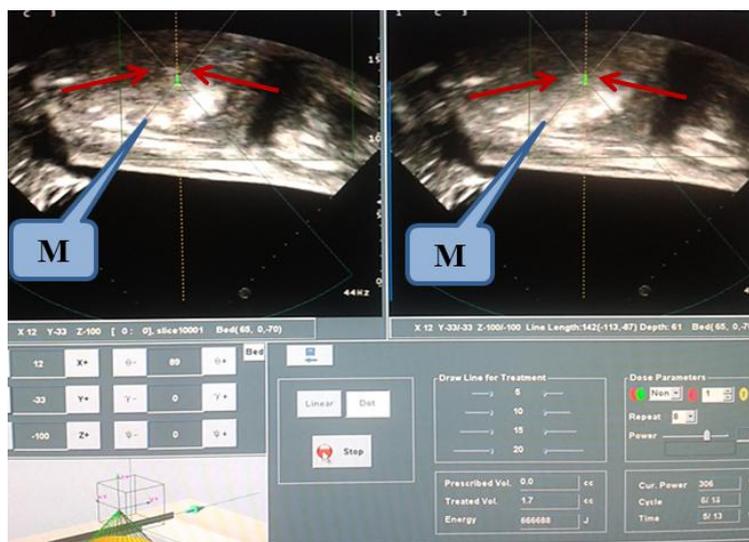


Рис. 3.6. Интраоперационная сканограмма. Зона кавитации с выраженной акустической тенью (обозначено стрелкой), затрудняющая дифференцировку отдаленных отделов метастаза (М).

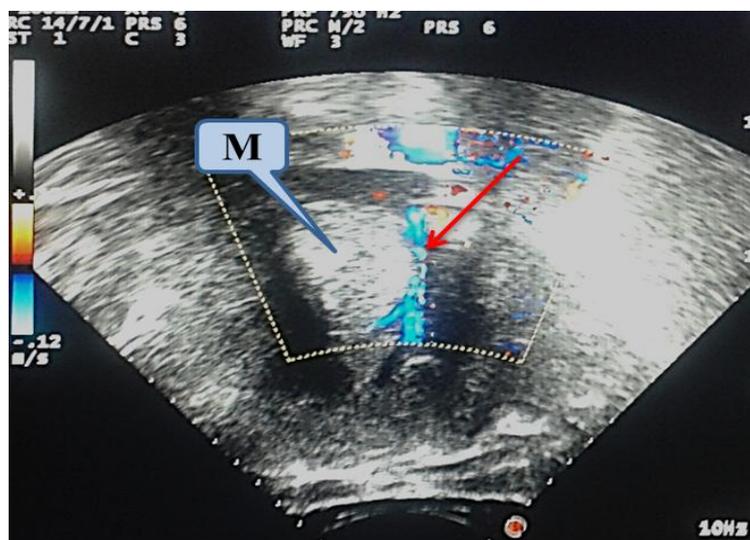


Рис. 3.7. Интраоперационная ультразвуковая сканограмма. Усиление перинодулярного кровотока (указано стрелкой) метастаза.

Изменения ультразвуковой картины в перинодулярной зоне, прежде всего, характеризовались исчезновением анэхогенного ободка вокруг метастаза, при этом, по времени это совпадало с появлением зон кавитации в паренхиматозном компоненте опухоли, а в последующем, возникновением циркулярных гипоэхогенных участков в окружающей паренхиме печени, как результата развития перифокального отека. При подкапсульном расположении метастаза, кроме исчезновения анэхогенного ободка, отмечалось образование участка утолщенной капсулы печени в виде повышенной эхогенности и в редких случаях, возникала отечность жировой клетчатки прилежащей к этой зоне (рис.3.8).

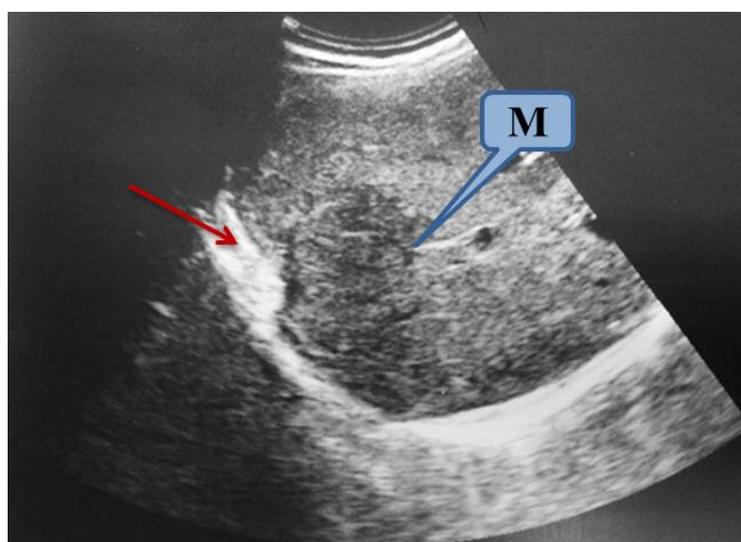


Рис. 3.8. Ультразвуковая сканограмма (1-е сутки после операции). Утолщение капсулы печени (указано стрелкой) в зоне прохождения ультразвуковых волн в ходе абляции к метастазу (M).

Второй вариант изменения УЗ-признаков деструкции метастазов первого вида (32% наблюдений), когда в результате длительного воздействия с акустической мощностью 300-360 Вт и временем инсонации более 2500 сек., характеризовался снижением плотности очагов, появлением

сглаженности контуров и границ, в результате чего увеличивался объем образования за счет слияния гипоэхогенной опухоли и зоны перифокального отека. При дальнейшей деструкции отсутствовали какие-либо изменения УЗ-признаков вторичных образований в ходе абляции (рис.3.9).

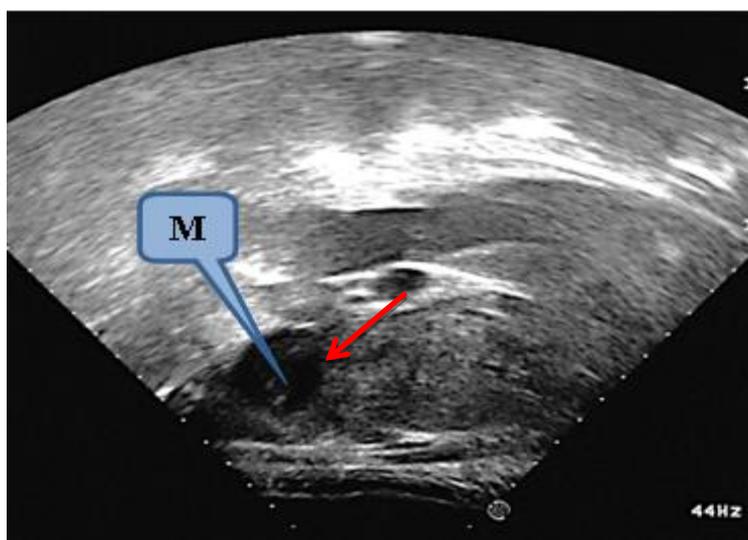


Рис. 3.9. Интраоперационная сканограмма. Слияние гипоэхогенного метастаза (М) и зоны перифокального отека (указано стрелкой).

Менее часто (28% наблюдений) встречались гиперэхогенные опухоли - опухоли второго вида. По ультразвуковой картине это округлые гиперэхогенные образования, с ровными контурами, четкими границами, с отсутствием перинодулярного ободка и акустической тени, имеющие различной степени выраженности интра- и перинодулярный кровоток (рис.3.10).

На этапе прогревания, а также в начале основного этапа деструкции, в отличие от опухолей первого вида, не происходили какие-либо видимые изменения плотности, контуров и границ очагов. Только при акустической мощности 320-380 Вт и времени инсонации более 3000 сек, так же, как и у предыдущего вида метастазов были установлены два возможных варианта изменений в ходе абляции: первый (88% наблюдений) - постепенное

снижение эхогенности опухолевого образования, появление неоднородности его структуры за счет гипоэхогенных зон различного размера и формы, при этом, контуры и границы очага оставались прежними (рис.3.11).

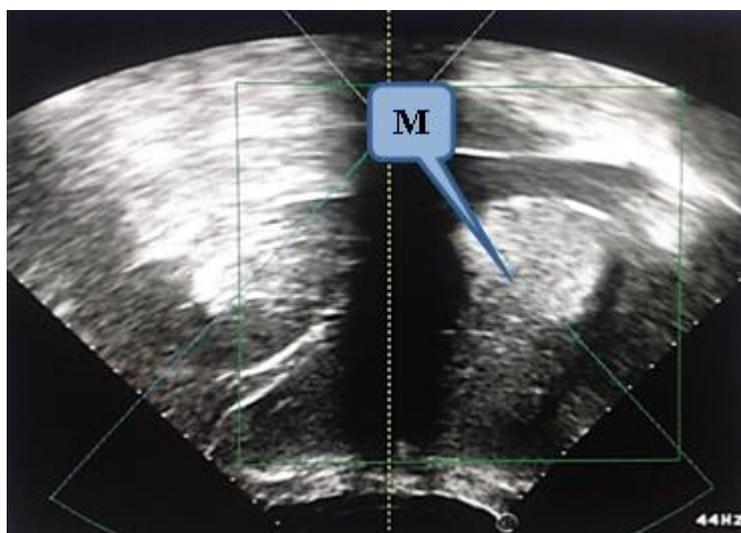


Рис. 3.10. Интраоперационная сканограмма гиперэхогенного метастаза (M) (второй вид).

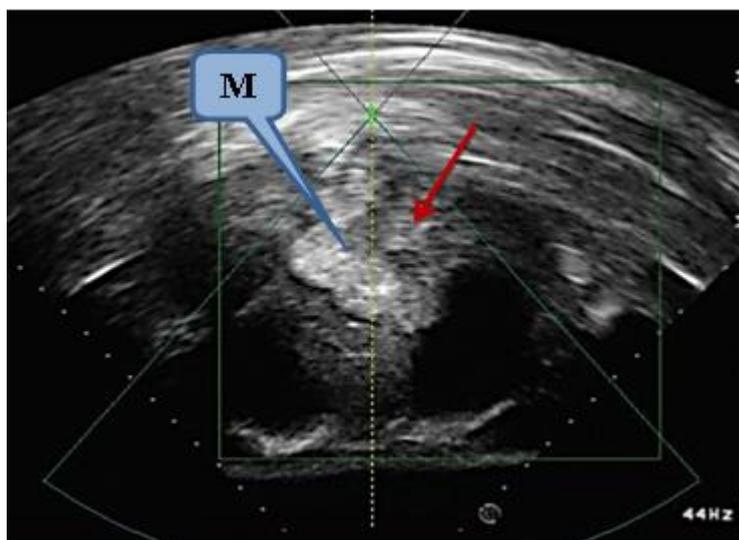


Рис. 3.11. Интраоперационная сканограмма. Появление гипоэхогенных зон (указано стрелкой) во время деструкции метастаза (M) второго вида.

Второй вариант (12% наблюдений) – характеризовался появлением в ходе абляции ярких гиперэхогенных участков линейной формы, а, в некоторых случаях, отдельных зон неправильной формы, не сливающихся друг с другом (рис.3.12). В окружающей паренхиме печени отмечалось снижение её эхогенности из-за развития перифокального отека, что еще больше подчеркивало контуры образования. При ЦДК отмечалось уменьшение количества визуализируемых в опухоли сосудов.

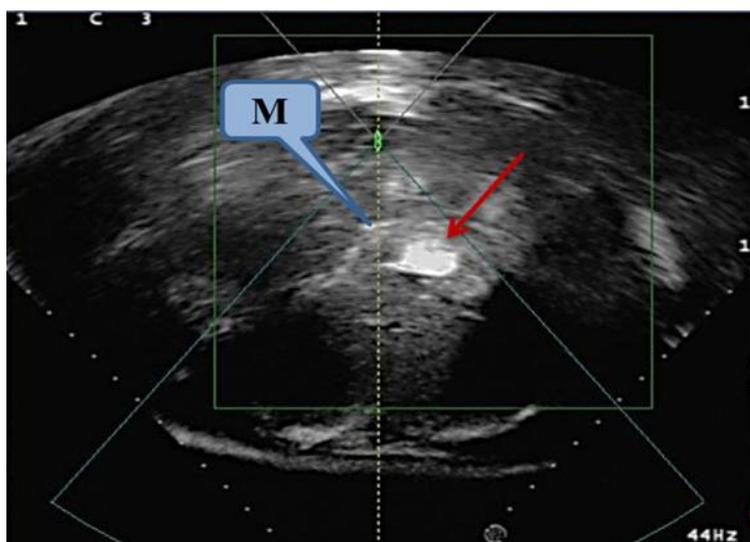


Рис. 3.12. Интраоперационная сканограмма. Появление зоны кавитации (указано стрелкой) при деструкции метастаза (М) второго вида.

Реже (9% наблюдений), встречали изоэхогенные опухоли - опухоли третьего вида. По ультразвуковой картине это округлые изоэхогенные образования, с ровными контурами, нечеткими границами, с невыраженным перинодулярным ободком, без наличия акустической тени, имеющие различной степени выраженности интра- и перинодулярный кровоток, который примерно соответствует кровотоку в окружающей паренхиме печени (рис 3.13.А).

На этапе прогревания, также как и другие виды опухолей, видимых изменений плотности, контуров и границ очагов не происходило. На

основном этапе деструкции, в результате длительного воздействия с акустической мощностью 300-360 Вт и временем инсонации более 2500 сек. изменения характеризовались лишь повышением эхогенности всей опухоли без появления зон кавитаций и отсутствием зоны перифокального отека, с сохранением контуров и нечетких границ метастаза (рис.3.13 Б).

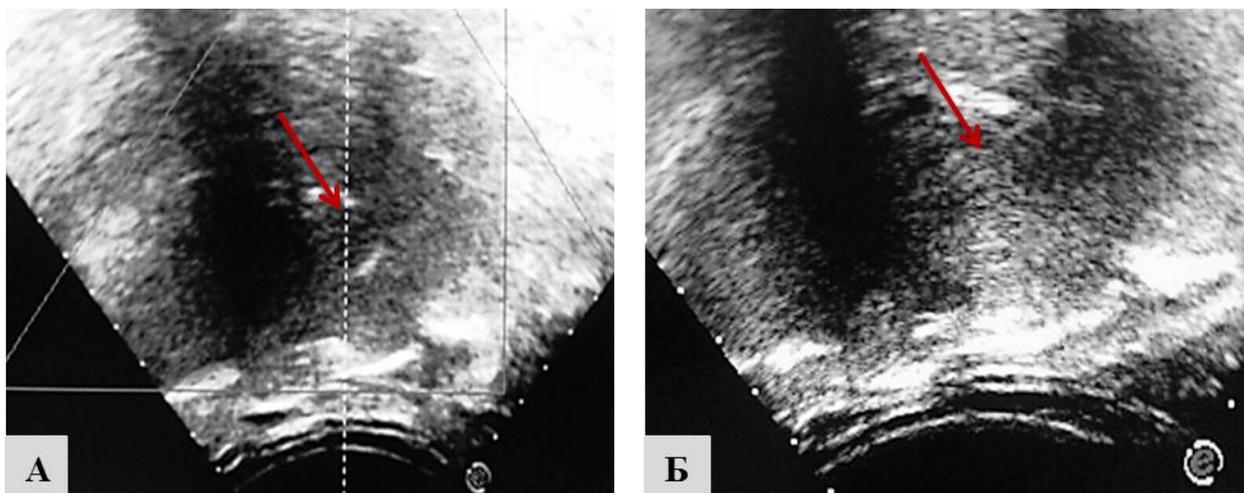


Рис. 3.13. Интраоперационные сканограммы. А - начальный этап ультразвуковой абляции изоэхогенного метастаза печени третьего вида (указано стрелкой); Б – завершающий этап операции, повышение эхоплотности всего метастаза (указано стрелкой).

Интраоперационные изменения ультразвуковых признаков на основном этапе ультразвуковой абляции в зависимости от УЗ-вида метастазов представлены в таблице 3.2.

### **3.1.1 Типы серошкальных изменений структуры опухоли в зависимости от времени их появления и технических параметров воздействия.**

В зависимости от применяемых технических параметров и времени появления изменений вышеописанных УЗ-признаков, были выделены три

временных типа появления серошкальных изменений, данные представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.2

**Распределение интраоперационных ультразвуковых признаков на основном этапе операции в зависимости от УЗ-вида вторичной опухоли (метастаза).**

УЗ-признаки	УЗ-вид опухоли		
	первый	второй	третий
Эхогенность	++	++	+
Эхоструктура	+	++	+
Контур	+	-	+
Границы	+	+	-
Наличие ободка	++	+	-
Кровоток интранодулярный	-	++	-
перинодулярный	+	+	+
Акустические эффекты	+	++	+
Акустическая тень	+	++	-

Средние технические параметры основного этапа: АМ 360 Вт, ВИ 3000 сек.

«+» - изменение признака; «++» - выраженное изменение признака;

«-» - отсутствие изменений признака

Первый тип - быстро появляющиеся серошкальные изменения (27% наблюдений) - характеризовался появлением четких визуальных изменений, подтверждающими процесс деструкции, при наименьшей

продолжительности времени инсонации (в течение 360-720 сек.) и минимальной акустической мощности (280-300 Вт). При этом, происходили изменения плотности опухоли в сторону её повышения, вплоть до появления зон кавитации, что являлось надежным признаком возникновения некроза опухолевой ткани в ходе УЗ-абляции. В среднем для получения подобных изменений затрачено 540 сек. общего времени инсонации (секунд), 157 КДж общего количества энергии (КДж).

Таблица 3.3

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

Технические параметры	Тип изменений		
	быстро появляющиеся изменения ( $M \pm \delta$ )	медленно появляющиеся изменения ( $M \pm \delta$ )	отсутствие изменений ( $M \pm \delta$ )
Время инсонации до появления первых видимых изменений (секунд)	$540 \pm 180$	$1800 \pm 400$	$\geq 2200$
Общее время инсонации (секунд)	$2000 \pm 358$	$4000 \pm 540$	$> 4000$
Акустическая мощность (Вт)	$290 \pm 10$	$360 \pm 20$	$360 \pm 20$
Общее количество энергии (КДж)	$157 \pm 52$	$648 \pm 73$	$792 \pm 96$

Второй тип - медленно появляющиеся серошкальные изменения (57% наблюдений) - характеризовался постепенным появлением

интраоперационных изменений УЗ-признаков в очагах деструкции при общем времени инсонации не менее 1440-2200 сек и акустической мощности 340-380 Вт. При этом, происходило постепенное повышение эхогенности очага, появление сглаженности контуров, нечеткости границ, отмечалось отсутствие акустической тени и расширения гипоехогенного ободка за счет периферического отека, с постепенным снижением степени васкуляризации очага. В среднем для обеспечения локальной деструкции затрачено 1800 сек. общего времени инсонации, 648 КДж общего количества энергии. Следует отметить, что при втором типе серошкальных изменений, могли появиться УЗ-признаки, описанные при первом типе – зоны кавитации, но только после длительного времени инсонации, более 2000 сек.

Третий тип - отсутствие серошкальных изменений - встречался достаточно редко (8% наблюдений), характеризовался отсутствием изменений эхогенности очагов, их контуров и границ. Определить оптимальное время инсонации и акустическую мощность на данный вид образований, было практически не возможно, что заставило нас применять усредненные параметры общего времени инсонации и общего количества энергии, как при втором типе серошкальных изменений, исходя из приобретенного опыта. Так как при данном типе серошкальных изменений среднее время инсонации и общее количество энергии, затраченное на УЗ-абляцию опухолевого образования определенного размера, позволяло достичь адекватной локальной деструкции опухоли, даже при медленно появляющихся ультразвуковых изменениях, что было подтверждено данными морфологических исследований (см. раздел «Данные инструментальных методов исследования и морфологические изменения в раннем послеоперационном периоде»).

Учитывая различные размеры очагов деструкции, для дифференцированного подхода и выработки адекватного алгоритма подбора технических параметров выполнения ультразвуковой абляции, а также

разработки способа расчета оптимальной зоны деструкции в зависимости от размеров очагов, все метастазы были разделены на три группы: первая - опухоли диаметром от 1 до 3 см (включительно), вторая - от 3 до 5 см (включительно), третья - более 5 см.

Таблица 3.4

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

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

\*  $p_{1-3} = 0,009$ . \*\*  $p_{1-2} = 0,001$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,001$

При выполнении УЗ-абляции очагов 1-3 см в среднем затрачено 1809 сек. общего времени инсонации, 535 КДж общего количества энергии, при средней акустической мощности 296 Вт, общее время операции составило 324 мин. Кроме того, при воздействии на метастазы этого размера, во время операции проблем с возникновением отека подкожно-жировой клетчатки, кожи и соответственно ухудшением интраоперационного УЗ-контроля не возникало.

При выполнении УЗ-абляции очагов 3-5 см в среднем затрачено 3132 сек. общего времени инсонации, 955 КДж общего количества энергии, при средней акустической мощности 305 Вт, общее время операции составило 360 мин. Кроме того, при воздействии на метастазы этого размера, во время операции в 87% наблюдений возникал отек подкожно-жировой клетчатки, кожи, что соответственно ухудшало интраоперационный УЗ-контроль.

При выполнении УЗ-абляции очагов более 5 см в среднем затрачено 5084 сек. общего времени инсонации, 1627 КДж общего количества энергии, при средней акустической мощности 320 Вт, общее время операции составило 444 мин. Кроме того, при воздействии на метастазы этого размера, во время операции во всех случаях возникал отек подкожно-жировой клетчатки, кожи, что не позволяло дифференцировать границы метастаза и адекватно его обработать.

### **3.1.2 Определение оптимального общего времени операции.**

Исходя из полученных данных, было установлено, что одним из основных факторов, влияющим на качество интраоперационного УЗ-контроля, динамику интраоперационных биохимических показателей, определяющих послеоперационное состояние пациентов, является общее время операции. Проследив интраоперационную динамику биохимических показателей (рис.3.14), отметили, что основные их изменения происходят при среднем общем времени операции  $480 \pm 25$  мин.

При этом, общее время операции состоит из времени, затрачиваемого на подготовительный этап (укладка пациента, введение в наркоз, создание искусственного гидроторакса, предоперационная разметка), времени основного лечебного и завершающего (экстубация, охлаждение кожных покровов, снятие больного с операционного стола) этапов (Рис.3.15).

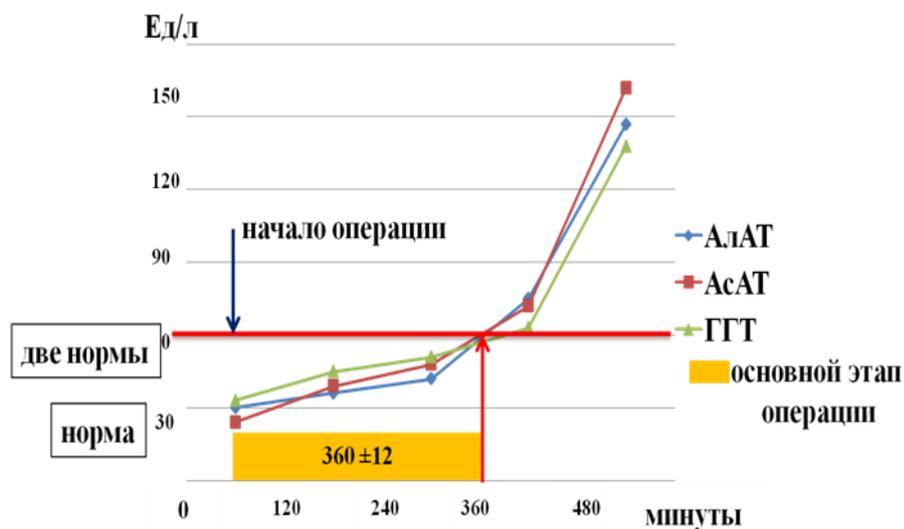


Рис. 3.14. График изменений биохимических показателей крови во время операции УЗ-абляции.



Рис. 3.15. Общая продолжительность операции, этапы операции: ■ - подготовительный этап; ■ - основной лечебный этап; ■ - завершающий этап.

При этом, среднее время, затрачиваемое на подготовительный и завершающий этапы, составляет  $120 \pm 12$  мин. Таким образом, оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления изменений биохимических показателей, составляет  $360 \pm 12$  мин. За это время, возможно выполнить УЗ-абляцию опухолевой ткани средним объемом  $120 \pm 3 \text{ см}^3$ , что

позволяет при необходимости рассчитать число необходимых этапов операции при множественном поражении печени, а также оптимальную последовательность их деструкции.

Таким образом, впервые установлено, что все три вида метастатических очагов печени (гипоэхогенные, гиперэхогенные, изоэхогенные) по УЗ-признакам претерпевают различные изменения ультразвуковой картины в процессе локальной деструкции. Наиболее четкими визуальными изменениями, подтверждающими процесс деструкции, оказались два типа УЗ-признаков - быстро или медленно появляющиеся во время операции серошкальные изменения. Достижение явления акустической кавитации являлось достоверным признаком возникновения некроза опухолевой ткани. Таким образом, в результате проведенного анализа впервые установлено, что оптимальными для выполнения локальной ультразвуковой деструкции являлись вторичные образования первых двух групп (диаметром от 1 до 3 см и от 3 до 5 см), что подтверждалось разработанными техническими параметрами, их сопоставлением с интраоперационными изменениями УЗ-признаков процесса деструкции и проведением сравнительного анализа этих параметров в группах в зависимости от размера опухоли ( $p < 0,05$ ). Размер вторичных образований печени до 3 см является наиболее выгодным, для выполнения локальной ультразвуковой деструкции, поскольку процесс разрушения опухолевой ткани происходит при наименьшем общем времени инсонации и общем количестве энергии, что соответственно уменьшает общее время операции и время нахождения пациента в наркозе. Оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления изменений биохимических показателей, составляет  $360 \pm 12$  мин. За это время, возможно выполнение ультразвуковой абляции метастаза средним объемом  $120 \pm 3$  см<sup>3</sup>.

### **3.2 Факторы, затрудняющие УЗ-абляцию, и возможные способы их устранения. Интраоперационная маркировка метастазов печени.**

Установлено, что факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, могут быть разделены на четыре основные группы: 1 - зависящие от локализации вторичных опухолей; 2 – обусловленные термическим воздействием ультразвуковых волн; 3 – связанные с исходной эхоструктурой опухоли; 4 – обусловленные развитием осложнений основного заболевания.

#### **3.2.1 Факторы, зависящие от локализации вторичных опухолей в печени.**

Они выявлены в 71% наблюдений при подкапсульном (прилежащие к петле кишки, ребру), поддиафрагмальном и паравезикальном расположении опухолей. Во всех вышеперечисленных случаях расположения метастазов, невозможно было обеспечить полноту охвата опухолевого узла по всей его площади, из-за риска разрушения капсулы и развития возможных осложнений – кровотечения, повреждение стенки кишки, повреждения стенки желчного пузыря, легкого. Для предотвращения этих осложнений, во всех случаях, приходилось отступать от капсулы печени и желчного пузыря не менее 1 см. При поддиафрагмально расположенных метастазах, во всех наблюдениях, использовали наложение искусственного гидроторакса. При работе с подкапсульными метастазами к которым прилежала петля кишки, использовали латексные шарики с дегазированной водой для создания давления на переднюю или боковую стенку живота, что, в ряде случаев, позволяло отвести от «зоны интереса», прилежащие петли тонкой или толстой кишки, а также обеспечить неподвижность левой или правой доли печени независимо от фазы дыхания, для выведения метастаза из ультразвуковой «тени» ребра.

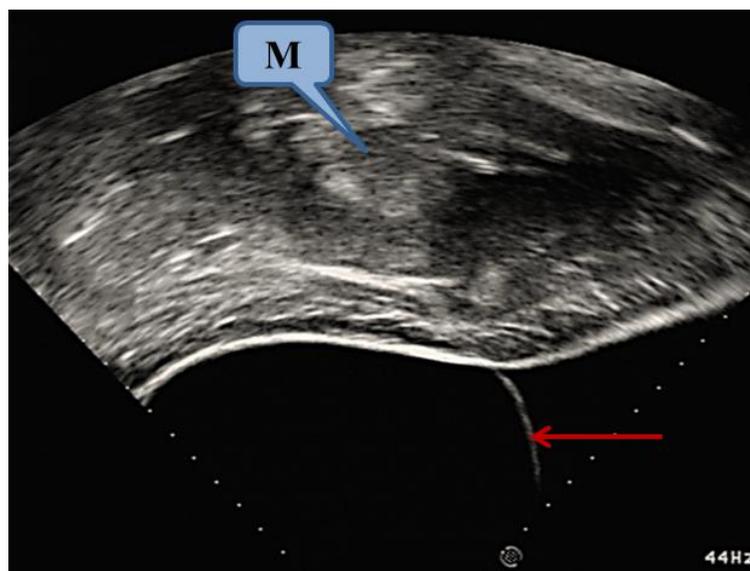


Рис. 3.16. Интраоперационная сканограмма. Использование латексного шарика (указано стрелкой) для отведения прилежащей петли кишки от «зоны интереса».

### 3.2.2 Факторы, обусловленные термическим воздействием УЗ-волн.

Они выявлены в 84% наблюдений – это отек подкожной клетчатки, утолщение капсулы печени, перифокальный отек паренхимы с подкапсульным скоплением жидкости (рис.3.17). Учитывая, возможность появления этих факторов, затрудняющих УЗ дифференцировку опухоли, в начальном периоде лечебного этапа, проводили разметку единичными соникациями границ образования и зоны перинодулярной ткани, соответственно разработанному способу расчета оптимальной зоны деструкции (см. раздел «Данные инструментальных методов исследования и морфологические изменения в раннем послеоперационном периоде»). Это позволяло сохранить ориентиры границ зоны «интереса», в течение всего основного этапа операции, вне зависимости от степени выраженности отека подкожно-жировой клетчатки. При этом степень отека подкожно-жировой клетчатки можно было несколько уменьшить за счет введения коротких интраоперационных периодов охлаждения дегазированной водой.

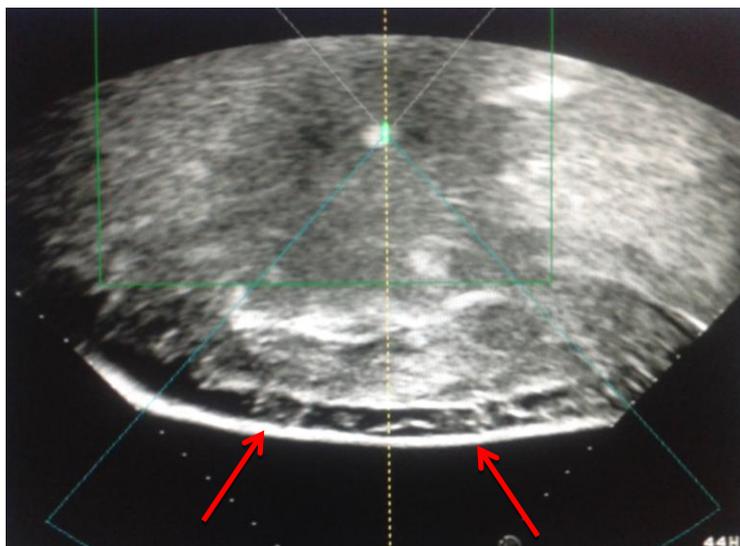


Рис.3.17. Интраоперационная сканограмма. Отек подкожно-жировой клетчатки (указано стрелками).

### 3.2.3 Факторы, связанные с исходной эхоструктурой опухоли.

Они вывлены в 9% наблюдений. При изоэхогенных вторичных образованиях печени применяли предварительную их маркировку спиртом. Под контролем УЗИ выполняли чрескожную, чреспеченочную пункцию метастатического очага, доводя кончик иглы до дальнего края опухоли, после чего вводили склерозант (95% этиловый спирт) в количестве соответствующему объему очага, одновременно выполняя тракцию иглы «на себя», доводя кончик иглы до ближнего края опухоли (Рис.3.18). Это помогало улучшить УЗ дифференцировку данных образований, за счет повышения их эхогенности и точного определения контуров и границ опухоли, а также позволило сократить время операции, общее количество энергии и быстро добиться эффекта акустической кавитации.

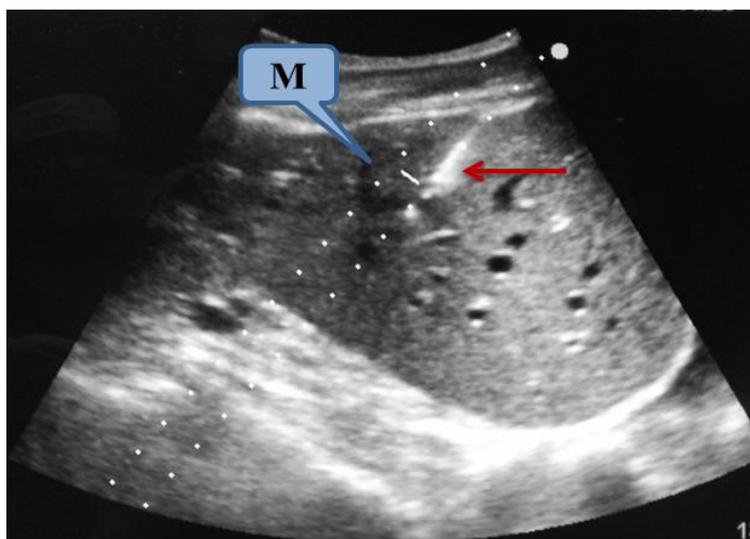


Рис. 3.18. Интраоперационная сканограмма. Чрескожная чреспеченочная пункция (игла указана стрелкой) и маркировка спиртом метастатического очага (М).

### **3.2.4 Факторы, обусловленные развитием осложнений основного заболевания.**

Они выявлены в 6,4% наблюдений – это желчная гипертензия, механическая желтуха, холангит. При расположении опухолевых образований в воротах печени и наличии признаков механической желтухи, первым этапом выполняли чрескожные или эндоскопические миниинвазивные вмешательства (желчеотведение, стентирование), что в дальнейшем при выполнении УЗ-абляции, помогало предотвратить повреждение стенки долевых, внепеченочных желчных протоков, и усугубить проявления механической желтухи при развитии перифокального отека в результате операции (рис 3.19.). При этом следует отметить, что наличие механической желтухи, несколько удлиняло время предоперационной подготовки пациентов но, по сути, являлось относительным фактором препятствующим выполнению ультразвуковой абляции.

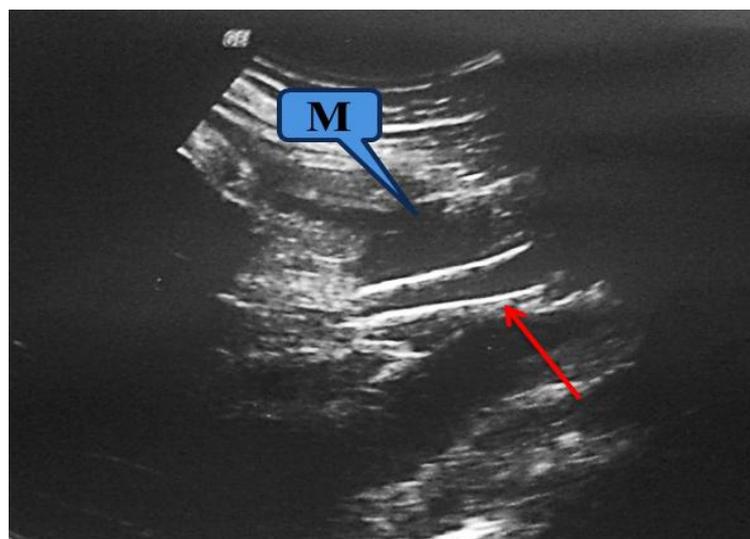


Рис. 3.19. Ультразвуковая сканограмма. Метастаз в воротах печени (М), стент в общем желчном протоке (указано стрелкой).

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

Таким образом, для устранения факторов препятствующих выполнению УЗ-абляции и улучшения интраоперационной ультразвуковой картины при гипо- и изоэхогенных метастазах был разработан и внедрен комплекс мероприятий, позволяющий повысить эффективность абляции

опухолей при наличии затрудняющих факторов и снизить риск вероятных осложнений.

### **3.3 Ультразвуковые критерии определения технической успешности УЗ-абляции.**

Непременным условием эффективности высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) является обеспечение технической успешности операции, т.е. надежной контролируемой деструкции опухоли в пределах оптимальных границ абляции (соответственно разработанному способу расчета оптимальной зоны деструкции), что связано с известным патоморфологическим механизмом ангиогенеза опухоли. Однако, выполнение этого условия возможно далеко не всегда. Проблема заключается не только в технических сложностях выполнения полной абляции, возникающих в ряде случаев, (подкапсульное, паправезикальное, в воротах печени локализация метастазов), но и в возможности адекватной оценки её качества. В отличие от открытой резекционной хирургии печени, где основным критерием определения «чистоты» края резекции являются данные морфологического исследования, при применении ультразвуковой абляции возможность такого интраоперационного контроля отсутствует (неинвазивная дистанционная технология). В силу сложившихся обстоятельств, особую важность приобретает адекватное понимание морфологической трансформации в тканях, регистрируемых при помощи современных методов визуализации, то есть адекватность ультразвуковой оценки происходящих морфологических изменений в ходе операции.

Согласно нашему опыту, к основным ультразвуковым критериям технической успешности локальной деструкции следует относить:

1. Наличие быстро или медленно появляющихся серошкальных изменений и зон кавитации, заполняющих весь объем опухолевого образования.

2. Увеличение размеров очага деструкции по сравнению с исходными за счет оптимальной полноты охвата опухолевой зоны, состоящей непосредственно из опухоли и дополнительно захватываемой перинодулярной ткани. Объем вовлечения последней рассчитывался соответственно разработанному способу расчета оптимальной зоны деструкции.

3. Состояние кровотока в опухолевом очаге и окружающих тканях. Считали ультразвуковую абляцию технически успешной лишь при условии полного отсутствия кровотока в метастатическом очаге на фоне его некоторого усиления в окружающих тканях.

Таким образом, интраоперационными ультразвуковыми критериями успешности выполнения УЗ-абляции являются - серошкальные изменения, зоны кавитации, увеличение размеров обрабатываемого метастаза за счет охвата прилежащей ткани печени, отсутствие кровотока в опухолевой ткани, с усилением его в перинодулярной зоне по данным ЦДК.

#### **3.4 Данные инструментальных методов исследования и морфологические изменения в раннем послеоперационном периоде.**

В раннем послеоперационном периоде на 1-3 сутки после УЗ-абляции наблюдали некоторое увеличение размеров зоны ультразвукового воздействия по сравнению с первичными размерами очага на 0,5-2,5 см (в зависимости от величины захвата перинодулярной ткани). Однако, в зависимости от деления опухолевых образований печени на виды по

основному УЗ-признаку (эхогенности) (см. таблицу 3.1.) и варианта воздействия на опухоли отмечали следующие различия: зона деструкции опухолей первой вида имела неоднородную эхоструктуру, неравномерно повышенную эхогенность, неровные, нечеткие контуры и границы (рис 3.20); опухоли второго вида выглядели как гиперэхогенные образования, с четкими контурами и границами, неоднородной эхоструктуры за счет гипозэхогенных участков различной формы и размеров, перифокально сохранялся отек паренхимы печени в виде гипозэхогенной зоны (рис.3.21); опухоли третьего вида имели более однородную гипозэхогенную структуру, сглаженность контуров и нечеткость границ, определялся гипозэхогенный ободок в результате сохраняющегося перифокального отека (рис.3.22). При ЦДК у первых двух видов метастазов кровотоков в зоне выполненной абляции отсутствовал, при третьем виде отмечалось уменьшение количества интранодулярных сосудов. Во всех случаях в окружающих тканях сохранялось усиление сосудистого рисунка.

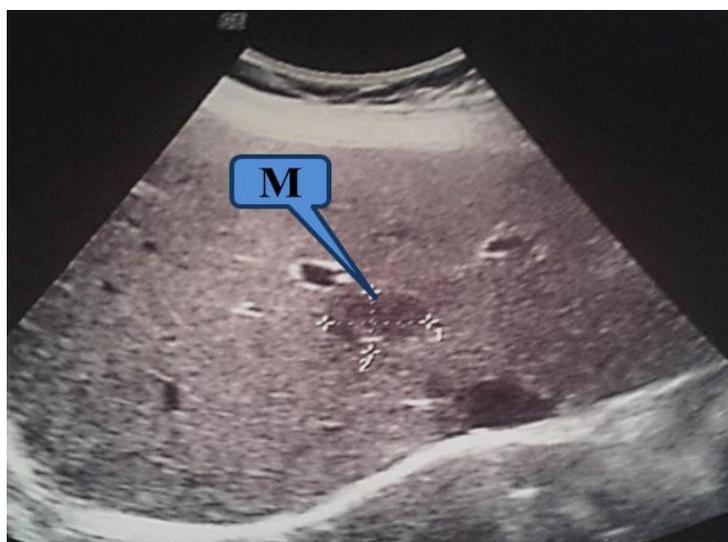


Рис. 3.20. Ультразвуковая сканограмма 1-ые сутки после УЗ-абляции. Метастаз (М) первого вида по основным УЗ-признакам.

По данным трехфазной МСКТ с контрастным усилением, зона локальной деструкции в 1-3 сутки выглядела как, гомогенный очаг низкой плотности с четкими неровными контурами, с отсутствием накопления

контрастного вещества в нем. По краю зоны деструкции, иногда возникал тонкий (2-3 мм) «ореол» накопления контраста (паранодулярный отек), соответствующий зоне перифокальной воспалительной реакции. Размеры зоны деструкции превышали исходные размеры опухолевого образования на величину охвата здоровых тканей печени (рис.3.23).

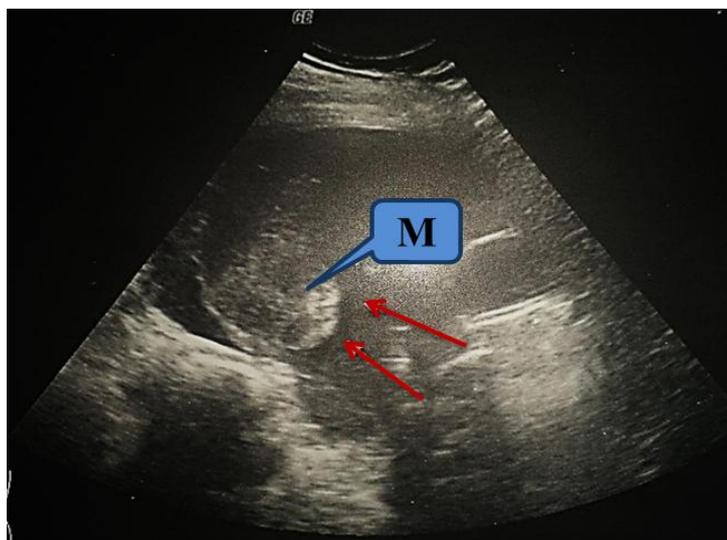


Рис. 3.21. Ультразвуковая сканограмма 1-ые сутки после УЗ-абляции. Метастаз (М) второго вида по основным УЗ-признакам, перифокальный отек (указано стрелками).

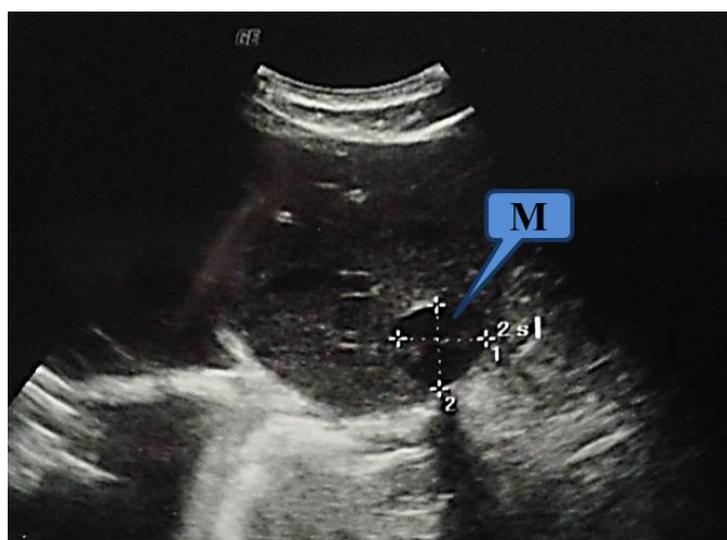


Рис. 3.22. Ультразвуковая сканограмма 1-ые сутки после УЗ-абляции. Метастаз третьего вида по основным УЗ-признакам.



Рис. 3.23. Компьютерная томограмма. Отсутствие накопления контрастного препарата (указано стрелкой) в зоне деструкции опухолевой ткани.

Тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) под УЗ-контролем выполняли в ближайшем послеоперационном периоде (1-3 сутки) для сопоставления с данными УЗИ, КТ, выявления степени корреляции. Отметим, что на начальном этапе работы при выполнении ТАБ из центральных отделов очага деструкции во всех случаях были получены морфологические данные о наличии некроза (рис.3.24, рис.3.25).

Выполняя контрольную биопсию опухолей второго и третьего видов, для морфологической интерпретации, различных по плотности участков очагов деструкции и получив материал с периферических отделов, примерно в 10% наблюдений, были выявлены единичные опухолевые клетки (Рис.3.26). В ходе анализа полученных данных, мы предлагаем дополнительные приемы, оптимизируя процесс лечения и контроля: во-первых, изменение схемы выполнения контрольной биопсии и забора материала из 4 зон (центральной, периферической, перанодулярной и на границе перанодулярной и неизменной печени) (Рис. 3.27).

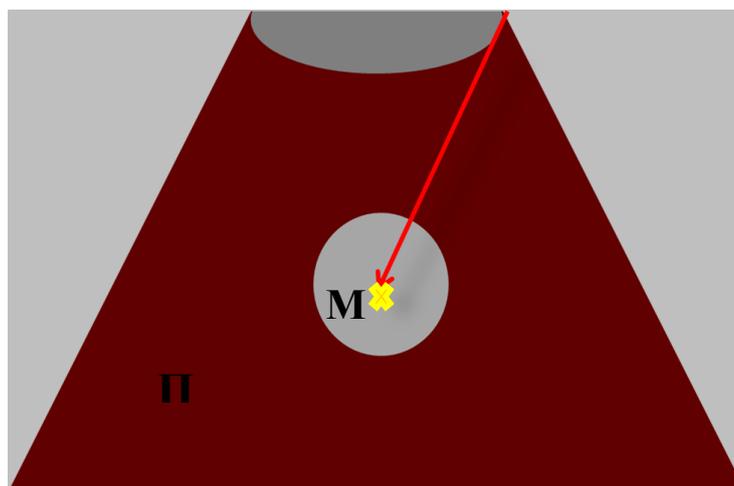


Рис. 3.24. Схема выполнения биопсии из центральных отделов зоны деструкции метастаза (М). Условные обозначения: П – печень; М- метастаз; ↑ - траектория иглы; ✕ - зона забора материала.

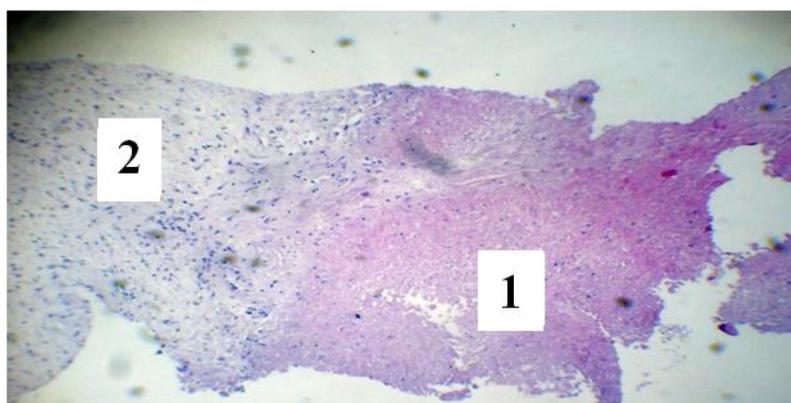


Рис. 3.25. Микрофото. Микропрепарат материала из центра метастатического узла: 1 - некроз ткани в зоне УЗ-абляции, 2 - ткань печени (световая микроскопия, срез 5 мкм, окраска гематоксилином-эозином, х80).

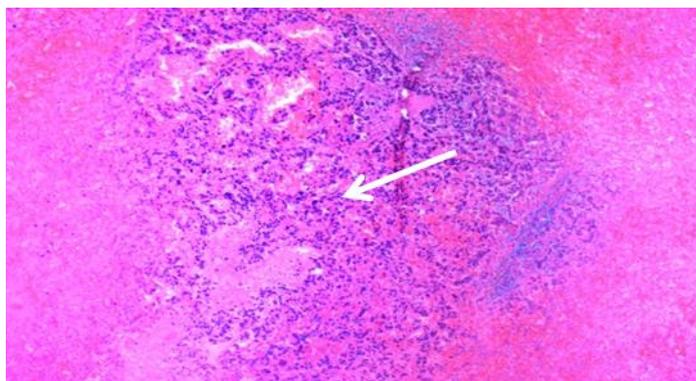


Рис. 3.26. Микрофото. Микропрепарат материала с периферии метастатического узла: единичные опухолевые клетки (указано стрелкой) (световая микроскопия, срез 5 мкм, окраска гематоксилином-эозином, х80).

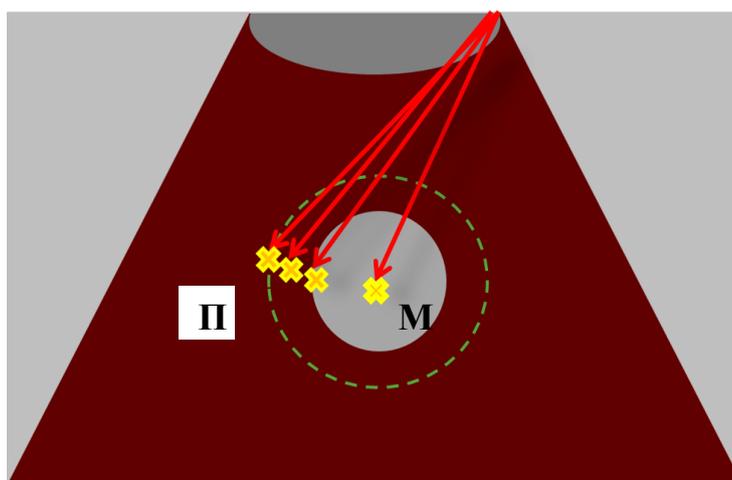


Рис. 3.27. Схема выполнения биопсии из центральной, периферической перинодулярной и зон очага деструкции. Условные обозначения: П - печень; М- метастаз; ↑- траектория иглы; ✕ - зона забора материала.

Во-вторых, учитывая каплевидное распространение энергии в точке фокусировки при единичной соникации и возможность появления при «линейном» типе графического построения плана операции (рис.3.28), участков опухоли, не вовлеченных в термическое воздействие,

потребовалось изменить тип графического построения плана операции, на «шахматный» при котором, происходит частичное перекрытие вышерасположенного ряда точек инсонаций, нижерасположенным рядом и вся опухоль подвергается деструкции (рис.3.29).

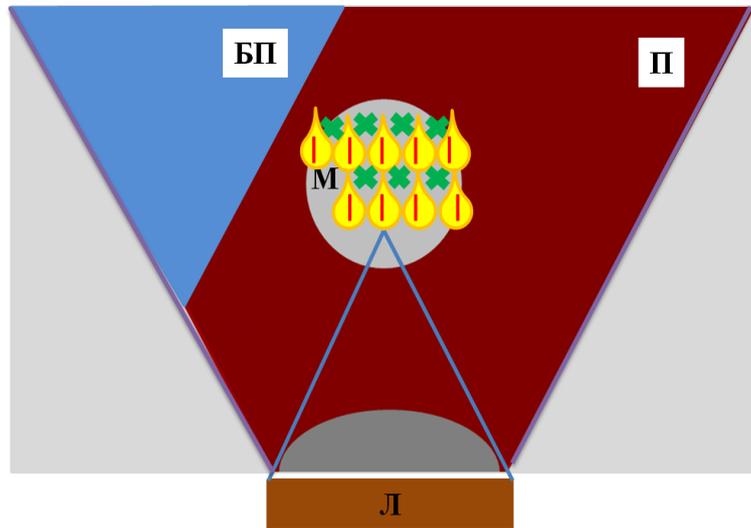


Рис. 3 28. Схема графического построения плана операции УЗ-абляции - «линейный» тип: П - печень, БП - брюшная полость, М - метастаз, Л - линза, ✚- участки опухоли, не вовлеченные в деструкцию. А; Б - «шахматный» тип.

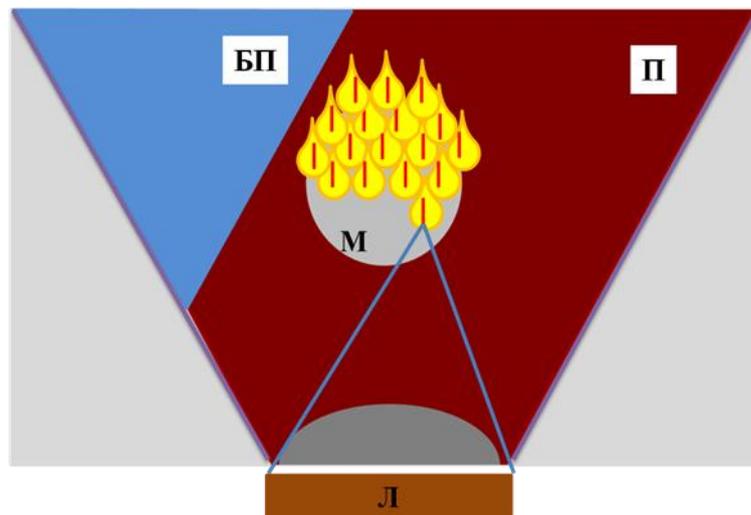


Рис. 3 29. Схема графического построения плана операции УЗ-абляции - «шахматный» тип: П - печень, БП - брюшная полость, М - метастаз, Л – линза.

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

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

Где:  $D$  – общий диаметр необходимой зоны деструкции

$d$  – наибольший диаметр опухоли

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

—

Схема расчета зоны деструкции представлена на рис.3.30.

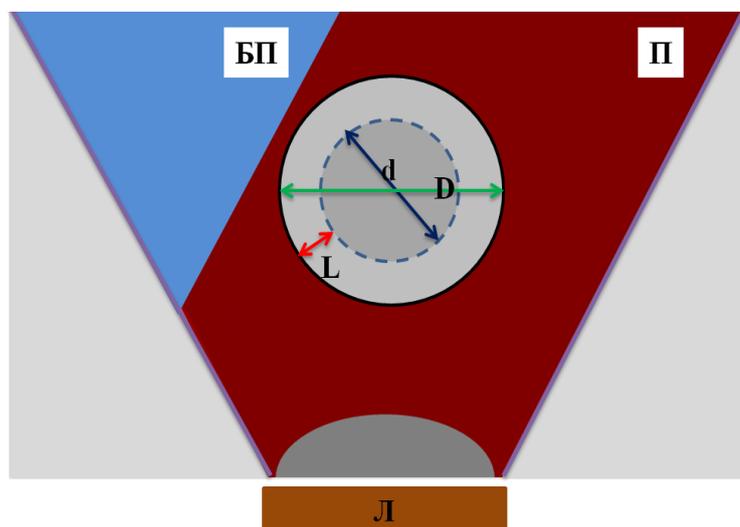


Рис.3.30. Схема расчета зоны деструкции:  $D$  – общий диаметр необходимой зоны деструкции;  $d$  – наибольший диаметр опухоли;  $L$  – искомая величина захвата перинодулярной ткани.

Таким образом, при исходном размере опухоли 3 см, величина захвата от видимой границы опухоли должна составлять не менее 7 мм (рис.3.31).

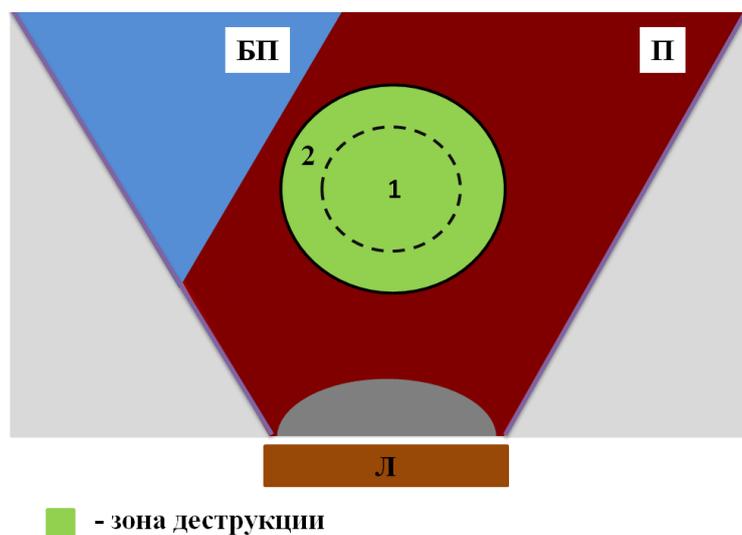


Рис. 3.31. Схема зоны деструкции: П – печень, БП - брюшная полость, Л – линза, 1 – вторичная опухоль(метастаз); 2 – зона перинодулярной ткани.

Помимо тонкоигольной аспирационной биопсии в раннем послеоперационном периоде мы имели возможность в 3-х наблюдениях у пациентов, которым была выполнена лапаротомия по иным показаниям, непосредственно изучить макропрепараты опухоли, ранее подвергшиеся УЗ-абляции и подтвердить изменения в очаге деструкции (рис.3.32). Во всех наблюдениях макро- и микроскопически подтверждена полная деструкция вторичных опухолей печени.

Макроскопически зона абляции выглядела, как округлый очаг с неровными четкими контурами, с постепенно изменяющейся окраской от темно-красного цвета в центре до бледно - розового по периферии очага. На срезе участок термического воздействия полностью охватывал опухолевый очаг по периферии и на 0,8-1,5 см распространялся на окружающую паренхиму печени.



Рис. 3.32. Макрофото. А – интраоперационный вид при лапаротомии - печень с очагом деструкции; Б - макропрепарат резецированной печени с опухолью, подвергшейся деструкции.

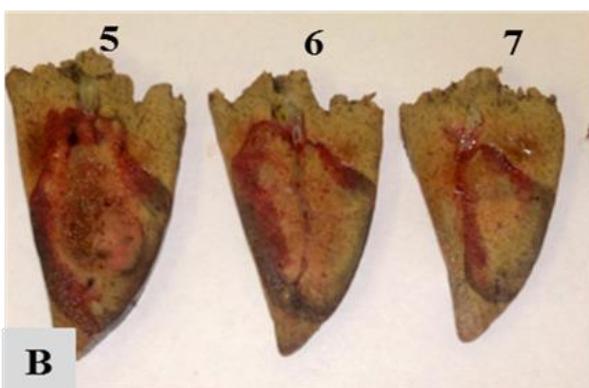


Рис. 3.33. А - Макропрепарат печени с очагом деструкции; Б – зона УЗ-абляции, срезы; В – срезы 5,6,7; Г - 5 срез, увеличение.

Опухолевый узел имел серо-белесоватую окраску (более темную в центре), четкую границу с хорошо определяемой линией демаркации от здоровой паренхимы. Подвергшаяся термическому воздействию здоровая паренхима печени представляла собой «ореол» с четким внутренним и размытым периферическим контуром, с постепенно изменяющейся окраской от темно- до бледно-красной, от внутренней до наружной границы. В центре зоны некроза определялся кашицеобразный участок - тканевой детрит без признаков какой-либо организации - зона кавитации (рис.3.33).

При световой микроскопии с окраской гематоксилин-эозином в центре метастатического очага определялась зона некроза: ткань в состоянии аутолиза, единичные сохранившиеся клетки - тени, очаговая имбибиция эритроцитами ткани печени, определялся демаркационный вал, представленный преимущественно мононуклеарными элементами. В коагуляционной слое здоровой паренхимы печени (зона захваченной перинодулярной ткани) ближе к внутреннему контуру гепатоциты сохраняли свою форму и, лишь в отдельных клетках, наблюдалась деструкция ядер. На периферии «ореола», ткань не отличалась от здоровой (рис.3.34).

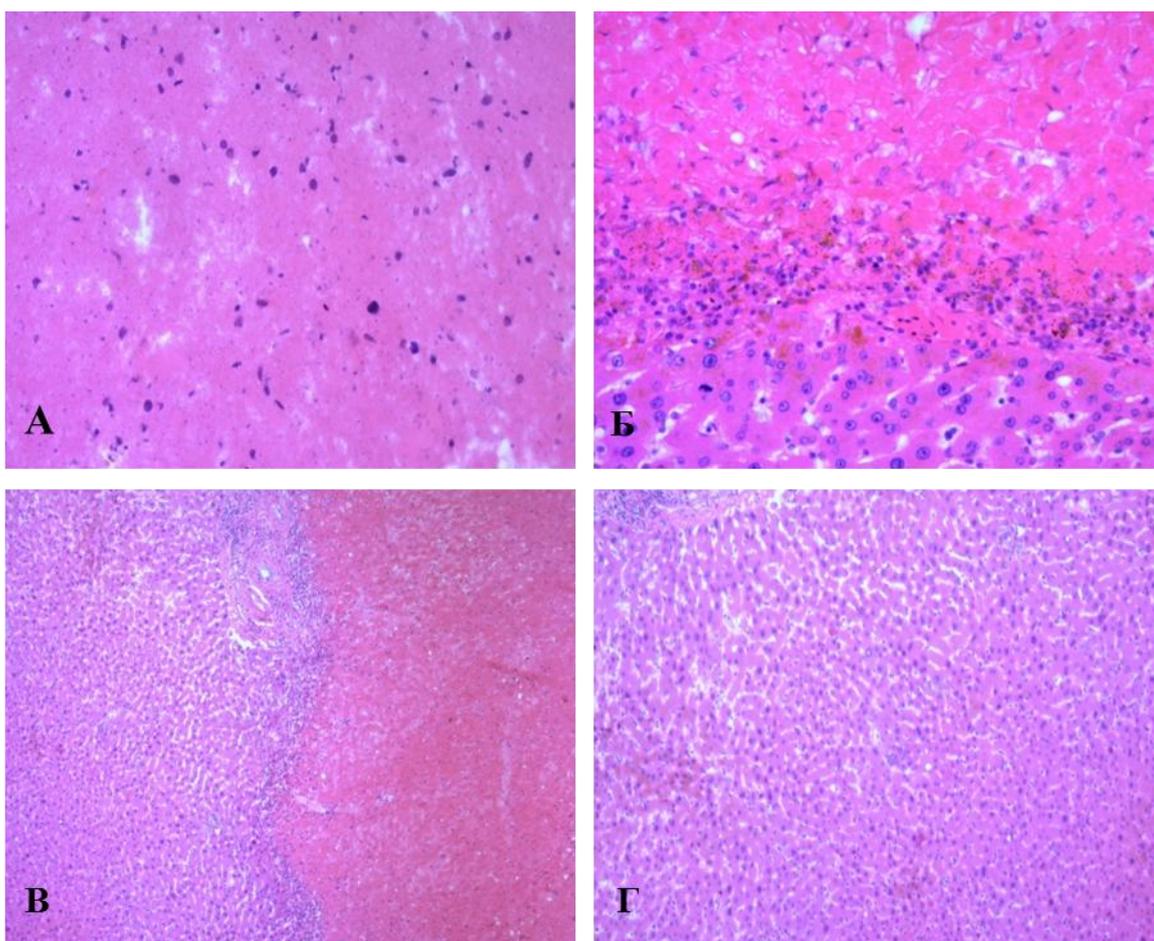


Рис. 3.34. Ранние морфологические изменения в зоне УЗ-абляции метастатического поражения печени. А - микропрепарат материала из центра метастатического узла (световая микроскопия, ув.х200, окраска гематоксилином-эозином); Б – микропрепарат материала на границе опухоли с печенью с выраженной воспалительной инфильтрацией (световая микроскопия, ув.х200, окраска гематоксилином-эозином); В – микропрепарат материала граница опухоли-печени с четкой демаркационной линией (световая микроскопия, ув.х50, окраска гематоксилином-эозином); Г – микропрепарат материала из здоровой печеночной паренхимы (световая микроскопия, ув.х50, окраска гематоксилином-эозином).

### 3.5 Послеоперационные местные и общие реакции организма.

Термическая травма печени, вызванная ультразвуковой абляцией (HIFU), влечет за собой естественный местный и системный воспалительный ответ организма, проявляющийся местными и общепатологическими реакциями. После ультразвуковой абляции в 83 (89% наблюдений) вмешательствах отмечены следующие изменения окружающих тканей в зоне прохождения ультразвуковых волн (таблица 3.5).

Таблица 3.5

#### Местные послеоперационные изменения.

Характер изменений	Число вмешательств	
	абс.	%
Отек подкожно-жировой клетчатки в зоне воздействия	82	87
Ожог 1-2- ст.	12	13
Незначительные жидкостные скопления в над- и подпеченочном пространстве	8	8,5
Парестезии в зоне операции	64	68

Представленные изменения протекали без клинических проявлений и в дальнейшем не требовали каких-либо лечебных манипуляций. Характерным проявлением воспалительного ответа на термическое повреждение был болевой синдром. Пациенты испытывали болевые ощущения различной степени выраженности (табл.3.6), купирующиеся назначением НПВ (ингибиторов ЦОГ-2, в том числе и селективных) в разных дозировках, в редких случаях, при неэффективности - добавляли опиоидные анальгетики (трамал и т.п.) и только при малой эффективности последних назначали истинные опиаты (морфин, промедол, омнопон и т.п.) с добавлением седативных препаратов (как компонент послеоперационной анальгезии).

### Основные клинические проявления в послеоперационном периоде

Клинические проявления	Частота	
	абс.	%
Болевой синдром:		
незначительно выражен	22	23
умеренный	64	68
выраженный	8	9
Гипертермический синдром:		
субфебрильная температура	68	72
фебрильная температура	15	16
Слабость, недомогание	30	32
Лейкоцитоз	23	24
Повышение ферментов печени (АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочная фосфатаза)	37	39

**Примечание:** частота рассчитана к общему числу пациентов.

Общий ответ организма на ультразвуковую абляцию выражался также в возникновении специфического постабляционного синдрома. Он заключался в развитии общего недомогания, слабости, различной выраженности гипертермии. У подавляющего числа пациентов 68 (72% наблюдений) после операции УЗ-абляции отмечалась субфебрильная температура, лишь у 15 пациентов (16% наблюдений) было кратковременное повышение температуры до фебрильных цифр, проходящее в первые двое суток. В остальных случаях у 11 пациентов (12%) повышения температуры не отмечено. При этом выявлена четкая взаимосвязь между размерами очага деструкции их числом и степенью гипертермии, чем больше объем

разрушенной опухолевой ткани, тем больше выраженность постабляционного синдрома.

С первых суток после ультразвуковой абляции отмечали некоторое повышение уровня цитолитических ферментов в крови (аланин- и аспартат-аминотрансфераз). Уровень повышения трансаминаз также был связан с объемом деструкции опухолевой ткани, чем больше зона деструкции, тем больше повышение уровня трансаминаз. Гиперферментемия носила непродолжительный преходящий характер, её клинические проявления отсутствовали. Постепенное снижение уровня ферментов наблюдалось уже с третьих суток после вмешательств. В течение 1 недели после УЗ-абляции отмечалась нормализация биохимических показателей крови, лишь при деструкции опухолевых образований менее 3 см. При большом суммарном объеме опухолевой ткани, подвергшейся деструкции более  $120 \pm 3 \text{ см}^3$  данный период составлял 2-3 недели.

Таким образом, основные изменения в раннем послеоперационном периоде фиксируются, как ультразвуковым исследованием, так и КТ, но наиболее информативной, является компьютерная томография с контрастированием, которая позволяет выявить отсутствие накопления контрастного вещества в зоне деструкции, а также ТАБ под контролем УЗИ, что подтверждается морфологическими исследованиями. Забор материала из очагов деструкции, при контрольной биопсии, необходимо производить из 4 зон (центральной, периферической, паранодулярной и на границе паранодулярной зоны и неизменной печени). Данные послеоперационного морфологического исследования показали целесообразность построения графического плана операции по «шахматному» типу. Местные реакции, чаще всего проявлялись в виде отека подкожно-жировой клетчатки различной степени выраженности. Общие реакции были связаны лишь с болевым синдромом, как правило, незначительной степени выраженности,

кратковременным преходящим повышением цитолитических ферментов и, как правило, субфебрильной температурой.

### **Заключение.**

Таким образом, в ходе работы нами предложена классификация видов вторичных опухолей печени (метастатического происхождения) по основным ультразвуковым признакам. Выделение этих признаков позволяет объяснить различие в характере трансформации ультразвуковой картины, наблюдаемой в ходе операции ультразвуковой абляции в реальном времени и, тем самым, оптимизировать контроль достижения эффекта деструкции опухоли. Достижение акустической кавитации следует считать достоверным признаком возникновения некроза опухолевой ткани. Оптимальным для интраоперационного мониторинга хода абляции опухоли считали изменения УЗ-признаков проходящих при быстро или медленно появляющихся серошкальных изменениях. Вторичные опухоли диаметром до 3 см являлись наиболее выгодными для выполнения УЗ-абляции, при этом общее время инсонации и общее количество затраченной энергии было наименьшим для выполнения адекватной локальной деструкции опухоли, что соответственно уменьшало время операции и время пребывания в наркозе и, в свою очередь, благоприятно сказывалось, на общей переносимости процедуры HIFU и снижению местных и общих реакций на УЗ-абляцию. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что объем опухолевой ткани не должен превышать 20-25% объема печени, а за один этап УЗ-абляции целесообразна деструкция опухолевой ткани не более 120 см<sup>3</sup>. В случаях превышения этого значения УЗ-абляцию следует выполнять в несколько этапов с определением четкой последовательности локальной деструкции вторичных очагов. Для улучшения адекватности локальной деструкции и надежности интраоперационного УЗ-мониторинга в своей работе использовать предоперационную маркировку спиртом при гипо- и

изоэхогенных опухолях, а также накладывать искусственный гидроторакс при поддиафрагмально расположенных опухолевых очагах. При необходимости можно использовать маркировку границ образования путем единичных соникаций. К техническим сложностям выполнения полной УЗ-абляции относили подкапсульное расположение опухолей и вблизи желчного пузыря. Накопленный в ходе ультразвуковой абляции опыт свидетельствует о целесообразности использования «шахматного» типа графического построения плана операции. Учитывая «каплевидное» распространение энергии в точке фокусировки, при таком типе построения точек соникаций не остается зон опухолевой ткани не подвергшихся ультразвуковой деструкции. При этом, впервые в клинической практике УЗ-абляции предложенный «шахматный» тип являлся оптимальным, что было подтверждено результатами морфологических исследований. Также разработан и внедрен в клиническую практику способ определения оптимальной зоны деструкции, что позволяет обеспечить надежную деструкцию опухолевого образования в пределах здоровых тканей. Анализ местной и общей реакции показал на УЗ-абляцию показал, что во всех случаях наблюдали отек подкожно-жировой клетчатки. Общие реакции были невыраженными и связаны чаще всего с кратковременным преходящим повышением цитолитических ферментов и, как правило, субфебрильной температурой. В раннем послеоперационном периоде изменения, происходящие в очагах локальной деструкции, характеризовались чаще всего повышением эхогенности, увеличением размеров (в соответствии с включенной зоной перинодулярной ткани) по данным УЗИ, а также отсутствием кровотока в опухоли при ЦДК, а по данным компьютерной томографии - отсутствием накопления контрастного вещества в зоне деструкции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что изменения морфологической структуры тканей в зоне ультразвуковой деструкции на самых ранних этапах после вмешательства не определяются при помощи стандартного гистологического исследования. Структура клетки при световой микроскопии в это время еще сохраняется, и

изменения, свойственные коагуляционному некрозу, развиваются через несколько суток. Они характеризовались во всех наблюдениях: ткань в состоянии аутолиза с демаркационным валом по периферии, представленным преимущественно мононуклеарными клетками.

Анализ ближайших результатов ультразвуковой абляции свидетельствует о том, что операция ультразвуковой абляции вторичных опухолей печени, является неинвазивной технологией, обеспечивающей надежную деструкцию опухолевой ткани независимо от её морфологической структуры, легко переносится пациентами, не сопровождается тяжелыми осложнениями и летальными исходами, что представляется весьма важным в комплексном лечении этой тяжелой категории больных.

## **Обсуждение полученных результатов и общее заключение.**

Лечение злокачественных первичных и вторичных новообразований печени - актуальная и сложная задача современной медицины. Уровень заболеваемости и смертности при опухолевых заболеваниях печени различной этиологии неуклонно растет [35]. Метастатическое поражение печени составляет порядка 95% среди всех её опухолевых поражений. Особенно высокой остается частота метастатического поражения печени при колоректальном раке [9]. Только у 5-20% больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени удастся выполнить радикальное оперативное вмешательство. [1,17,26,56,70].

Все методы лечения опухолевого поражения печени можно объединить в три основные группы: хирургическое лечение, системная химиотерапия и миниинвазивные методы локальной деструкции, применяемые отдельно и в различных комбинациях.

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что основным методом радикального лечения вторичного опухолевого поражения печени, позволяющим добиться длительной выживаемости, остается хирургический [9,13,35,41,70,86]. Однако, продолжается дискуссия относительно обоснованности применения различных вариантов сегментарных резекций при наиболее распространенных злокачественных опухолях печени. Обсуждаются радикальность атипичных резекций и более сложных в техническом исполнении анатомических сегментарных резекций. За последний период стратегия хирургического лечения сменилась в сторону увеличения числа экономных резекций печени [8]. Считается, что экономная операция сохраняет больший объем паренхимы печени, что уменьшает риск развития печеночной недостаточности и смертности [8,70], а также может обеспечить возможность применения методов локального воздействия при

развитии внутripеченочного рецидива [104]. Анатомическая резекция с иссечением паренхимы печени в пределах бассейна крупной сосудистой структуры кажется онкологически более целесообразной, подразумевая как удаление возможных микрометастазов в этой области, так и зону предполагаемой инвазии вдоль трубчатых структур – и в этом случае экономная неанатомическая резекция окажется нерадикальной [103]. Таким образом, до настоящего времени нет единой точки зрения в выборе оптимального объема резекции печени при вторичных опухолевых поражениях печени. Несмотря на большую долю сторонников экономных неанатомических резекций печени достаточно велико число работ, отстаивающих иную точку зрения, а именно выполнение анатомических резекций печени, вплоть до расширенной гемигепатэктомии [9]. Важно так же отметить, что после проведения хирургического лечения риск развития новых метастазов, к сожалению, остается высоким. Возможность прогрессирования заболевания сохраняется у 60-80% больных в течение 10 лет [23,103,176].

Современная химиотерапия увеличивает среднюю продолжительность жизни этих больных до 12-15 мес. [66,123,158]. Но при этом, лишь только у 10-25% пациентов с метастатическим поражением печени колоректальной этиологии удастся выполнить радикальное удаление всех очагов в печени. Целесообразность же обширных резекций печени как более радикальных при метастазах КРР не получила подтверждения во многих публикациях, посвященных отдаленным результатам резекции печени [9,13,15,86,114].

В то же время, данные международных регистров и метаанализы проспективных методов исследований свидетельствуют об отсутствии унификации лечебной и диагностической тактики в масштабах оценки международного опыта лечения больных метастазами КРР. Проблемой, активное изучение которой, продолжается до настоящего времени, является определение показаний к хирургическому лечению и оценка самой

целесообразности хирургического лечения больных с местно распространенным поражением печени метастазами КРР. В доступной литературе, в том числе в ежегодно обновляемых клинических рекомендациях международных сообществ онкологов (NCCN, ESMO) отсутствуют внятные указания на оптимальные границы возможностей хирургической агрессии при местно распространенном метастатическом поражении печени. В рекомендациях NCCN (2011) указано, что проблема определения целесообразности резекции печени ограничивается не только технической возможностью выполнения резекции R0, но и возможностью удаления всех внепеченочных метастазов. Выполнение резекции R0 далеко не всегда возможна. В связи с этим, определение показаний к резекции печени должно строиться на разумном балансе между оценкой резектабельности опухоли, функциональной переносимости операции и целесообразностью операции с точки зрения отдаленного результата.

Наряду с традиционными методами лечения, включающими оперативное вмешательство, лучевую и химиотерапию в лечении вторичных опухолей печени, в последние годы все чаще стали применять инновационные миниинвазивные технологии (суперселективную внутриартериальную химиоэмболизацию артерий, питающих опухоль, крио-, лазерную- и радиочастотную абляцию) иммунотерапию, биотерапию и др.[6,17,26,36,100,154]. Возможность снижения хирургической агрессии представляется особенно важной, учитывая известную тяжесть рассматриваемой категории больных со значительно сниженными функциональными резервами.

Все применяемые в клинической практике методы локальной деструкции (или абляции), в зависимости от способа доставки повреждающего опухоль агента разделяют на две основные группы: миниинвазивные и неинвазивные. По фактору локального воздействия выделяют способы химического (химическая абляция) и физического

воздействия (криоабляция, электрохимический лизис, радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция) на опухолевую ткань. Из-за высокой частоты осложнений, летальности и малой эффективности названные методы не смогли занять ведущее место в лечении опухолевого поражения печени. Из всех миниинвазивных методов локального воздействия на первичные и вторичные опухоли печени к настоящему времени наиболее хорошо зарекомендовала себя РЧА, что обусловлено низким числом осложнений и практически отсутствием летальности [7,81,93,126,154]. Лечение с применением РЧА проводят при опухолях печени различного генеза (первичных или метастатических), как этап комбинированного лечения, так и как самостоятельный метод, если в силу различных причин невозможно выполнение резекции печени.

В то же время, применение этого метода локальной деструкции сдерживает его инвазивность, необходимость использования дополнительного оборудования, проводников-апликаторов, ограничение в размерах и числе опухолевых очагов в печени. Несмотря, на уже накопленный опыт, многие вопросы использования РЧА остаются открытыми и постоянно обсуждаются в периодической печати - показания и противопоказания, оптимальный размер и число опухолевых очагов, пути осуществления операции, навигация и послеоперационный мониторинг, комбинация с другими методами лечения, зависимость частоты локального рецидива от размеров образования и др.[7,81,93,154,179].

В связи с высокой актуальностью темы в последние годы продолжают поиски новых методов успешного воздействия на злокачественные опухоли, в том числе с применением инновационных технологий. На современном этапе развития медицины, наиболее заманчивым для клиницистов представляются перспективы дистанционного, неинвазивного воздействия на опухоль печени.

В этой связи, большим шагом вперед, в плане возможности дистанционного неинвазивного воздействия на опухоль печени, стало появление нового неинвазивного метода гипертермического локального воздействия — ультразвуковой абляции (High Intensive Focused Ultrasound - HIFU). Метод также известен как: HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусированная ультразвуковая хирургия. Но чаще в клинической практике используется термин «ультразвуковая абляция. К настоящему времени наибольший опыт применения ультразвуковой абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае, Южной Корее, Японии, Италии, Испании, Германии и некоторых других странах. В ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ технология HIFU используется с 2009 года, при этом накоплен самый большой в России и восточной Европе опыт при различных опухолевых поражениях.

Несмотря, на имеющийся в мире некоторый опыт применения неинвазивного дистанционного способа разрушения опухолевой ткани - ультразвуковой абляции, в лечении опухолей печени и на появление в последние годы сообщений, о её применении, показания и противопоказания, технология выполнения, оптимальные параметры воздействия (мощность, энергия, время инсонации) на опухоли печени, при выполнении HIFU-терапии, в современной литературе недостаточно освещены и встречаются в разрозненных, единичных источниках.

Следует подчеркнуть, что HIFU-технология в нашей стране применяется согласно Резолюции XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ (Москва, 14-16 сентября 2011г) и Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Нижний Новгород, 23-24 мая 2013г). Важно отметить, что ультразвуковая абляция не рассматривается как самостоятельный метод лечения вторичных опухолей печени, но при невозможности выполнения резекции печени может применяться, как циторедуктивная операция.

Этот метод включен в протокол комплексного лечения и ведения пациентов с метастатическим поражением печени онкологической комиссией ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, которая и определяет показания для проведения УЗ-абляции.

Целью настоящего исследования было изучить возможности неинвазивной локальной деструкции опухолей печени с помощью ультразвуковой абляции (HIFU) и выработать оптимальные параметры достижения локального эффекта.

В исследование было включено 94 пациента с метастическим поражением печени при различной первичной опухолевой локализации (толстая кишка, прямая кишка, желудок, молочная железа, яичник, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка, мягкие ткани и т.д.). Наибольшее число пациентов (68%) было с метастатическим поражением печени колоректального рака. Для проведения HIFU-терапии у пациентов с объемными образованиями печени использовали систему экстракорпорального лечения JC Focused Ultrasound Therapeutic System. Всего HIFU-абляции подвергнуты 208 опухолевых очагов. Число вторичных опухолей печени, подвергшихся воздействию УЗ-абляции у одного пациента, варьировало от 1 до 8 (медиана 2,0, среднее 2,57). Средний максимальный размер опухоли составил  $39 \pm 24$  мм (5-110мм). Каждый пациент перенес от 1 до 4 этапов HIFU (медиана 1, в среднем  $1,52 \pm 0,68$ ).

Непосредственные результаты применения ультразвуковой абляции при вторичных опухолей печени описаны в третьей главе и основаны на данных клинической картины, лабораторных исследований, результатах УЗИ, МСКТ с болюсным контрастированием и тонкоигольной аспирационной биопсии.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что общие реакции организма на операцию УЗ-абляцию проявлялись развитием

болевого синдрома разной степени выраженности, как правило, субфебрильной температурой (72% наблюдений), а также кратковременным преходящим повышением цитолитических ферментов (39% наблюдений). Указанные изменения в дальнейшем не требовали каких-либо лечебных манипуляций. Вместе с тем отмечены местные реакции в виде отека подкожно-жировой клетчатки (87% наблюдений) в зоне фокуса различной степени выраженности, ожог кожи 1-2 ст. (13% наблюдений), жидкостные скопления в над- и подпеченочном пространстве (8,5% наблюдений) и парестезии (68% наблюдений). В целом, они были не выражены, и, как правило, проходили самостоятельно в течение ближайших суток. Наши результаты совпадают с данными единичных публикаций [29,201,204], связанных с УЗ-абляцией опухолей печени в которых, подчеркивается безопасность метода. Процедура HIFU-терапии, при лечении опухолей внутренних паренхиматозных органов требует применения общей анестезии с целью иммобилизации и обезболивания пациентов. Среди побочных эффектов лечения опухолей внутренних органов, описаны умеренная боль в месте абляции, различные кожные реакции в виде очаговой отека кожи, гиперемии, реже ожогов 1 и 2 степени (наиболее часто - в месте соприкосновения кожи с окружностью лечебного модуля). У небольшого числа пациентов отмечалась субфебрильная температура, которая проходила самостоятельно в течение нескольких дней [113,183]. В своих исследованиях мы не отметили серьезных осложнений (перфорации полых органов, кровотечения, формирование желчных затеков, абсцедирования) и нарушение витальных функций, что совпадает с данными единичных публикаций, появившихся в зарубежной литературе последних лет [149,207].

Операция HIFU-абляция переносится пациентами легко, послеоперационные осложнения встречаются редко и по своей структуре и тяжести не сопоставимы с осложнениями, возникающими после

миниинвазивных методов локальной деструкции и, тем более, при традиционных оперативных вмешательствах.

С целью определения оптимальных технических параметров выполнения УЗ-абляции в зависимости от размеров, числа, локализации и морфологической структуры опухоли, все метастазы разделили по размерам очагов на три группы: первая – опухоли диаметром от 1 до 3 см (включительно), вторая – от 3 до 5 см (включительно), третья - более 5 см, и провели сравнительный анализ технических параметров выполнения операции (время инсонации, акустическая мощность, энергия). Установлено, что для локальной деструкции (УЗ-абляции) опухолевого очага размером от 1 до 3 см в диаметре (включительно), необходимы: общее время инсонации  $1809 \pm 360$  секунд, акустическая мощность  $296 \pm 66$  Вт, общее количество энергии  $535,5 \pm 89,7$  КДж; для опухолевого очага от 3 до 5 см в диаметре (включительно) - общее время инсонации  $3132 \pm 510$  секунд, акустическая мощность  $305 \pm 47$  Вт, общее количество энергии  $955,3 \pm 70,9$  КДж; а для опухолей превышающих 5 см в диаметре не менее - общее время инсонации  $5084 \pm 865$  сек, акустическая мощность  $320 \pm 45$  Вт, общее количество энергии  $1626,9 \pm 83,9$  КДж.

Также установлено, что одним из основных факторов, влияющим на качество интраоперационного УЗ-контроля, динамику интраоперационных биохимических показателей, определяющих послеоперационное состояние пациентов, является общая продолжительность операции. В ходе изучения интраоперационной динамики биохимических показателей, было выявлено, что оптимальное среднее время основного лечебного этапа, до появления выраженных изменений биохимических показателей (АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы), составляет  $360 \pm 12$  мин., что позволяет выполнить УЗ-абляцию опухоли диаметром 6 см вместе с необходимым захватом неизмененных тканей, определенным с помощью разработанного способа расчета оптимальной зоны деструкции. Показано, что за это время, возможно

выполнить УЗ-абляцию опухолевой ткани средним объемом  $120 \pm 3 \text{ см}^3$ . Полученные данные позволяют при необходимости, определить число необходимых этапов операции в случае множественного поражения печени, а также наметить последовательность их деструкции.

Технические характеристики воздействия (мощность, энергия, времена инсонации) на опухоли печени, при выполнении HIFU-терапии, в современной литературе недостаточно освещены и встречаются в разрозненных, единичных отечественных и зарубежных источниках [29,55,196]. В результате проведенного анализа впервые установлено, что оптимальными для выполнения локальной ультразвуковой деструкции являлись вторичные образования первых двух групп (диаметром от 1 до 3 см и от 3 до 5 см), что подтверждалось разработанными техническими параметрами, их сопоставлением с интраоперационными изменениями УЗ-признаков процесса деструкции и проведением сравнительного анализа этих параметров в группах в зависимости от размера опухоли ( $p < 0,05$ ). Нами установлено, что размер вторичных образований печени до 3 см является наиболее благоприятным, для выполнения локальной ультразвуковой деструкции, поскольку процесс разрушения опухолевой ткани происходит при наименьшем общем времени инсонации и общем количестве затрачиваемой энергии, что соответственно уменьшает общее время операции и время пребывания пациента в наркозе.

Также опухолевые очаги были разделены по гистологическому строению с последующим изучением технических параметров абляции, их связь с интраоперационными изменениями УЗ-признаков для каждого гистологического типа опухоли. По нашим данным, все вторичные образования печени вне зависимости от первичной локализации и гистологического строения опухоли одинаково подвержены локальному воздействию (деструкции). Это положение находят подтверждение в единичных работах зарубежных специалистов [195,197]. Следовательно, для

эффективного выполнения операции HIFU морфологическое строение опухоли не имеет существенного значения.

Таким образом, впервые разработаны технические параметры выполнения УЗ-абляции для вторичных опухолей печени различного размера. При этом, оптимальная средняя продолжительность основного лечебного этапа не должна превышать  $360 \pm 12$  мин., а средний объем опухоли, подвергающийся деструкции за один этап -  $120 \pm 3 \text{ см}^3$ . Технология HIFU позволяет добиться локальной деструкции опухолей вне зависимости от их морфологической структуры.

С целью определения и подробного описания интраоперационной УЗ-семиотики фиксируемой в реальном времени в опухолевых очагах, подвергшихся HIFU- абляции, все образования были разделены на 3 вида по основному ультразвуковому признаку – эхогенности; была изучена УЗ-динамика трансформации опухоли в разные этапы операции в зависимости от первичной эхогенности. Впервые установлено, что все три вида метастатических очагов печени (гипоэхогенные, гиперэхогенные, изоэхогенные) по УЗ-признакам претерпевают различные изменения ультразвуковой картины в процессе локальной деструкции. Наиболее четкими визуальными изменениями, подтверждающими процесс деструкции, оказались два типа УЗ-признаков: быстро или медленно появляющиеся серошкальные изменения во время операции. В литературе мы не встретили подробного описания интраоперационных изменений УЗ-картины опухолей печени, кроме общих сведений о появлении серошкальных изменений в виде повышения эхогенности и описания явления акустической кавитации, которое является достоверным признаком возникновения некроза опухолевой ткани [193]. Важно отметить, что полученные нами данные были подтверждены результатами тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ в раннем послеоперационном периоде. Следовательно, серошкальные изменения в соответствии с установленными видами очагов,

наличие зон акустической кавитации – надежные УЗ-признаки, подтверждающие в реальном времени процесс деструкции опухолевого образования.

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

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

Описания данных факторов и пути их устранения не описаны в доступных отечественных и зарубежных источниках литературы. Таким образом, для устранения факторов препятствующих выполнению УЗ-абляции и улучшения интраоперационной ультразвуковой картины при гипо- и

изоэхогенных метастазах был разработан и внедрен комплекс мероприятий, позволяющий повысить эффективность абляции опухолей при наличии затрудняющих факторов и снизить риск вероятных осложнений.

С целью повышения эффективности УЗ-абляции и объективизации хода процесса деструкции опухолевой ткани, проведено сопоставление результатов УЗИ, КТ с контрастированием и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под УЗ-навигацией в раннем послеоперационном периоде у всех больных. УЗ-картина в раннем послеоперационном периоде существенно не изменялась, происходящие в очагах локальной деструкции изменения, характеризовались чаще всего повышением эхогенности, увеличением размеров (в соответствии с зоной перинодулярной ткани), а также отсутствием кровотока в зоне абляции при ЦДК. Наиболее информативной в раннем послеоперационном периоде является компьютерная томография с контрастированием, которая позволяет выявить отсутствие накопления контрастного вещества в зоне деструкции, а также ТАБ под контролем УЗИ. Результаты наших исследований свидетельствуют, что достижение явления акустической кавитации является достоверным признаком возникновения некроза опухолевой ткани, что подтверждает данные мировой литературы [102,106,108,110,119,193,205,206].

Для подтверждения этих результатов и надежности локальной деструкции опухоли в раннем послеоперационном периоде выполняли морфологические исследования (тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ). При получении материала из центра зоны абляции в 100% случаях подтверждали некроз опухолевой ткани. Но в 10% случаев при заборе материала из паранодулярной зоны были выявлены единичные опухолевые клетки. Эти результаты послужили основанием для изменения схемы выполнения биопсии и забора материала из 4 зон (центральной, периферической, паранодулярной и на границе паранодулярной зоны и неизмененной печени).

Данные, полученные при изменении схемы ТАБ послужили основанием для пересмотра плана графического построения операции, поскольку причиной появления в периферических отделах зоны деструкции участков опухоли, не вовлеченных в термическое воздействие, было связано с каплевидной формой распространения энергии в точке фокусировки и появления при «линейном» типе графического построения плана операции этих участков (рис.17 А). Для решения этой проблемы был изменен тип графического построения плана операции с «линейного» на «шахматный», при котором каждый последующий ряд точек инсонаций располагался в шахматном порядке с частичным перекрытием вышерасположенного ряда. Таким образом, весь объем опухоли подвергается деструкции.

Наиболее важным онкологическим критерием успешности локальной деструкции является не только УЗ-абляция самого очага, но и необходимостью зоны перинодулярной ткани. Принимая во внимание полученные результаты тонкоигольной биопсии в раннем послеоперационном периоде и нередкое выявление активных опухолевых клеток на расстоянии 0,5-1 см, от видимых границ очага, был предложен способ расчета оптимальной зоны деструкции позволяющий, определить величину захвата перинодулярной ткани в зоне деструкции в зависимости от диаметра опухоли:  $D = d + 0,5d$ , где:  $D$  – общий диаметр необходимой зоны деструкции;  $d$  – наибольший диаметр опухоли. При этом расстояние захвата перинодулярной ткани от опухоли по одному краю ( $L$ ) составляет:  $L = D - d/2$ . Полученные результаты несколько противоречат данным мировой литературы, поскольку авторы полагают, что для достижения большей абластичности достаточно «перекрывать» зону опухоли во всех случаях только на 1 см. [21,27,54,194,196].

Описание изменений в раннем послеоперационном периоде в зоне локальной деструкции (абляции) опухолевых образований, оценивали комплексно, применяя УЗ- и КТ-мониторинг и тонкоигольную

аспирационную биопсию под УЗ-навигацией с последующим сопоставлением полученных результатов.

На основании полученных данных можно утверждать, что оптимальным при злокачественных поражениях печени является локальная деструкция по «шахматному» типу графического построения плана операции с включением зоны перинодулярной ткани, определяемой согласно предложенному способу расчета оптимальной зоны деструкции.

Таким образом, УЗ-абляция вторичного опухолевого поражение печени возможна при различном морфологическом строении опухоли. Установлено, что гистологический вариант опухоли не влияет на эффективность абляции и последующий некроз ткани. Оптимально применение «шахматного» типа графического построения плана операции и применение способа расчета оптимальной зоны деструкции. Определены оптимальные технические параметры операции HIFU в зависимости от размера опухоли, оптимальное время операции и объем опухолевой ткани, подвергаемой УЗ-абляции за один этап. Описана интраоперационная УЗ-семиотика процесса деструкции в зависимости от вида очага; а также определены факторы, затрудняющие выполнение УЗ-абляции, и способы их устранения. Проведено сопоставление данных инструментальных (УЗИ, КТ) и морфологических изменений в очагах деструкции, позволяющих установить надежные признаки деструкции опухолевого очага для мониторингования процесса УЗ-абляции в реальном времени в ходе HIFU.

## Выводы

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

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

## Практические рекомендации:

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

механической желтухи – применять миниинвазивные декомпрессионные технологии.

5. Для обеспечения адекватного интраоперационного мониторинга хода локальной деструкции опухоли, следует ориентироваться на серошкальные изменения в соответствии с установленными видами очагов и наличием зон акустической кавитации.
6. С целью снижения риска интра- и послеоперационных осложнений необходимо придерживаться разработанных технических параметров (общего количества энергии, акустической мощности, общего времени инсонации) в зависимости от размера опухоли, подвергаемой абляции.

## Список литературы

1. Аксель Е.М., Бармина Н.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб). Российский онкологический журнал. - 1999. - №6. - С. 40-46.
2. Алиев В.А. Циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке с использованием в комбинированном лечении дендритных клеток, премированных опухолевыми антигенами. Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2007. - 20с.
3. Akhaladze G.G., Dyuzheva T.G., Galperin E.I. et al.[Ахаладзе Г.Г., Дюжева Т.Г., Гальперин Э.И.]. Peculiarities of Technically Difficult Liver Resections Hepato-Gastroenterology, Current Medical and Surgical Trends. Supplement 1. – 2012. - V.59. – P. 1.
4. Барсуков Ю.А. и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке // Журнал «Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН.- М. - 2007.- № 3. - С. 15-19.
5. Барсукова Е.О. Оценка результатов лечения колоректальных метастазов печени по данным ультразвукового мониторинга. Автореф. дис...канд. мед. наук. - М., 2007. - 23с.
6. Вишневский В.А., Ионкин Д.А., Гаврилин А.В. и др. Радиочастотная термоабляция злокачественных новообразований печени // Московский хирургический журнал.-2008.-№3.-С.28-37.
7. Вишневский В.А., Федоров А.В., Ионкин Д.А. и др. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени // Хирургия.-2010.-№2.-С. 18-29.
8. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Казаков И.В. Оценка прогноза и показаний к резекции печени у больных с метастазами колоректального рака // Вестник хирургической гастроэнтерологии.- 2012.-№3.- С.56-64.

9. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В. и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2010. - Т.15. - №3. - С. 48-57.
10. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В и др. Операции на печени. Руководство для хирургов. - М.,2003.- 155с.
11. Вишневский В.А., Чжао А.В., Назаренко Н.А., и др. Современные принципы техники оперативных вмешательств на печени // *Анналы хирургической гепатологии*. - 1996. - Т. 1. - № 1. - С. 15-23.
12. Гальперин Э.И., Игнатюк В.Г. Методика резекции печени «ad massam» при её злокачественном поражении. // *Анналы хирургической гепатологии* - 2010. - Т.15.- №2. - С. 18-23.
13. Гальперин Э.И., Карагюлян С.Р., Мочалов А.М. Опыт анатомических резекций печени // *Хирургия*. - 1986. - №7. - С.56-62.
14. Готье С.В. Трансплантация печени, клинические и хирургические аспекты // *50 лекций по хирургии*. - М.: Медиа Медика, 2003. - С. 235-243.
15. Готье С.В. Хирургическая гепатология: трансплантация печени, обширные резекции // *Хирургия* - 1998.-№6.- С.33-37.
16. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Корнилов М.Н. Выбор хирургической техники при ортотопической трансплантации печени. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2011–Т.16.-№1.- С. 10-17.
17. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г. Интервенционная радиология в онкологии. – Санкт - Петербург. - 2013. – 560с.
18. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005г. // *Вестник ГУ РОНД им. Блохина РАМН*. - 2007.- Т. 18. - №2 (прил.1).
19. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*.- 2009.- №3. - С.11-13.

20. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г. // Вестник ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН. - 2011. - Т.22.- №3 (85) (прил.1) - 172с.
21. Долгушин Б.И. Лучевые методы диагностики в оценке изменений в зоне радиочастотной термоабляции опухолей печени // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2008.- № 2.- С. 35-44.
22. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова.-2008.- Т.3, №2. – С.77-82.
23. Колесник, Е.А., Хворостовский Р.Р., Лаврик Г.В. и др. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с применением циторедуктивных операций и различных режимов химиотерапии //Онкология.- 2008. -№1. - С.36-37.
24. Комов Д.В., Рошин Е.М., Гуртовая И.Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. М 2002. - 160с.
25. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Особенности проведения радиочастотной термоабляции злокачественных опухолей печени. Обзор литературы // Медицинская визуализация. – 2011.- №3.- С. 24-37.
26. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Лазарев А.Ф. Резекция печени с предоперационной регионарной химио и биотерапией по поводу метастазов колоректального рака в печени. Материалы XII Российского онкологического конгресса. – М.,2008. – С188.
27. Лунев С.В., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени // Русский медицинский журнал.- 2011-№2 (прил). - С.44-47.
28. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В. и др. Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор

- литературы и собственные наблюдения).// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – Т.70. - № 4.- С. 36-42.
29. Назаренко Г.И., Чен В.Ш., Джан Л. И др. Ультразвуковая абляция- HIFU высокотехнологичная органосохраняющая альтернатива хирургического лечения опухолей. М., 2008. – С 13-14, 21-22.
  30. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Иванов А.А. и др. Результаты повторных операций на печени по поводу злокачественных новообразований // Хирургия. - 2012. - №10. - С.14-20.
  31. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005.- 312с.
  32. Патютко Ю.И. Синхронные операции при метастатическом раке печени // Хирургия. - 2006. - №5. - С.15-19.
  33. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В. и др. Выбор объема резекции печени при метастазах колоректального рака // Анналы хирургической гепатологии - 2012. - №3. - С.8-16.
  34. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения метастазов колоректального рака // Анналы хирургической гепатологии - 2005.- № 1. - С. 10.
  35. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г.и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении // Анналы хирургической гепатологии – 2010. – Т.1. - №2. - С .9-17.
  36. Пикунов М.Ю., Вишневский А.А., Вишневский В.А. Одномоментные и последовательные операции на легком и печени при метастазах колоректального рака // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа».- М., 2009.- С.26-27.

37. Пикунов М.Ю., Вишневский А.А., Вишневский В.А. и др. Метастазы колоректального рака в легкие и печень - новые возможности хирургического лечения. // Альманах ин-та хир. Им. А.В. Вишневского – 2008. - Т36. - №3. - С. 29-32.
38. Резолюция XIV Международного Конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» 19-21 сентября 2007г., Санкт-Петербург, Россия // Анналы хирургической гепатологии - 2007. – Т.12. - №4.- С 110-112
39. Резолюция XVIII Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ от 14-16 сентября 2011г, Москва, Россия // Анналы хирургической гепатологии – 2011. – Т 16. - №4. - С.122-125.
40. Резолюция Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Малоинвазивные технологии в лечении опухолей печени» 23-24 мая 2013г., Нижний Новгород. // Анналы хирургической гепатологии - 2013. - №3. - С.154-156.
41. Скипенко О.Г., Полищук Л.О., Баджаниян и др. Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы данных LiverMetSurvey // Анналы хирургической гепатологии - 2102. - №3. - - С.17-26.
42. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. // Российский онкологический журнал – 2000. № 6. – С. 281.
43. Федоров В.Д. Диагностика и хирургическое лечение метастатических поражений печени: 50 лекций по хирургии. – М.: Литература, 2003.- С. 194-198.
44. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Назаренко Н.А. Первичные и вторичные опухоли печени. Клиническая хирургия. Национальное руководство. М., 2009. - Т 2. - С 571.

45. Филон А.Ф. Циторедуктивные операции у больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами. Дис. ... канд. мед. наук - М., 2004. - 155с.
46. Хубутя М.Ш., Салиенко А.А., Чжао А.В. Трансплантация печени при её злокачественных поражениях // Анналы хирургической гепатологии – 2011.–Т.16.-№1. - С. 17-22.
47. Хуснияров М.Х. Улучшение результатов диагностики и радиочастотной абляции метастатического рака печени методом сонографии Дис... к-та мед. наук. - Уфа., 2007. - 142с.
48. Циммерман Я.С. Современное состояние проблемы // Вестник хирургической гастроэнтерологии - 2012. - №2. С.50-58.
49. Чжао А.В., Коваленко Ю.А., Чугунов А.О. и др Выбор объема оперативного вмешательства при очаговых поражениях печени. – М., 2010. - №5. С.15-20.
50. Чиссов В.И. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей. - М: Медицина1989; 560 с.
51. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009г. (заболеваемость и смертность). - М., 2010. - С.260.
52. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 (заболеваемость и смертность). - М.: Антиф., 2008. – 248с.
53. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 г. - М., -2010. - 190 с.
54. Чучуев Е.С. Симультанные операции у больных синхронным метастатическим раком печени. Автореф. дис... канд. мед. наук. - М., 2006. - 24с.

55. Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., и др. Возможности HIFU-технологии в лечении пациентов с опухолями в многопрофильном стационаре // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2009. - Т.4. - №2. - С 3-8.
56. Abdalla EK, Vauthey J.N. Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection for colorectal liver metastases // Ann. Surg. – 2004.- Vol.239(6). – P.818-825.
57. Abkin BA, Zderic V, Vaesy S. Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation. Ultrasound Med Biol. 2005;31:947-56.
58. Adam R., Avisar E., Ariche A. et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal // Ann Surg Oncol. 2001.- №8.- P.347-353.
59. Adam R., Laurent A., Azoullay D. et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors // Ann Surg. – 2000. – Vol.232. - P.777-785.
60. Allen M., Visioli A., Rivens I., ter Haar GR. Focused ultrasound Surgery (FUS): a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases. In Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic. - Seattle, USA 2002. - P.172-186.
61. Angliviell B. Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases // Ann Surg Oncol. – 2009.-N.16(5).-P.1247–53.
62. Arefiev A., Prat F., Chapelon J.Y., et al. Ultrasound-induced tissue ablation: Studies on isolated, perfused porcine liver. Ultrasound med Biol. – 1998 – 24 - P.1033-43.

63. Baere T., Elias D., Dromain C. et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. - *AJR* 2000 – 175. - P.1619-1625.
64. Bai J., Wu F., Wang Z.B. et al. Localised lesion to normal miniswine liver with high-intensity focused ultrasound and dose-effect relation. *Chin j Ultrasonog.* – 1999. – N. 8. – P. 247-50.
65. Bamber J.C., Hill C.R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol.* – 1979. –N. 5. – P.149-57.
66. Bathe O.F. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases // *BMC Cancer.* - 2009.- V.20. – N. - 9. – P.156.
67. Becker D., Hansler J.M., Strobel D., Hahn E.G. Percutaneous ethanol injection and radio-frequency ablation for the treatment of nonresectable colorectal liver metastases - techniques and results. *Langenbeck's Arch Surg.* – 1999. – V.384. - P.339-343.
68. Berber E., Flesher N.L., Siperstein A.E. et al. Initial clinical evaluation of the RITA 5-centimeter radiofrequency thermal ablation catheter in the treatment of liver tumors. *Cancer.* – 2000. – N. 6. – P.319-329.
69. Biquard P. Paul Langevin. *Ultrasonics.* – 1972. – N.10. – P. 213.
70. Brachet D., Lermite E., Rouquette A. et al. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution // *Dis Colon Rectum.*- 2009. –N. 52(3). – P. 475–483.
71. Burov AK. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumors. *Dokl Akad Nauk SSSR .* – 1956. – N.106. – P.239-41.
72. Buscarini I., Rossi S., Fornari F. et al. Laparoscopic ablation of liver adenoma-by radiofrequency electrocautery. *Gastrointest Endosc.* – 1995. – V. 41. – P. 68-70.

73. Bush N.L., Rivens I.H., ter Haar G.R. et al. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system. *Ultrasound Med Biol.* – 1993. – N.19. – P.789-801.
74. Chen L., Rivens I., ter Haar G.R. et al. Histological changes in rat liver tumors treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* – 1993. – N. 19. – P.67-74.
75. Chen L., ter Haar G.R., Hill C.R. et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol.* – 1993. – V. 38. – P.1661-73.
76. Chen W.Z., Wang W., Zhu H. et al. Clinical follow-up reports on high intensity focused ultrasound treatment of osteosarcoma. In *Proceeding of 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* - Kyoto, Japan. - September 18-20, 2004. – P.32- 41.
77. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics.* – 2004. – V. 42. – P. 1087-93.
78. Cooper L.S. Cryogenic Surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissue. *N Engl J Med.* – 1963. – V. 268. - P. 743.
79. Curie P.J., Curie P. Crystal physics: Development by pressure of polar electricity in hemihedral crystals with inclined faces. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences.* – Paris, 1880. V. – 91. – P. 294.
80. Curley S. A. Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors. *The Oncologist.* – 2001. – N.6. – P. 14-23.
81. Curley S., Izzo F. Radiofrequency ablation of primary and metastatic hepatic malignancies. *Int J Clin Oncol.* – 2002. – N. 7. – P. 72-81.
82. Curley S.A., Izzo F., Delrio P. et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients // *Ann Surg.* – 1999. - V. 230. – P. 1-8.

83. De Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E. et al. Tumor Marker Evolution: Comparison with Imaging for Assessment of Response to Chemotherapy in Patients with Colorectal Liver Metastases // *Ann Surg. Oncol.* - 2010. – N.17.-P.1010–1023.
84. De Haas R.J., Ducreux M., Lévi F., Paule B. et al. R 1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery // *Ann Surg.* - 2008. - V. 248(4). - P. 626-37.
85. De Jong M.C. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases: an international multiinstitutional analysis of 1669 patients // *Ann Surg.* - 2009.- N. 250(3). – P. 440–448.
86. De Matteo R.P.,Palese C., Jarnagin W.R. et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases // *J Gastrointest Surg.*- 2009. - V.4. - N.2. - P.178-184.
87. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E. et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* – 1995. – N. 21. – P. 113-9.
88. Dickson J.A., Calderwood S.K. Temperature range and selective sensitivity of tumors to hyperthermia: a critical review. *Ann NY Acad Sci.* – 1980. – V. 335. – P. 180-205.
89. Elias D. Comparison Between the Minimum Margin Defined on Preoperative Imaging and the Final Surgical Margin After Hepatectomy for Cancer: How to Manage It // *Annals of Surgical Oncology.*-2008. - N. 15(3). - P.777–781.
90. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C. et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET) // *Ann Surg.* – 2004. - V. 240. – P. 438-447.
91. Fong Y., Fortner J., Sun R.L. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer:

- Analyses of 1001 consecutive cases // *Ann Surg.*-1999. – V. 230. – P.309-318.
92. Fong Y., Sun R.E., Jarnagin W., Blumgard L.H. An Analysis of 412 Cases of Hepatocellular Carcinoma at Western Center // *Annals of surgery.* - 1999. - V. 229. – N. 6. - P. 790-800(10).
  93. Francica G., Marone G., Solbiati L. et al. Hemobilia, intrahepatic hematoma and acute thrombosis with cavernomatous transformation of the portal vein after percutaneous thermoablation of a liver metastasis. *Eur Radiol.* – 2000. – N. 10. – P. 926-929.
  94. Fray F.J., Johnson L.K. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* – 1978. – N. 4. – P. 337-41.
  95. Fray W.J., Barnard J.W., Fray F.J. et al. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science.* – 1955. – V. 122. – P. 517-8.
  96. Fray W.J., Mosberg W.H., Barnard J.W., Fray F.J. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J. Neurosurg.* – 1954. – N. 11. – P.471-8.
  97. Frizzel L.A. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont.* – 1988. – N. 35. – P. 578-81.
  98. Fray F.J. Precisions high-intensity ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys. Med.* – 1958. – N. 37. - P 152-6.
  99. Fujimoto T. The experimental and clinical studies of percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) under ultrasonography for small hepatocellular carcinoma. *Acta Hepatol* 1988; 29: 52-56.
  100. Gagne D.J., Roh M.S. Cryosurgery for hepatic malignancies. In: Curley S.A. *Liver Cancer.* New York: Springer-Verlag Publishers. – 1998. – P. 173-200.

101. Gallagher D.J. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. - N. 16(7). – P.1844–51.
102. Gianfelice D., Khiat A., Boulanger Y. et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vase Interv Radiol.* – 2003. – N. 14. – P.1275-82.
103. Gleisner A.L., Choti M.A., Assumpcao L. et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation // *Arch. Surg.* - 2008. – N. 143(12). – P.1204–1212.
104. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Solbiati L. et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *Am J Res.* – 1998 – V. 170. - P 1023-1028.
105. Goss S.A., Fray F.J. The effects of high-intensity ultrasonic irradiation of tumor growth. *IEEE Trans Sonics Ultrasonics.* – 1984. – V. 31. – P.491-6.
106. Hans S.T. High-Intensity Focused Ultrasound A new Treatment Method of Liver Cancer In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* - Seoul, Korea. – 2007. - P.32.
107. Hill C.R., ter Haar G.R. High-intensity ultrasound-potential for cancer treatment. *Br J Radiol.* – 1995. – N. 68.-P.1296-303.
108. Hindley J., Gedroyc W.M., Regal L. et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol.* – 2004 – V. 183. – P. 1713-9.
109. Huber P.E., Jenne J.W., Rastert R. et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res.* – 2001. – V. 61. – P. 8441-7.

110. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D.N. et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility study. *Radiology*. – 2001. – V. 219. – P.176-85.
111. Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dogs' thigh muscle in vivo. *Ultrasound Med. Bio.* – 1991. – N. 17. – P.157-69.
112. Iannitti D.A., Dupuy D.E., Mayo-Smith W.W. et al Hepatic radiofrequency ablation. *Arch Surg.* – 2002. – V. 137. – P. 422-426.
113. Illing R.O., Kennedy J.E., Wu F., ter Haar G.R. et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumors in a Western Population. *Br J Cancer.* - 2005. – N. 93. – P. 890-895.
114. Jarnagin W.R., Gonen V., Fong Y. et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade // *Ann Surg.* – 2002.-V. 236.-N. 4. - P.397-406.
115. Jiao L.R., Hansen P.D., Havlik R. et al. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumor. *Am J Surg.* – 1999. – V. 177. – P. 303-306.
116. Jolesz F.A., Hynynen K. Magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery. *Cancer J.* – 2002 – N. 8. – P. 100-112.
117. Kennedy J.E., ter Haar G.R., Cranston D. High Intensity Focused Ultrasound: surgery of the future. *Brit J Radiol.* – 2003 – N. 76. – P. 590-599.
118. Kennedy J.E., Wu F., ter Haar G.R. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumors. *Ultrasonics.* – 2004. – N. 42. – P. 931-5.
119. Kennedy J.E.,ter Haar G.R., Wu F. et al. Contrast - enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* – 2004. – N. 30. – P. 851-4.
120. Kianmanesh R., Farges O., Abdalla E.K. et al. Right portal vein ligation: a new planned two – step all-surgikall approach for complete resection of

- primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases // J Am Coll Surg. – 2003.- P.164-170.
121. Kohmann K.U., Michel M.S., Gaa J. et al. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. J Urol. - 2002. – V. 167. – P.2397-403.
  122. Konopke R. Colorectal liver metastasis surgery: analysis of risk factors predicting postoperative complications in relation to the extent of resection // Int. J. Colorectal. Dis. - 2009.-N. 24. - P. 687–697.
  123. Koopman M., Antonini N.F., Douma J. et al Sequential venus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatinum in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. Lancet. – 2007. – V. 370(9582). – P.135-142.
  124. Kopesky K.K., Yang R., Sanghvi N.T. et al. Liver tumour ablation with high-intensity focused ultrasound. Seminars Intervent Radiol. – 1993. – N. 10. – P.125-31.
  125. Lencioni R., Cioni D., Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of liver malignancies: techniques, indication, imaging's findings, and clinical results. Abdom Imaging. – 2001. – N. 26. – P. 345-360.
  126. Lencioni R., Goletti O., Armillotta N. et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cool-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur Radiol. – 1998. – N. 8. – P. 1205-1211.
  127. Leporrier J., Maurel J., Chiche L. et al A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases colorectal cancer. Br J Surg. – 2006. – N. 93. – P.465-474.
  128. LeVeen R.F. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions. Sem Int Radiol. – 1997. – N.14. – P. 313-324.

129. Li C.X., Xu G.I., Jiang. ZY et al. Analisis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol.* – 2004. – N. 10. – P. 2201-4.
130. Linke C.A., Carstensen E.L., Frizzell L.A. et al. Localised tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg.* – 1973, - N. 107. - P. 887-91.
131. Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S. et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer.* – 1992 – V. 69. – P. 925-929.
132. Livraghi T., Goldberg S.N., Monti F. et al. Saline-enhanced radiofrequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology.* – 1997. V. 202. – P. 205-210.
133. Lyn D.Y., Lin S.M., Liaw Y.F. Non-surgical treatment of hepato-cellular carcinoma. *J GastroenterolHepatol.* – 1997. – N. 12. – P. 319-328.
134. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J et al. A new method for the generation and use of focusend ultrasound in experimental biologi. *J Gen. Physiol.* – 1942. – P. 179-93.
135. Maruyama H., Yoshikawa M., Yokosuka O. Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* – 2008. – N. 14(11). – P. 1710-1719.
136. Mason T.J. A sound investment. *Chem Ind.* – 1998. – P. 878-82.
137. McCarty T.M., Kuhn J.A. Cryotherapy for liver tumors. *Oncology.* – 1998. – N. 12. – P. 979-987.
138. McGahan J.P., Brock J.M., Tesluk H. et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Int Radiol.* – 1992. – N. 3. – P. 291-297.
139. Ming R.O., Kennedy J.E., Wu F. et al. Preliminary experience using high-intensity focused ultrasound for the treatment of kidney and liver tumors. *Br. J Cacer.* – 2004. – V. 91. – P. 21.

140. Moertel C.G., Gunderson L.I., Mailliard J.A. et al. Early evaluation of combined fluorouracil and leucovorin enhancer for locally unresectable, residual, or recurrent gastrointestinal carcinoma // *J Clin Oncol.* – 1994. - V. 12. - P.21-27.
141. Moore W.E., Lopez R., Matthews D.E. et al. Evaluation of high-intensity focused therapeutic ultrasound in the treatment of experimental hepatoma. *J Pediatr Surg.* – 1989. – N. 24. – P.30-3.
142. Mougnot C., Salomir R., Palussiere J. et al. Automatic spatial and temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the focal point. *Magn Reson Med.* – 2004. – V. 52. – P.1005-15.
143. Mulier S. Radiofrequency Ablation Versus Resection for Resectable Colorectal Liver Metastases: Time for a Randomized Trial. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2008. - V. 15. – N. 1. - P. 144–157.
144. Nagata Y., Hiraoka M., Nishimura Y. et al. Clinical results of radiofrequency hyperthermia for malignant liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. – V. 38 – P. 359-365.
145. Nicoli N., Casaril A., Marchiori L. et al. Treatment of recurrent hepatocellular carcinoma by radiofrequency thermal ablation. *J Hepatobil Pancr Surg.* – 2001. – N. 8. – P. 417-421.
146. Nordlinger B. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2008.-N. 371(9617). - P. 1007-1016.
147. Nordlinger B., Rougier P. Nonsurgical methods for liver metastases including cryotherapy, radiofrequency ablation, and infusional treatment: what's new in 2001. *Curr Opin Oncol.* – 2002. – N. 14. – P. 420-423.
148. Orgera G., Krokidis M., Monfardini L., Orsi F. et al. High Intensity Focused Ultrasound Ablation of Pancreatic Neuroendocrine Tumours:

- Report of Two Cases. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). - 2010. – P.142-8.
149. Orgera G., Monfardini L., Bonomo G., Orsi F et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results. *Abdominal Radiology*. - 2010. – P.24-29.
  150. Quebbeman E.J., Wallace J.R. Cryosurgery for hepatic metastases. In: Condon RE, ed. *Current Techniques in General Surgery*. - New York: Mosby. – 1997. – P. 1-75.
  151. Rivens B.H., Rowland I.J., Denbow M. et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine. *Eur J Ultrasound*. – 1999. – N. 9. – P. 89-97.
  152. Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E. et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J Sci Am*. – 1995. – N. 1. – P. 73-77.
  153. Rossi S., Fornari F., Pathies C. Thermal lesion induced by 480kHz localized current field in Guinea pig and pig liver. *Tumori*. – 1990. – V. 76. – P. 54-57.
  154. Rossi S., Garbagnati P., Rosa L. et al. Radiofrequency thermal ablation for treatment of hepatocellular carcinoma. In *J Clin Oncol*. – 2002. – N. 7. – P. 225-235.
  155. Ruan X., Du Y., Kong F. et al. Pathological regression following localized ablation of liver tissues of 28 miniswine with high-intensity focused ultrasound. *Chin J Ezp Surg*. – 1999. – N. 16. – P. 263-4.
  156. Scaife C., Curley S.A. Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. – 2003. – N. 12. – P. 243-255.
  157. Seifert J.K., Morris D.L. World survey on the complication of hepatic and prostate cryotherapy. *Wld JSurg*. – 1999. – N. 23. – P.109-113.

158. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. et al Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomized controlled trial. *Lancet*. – 2007. - V.370 (9582). – P. 143-152.
159. Shimada H. Treatment for multiple bilobar liver metastases of colorectal cancer // *Langenbecks Arch. Surg.*-2006. - N. 391. - P. 130–142.
160. Shimizu Y. Treatment strategy for synchronous metastases of colorectal cancer: is hepatic resection after an observation interval appropriate // *Langenbeck's Arch. Surg.* - 2007. – N. 392. - P.535–538.
161. Sibille F., Prat F., Chapelon J.Y. et al. Extracorporeal ablation of liver tissue by high-intensity focused ultrasound. *Oncology*. – 1993. –N. 50. – P. 375-9.
162. Siperstein A., Garland A., Engle K. et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of primary; and metastatic liver tumors: technical considerations. *Surg Endosc*. – 2000. – N. 14. P. 400-405.
163. Siperstein A.E., Rogers S.J., Hansen P.D. et al. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery*. – 1997. – V. 122. – P. 1147-1155.
164. Smith M.D., McCall J.L. Systematic review of tumor number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. - 2009. – V. 96. – P. 1101-1113.
165. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N. et al Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. – 2001.- V. 221. – P. 159-166.
166. Solbiati L., Goldberg S.N., Ierace T. et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology*. – 1997 – V. 205. – P. 367-373.
167. Souchon R., Bochoux G., Maciejko E. et al. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. – 2005. – V. 31. – P. 251-9.

168. Stewart E.A., Gedroyc W.M., Tempany C.M. et al. Focused treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – V. 189. – P. 48-54.
169. Taylor I., Lawes D. Chemotherapy for colorectal cancer – an overview of current managements for surgeons. *EJSO.* – 2005. – N. 31(9). – P.932-41.
170. Taylor K.J.W., Connolly C.C. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol.* – 1969. - V. 98. – P. 291-3.
171. Ter Haar G.R., Rivens I.H., Chen L., Riddler S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of rat tumors. *Phys Med Biol.* – 1991. – V. 36. - P. 1495-501.
172. Ter Haar G.R., Robertson D. Tissue destruction with focused ultrasound in vivo. *Eur Urol.* – 1993. – N. 23. – P. 8-11.
173. Ter Haar G.R., Sinnet D., Rivens I.H. High-intensity focused ultrasound—a surgical technique for the treatment of discrete tumors. *Phys. Med. Biol.* – 1989. - V. 34. – P. 1743-50.
174. Ter Haar G.R., Clarke R.L., Vaughan M.G., Hill C.R. Trackless surgery using focused ultrasound: Technique and case report. *Min Inv Ther.* – 1991. – N. 1. – P.13-5.
175. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol.* – 2003. – V.17. – P. 673-7.
176. Tsai S., Pawlik T.M. Outcomes of ablation versus resection for colorectal metastases: are we comparing apples to oranges. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2009.-N. 16(9). - P. 2422–2428.
177. Ushida T. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology.* – 2002. - V.59. - P. 394-398.

178. Vallencien G., Harouni M., Vellion B. et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: Feasibility study in man. *J Endourol.* – 1992. – N. 6. – P. 173-81.
179. Van Duijnhoven F.H., Jansen M.C., Junggeburst J.M.C et al Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* – 2006. - N. 13. – P. 651-658.
180. Van Tilborg A.A.J.M., Meijerink M.R., Sietses C. et al Longterm results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol.* – 2011. - V. 84(1002). P. 556-565.
181. Vaughan M.G., ter Haar G.R., Hill C.R. et al Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: A pre-clinical, normal tissue study. *Br J Radiol.* – 1994. – V. 67. – P. 267-74.
182. Vimeux F.C., De Zwaet J.A., Palussiere N.C. et al. Real-time control of focused ultrasound based on rapid MR thermometry. *Invest Radiol.* – 1999. – N. 34. – P. 190-3.
183. Visioli A.G., Rivens I.H., ter Haar G.R. et al. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using HIFU in the treatment of localised tumors. *Eur J Ultrasound.* – 1999. – N. 9. – P. 11-8.
184. Vogl T.J., Helmberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F. *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology.* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. – 2008. – P. 258.
185. Wang Z.B., Wu F., Wang Z.L. et al. Targeted damage effects of high-intensity focused ultrasound on liver tissues of Guizhou Province miniswine. *Ultrasonics Sonochemistry.* – 1997. – N. 4. – P. 181-2.
186. Wei A.C., Greig P.D., Grant D. et al Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* - 2006. – N. 13. – p. 668-676.

187. Wemyss-Holden S.A., Dennison A.R., Maddern G.J. The mystery of liver regeneration. *British Journal of Surgery*. – 2002. – V. 89. – P. 1089-1095.
188. Wemyss-Holden S.A., Robertson G.S.M., Hall Pde la M. et al. Electrolytic treatment of colorectal liver tumour deposits in a rat model: a technique with potential for patients with unresectable liver tumours. *Digestive Diseases*. – 2000. – N. 18. – P. 50-57.
189. White T.J., Roy- Choundhury S.H., Breen D.J. et al Percutaneous radiofrequency ablation colorectal hepatic metastases-initial experience. An adjunct technique to systemic chemotherapy for those with inoperable colorectal hepatic metastases. *Dig Surg*. – 2004. – N. 21. – P. 314-320.
190. Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A. et al American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radioloflequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. – 2010. – N. 28. – P. 493-508.
191. Wood R.W., LoominsA.L. The physical and biological effects of high-frequency sound waves of great intencity. London Edinburgh Dublin Phil Mag J Sci. – 1927. – N. 4. – P. 417-36.
192. Wood T.F., Pose D.V., Chung M. et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol*. – 2000. – N. 7. – P. 593-600.
193. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2001 ;27: 1099-2006.
194. Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. Changes in biologic characteristics of brest cancer treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. – 2003. – N. 29. – P. 1487-92.
195. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Advanced hepatocellular carcinoma:treatment with high-intensity focused ultrasound ablation

- combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology*. – 2005. – V. 235. – P. 659-67.
196. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncology*. – 2004. – N. 11. – P. 1061-9.
197. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncology*. – 2004. – N. 11. – V. 1061-9.
198. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant bone tumors. *J Bone Joint Surg. (Br)*. – 2005 – N. 87. – P. 4.
199. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z. Extracorporeal High-intensity Focused ultrasound for treatment of solid carcinomas: Four-year Chinese clinical experience. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound*. - Seattle, USA.– 2002. – P.221-32.
200. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol*. – 2004. – N. 30. – P. 245-60.
201. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol*. – 2004. – N. 30. – P. 245-60.
202. Wu F., Wang Z.B., Wang Z.L. et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo. *J Acoustic Soc Am*. – 1998. – V. 103. – P.2869.
203. Wu F., Wang Z.B., Zhu H. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2005. – V. 92. – P. 51-60.

204. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minimally Invasive Therapy*. – 2006. – N. 15. – P. 126-35.
205. Wu Feng. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minimally Invasive Therapy*. – 2006. –N. 15. – P. 26-35.
206. Zhan I., Jin Ch., Zhu K. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol (electronic version)*. – 2008. – P. 32-39.
207. Zhou Yu-Feng. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation // *World J Clin Oncol*. – 2011. – N. 2 (1). – P. 8-27.
208. Zippel D.B., Papa M.Z.. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients: a preliminary phase one study and review. *Breast Cancer*. – 2005. – N. 12. – P. 32-8.