

КРІОХІРУРГІЧНА АБЛЯЦІЯ ВОГНИЩЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ ЗЛОЯКІСНОГО ГЕНЕЗУ

Є.С. Козачук, Р.Д. Добуш, Ю.П. Бакунець, П.П. Бакунець, Д.Л. Любенко, К.О. Задорожна

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,
Київський Центр хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози
м. Київ, Україна

Ключові слова: кріохірургічна абляція, первинна гепатоцелюлярна карцинома, метастази

Вступ. Вогнищеві ураження печінки – група різних за етіологією та патогенезом нозологій, які характеризуються локальним ураженням печінкової паренхіми, схожістю клінічних проявів та вибором діагностично-лікувальної тактики. За останні десятиліття відмічається зростання частоти виявлення вогнищевої патології печінки, що може бути пов'язане з доступністю та широким використанням в клінічній практиці неінвазивних методів візуалізації, таких як ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія тощо. Серед вогнищевої патології печінки найчастіше зустрічаються злоякісна патологія первинного (гепатоцелюлярна карцинома) та вторинного (метастази) генезу [1, 2].

На сьогодні, методом вибору в лікуванні вогнищевих уражень печінки залишається резекція. Однак, за даними літератури, у 65–80% випадків в зв'язку з білобарним ураженням, і як наслідок, малим резидуальним об'ємом паренхіми печінки, тяжкістю загального стану хворого, зумовленого основним захворюванням та супутньою патологією (цироз печінки), виконати резекцію уражених патологічним процесом сегментів печінки не завжди можливо. В таких випадках доцільним є застосування альтернативних методів лікування даної патології, а саме: системна цитостатична терапія, резекція печінки в поєднанні з кріо- або радіочастотною абляцією резидуальних пухлин та ліній резекції, регіонарна хімотерапія з емболізацією печінкової артерії [3, 4, 8]. Останнім часом набувають розвитку методи так званої циторедуктивної хірургії злоякісного вогнищевого ураження печінки (електрохіміолізис, ультразвукова та радіочастотна деструкція, кріоабляція, хіміодеструкція), які зумовлюють місцевий некроз пухлинних вогнищ без виражених порушень гомеостазу, що актуально у ослаблених хворих, сприяють циторедуктивному ефекту та потенціюванню хімотерапії і, як наслідок, покращенню віддалених результатів комбінованого лікування та якості життя хворих [5, 6, 11, 12].

Особливу увагу, в останні роки, приділяють вивченню дії на тканину печінки низьких температур, як перспективного напрямку органозберігаючого лікування вогнищевої патології печінки. Перевагами застосування низьких температур при лікуванні вогнищевої патології печінки є можливість девіталізації вогнищ важкодоступної локалізації, мінімальна вираженість загальної реакції організму на кріодію та переважно місцевий вплив на тканини [7, 9].

На сьогодні, відомі три основні механізми впливу низьких температур на тканину: механічне пошкодження клітинних оболонок та дегідратація клітин, внаслідок утворення поза- та внутрішньоклітинних кристалів льоду, денатурація фосфоліпідів клітинних мембран, термальний шок та порушення мікроциркуляції. [1, 7, 10].

Метод кріохірургії відомий давно, але, дотепер, не з'ясовано ряд питань, пов'язаних з відсутністю чіткого уявлення про методику виконання та показання щодо застосування даного методу оперативного втручання, що обмежує його широке використання в хірургічній практиці. Залишається не визначеною максимальна глибина розташування та площа ураження паренхіми печінки патологічним процесом, яку можна піддавати кріодії без ризику виникнення ускладнень. Не встановлені оптимальні температурні режими, тривалість експозиції, швидкість заморожування та танення для злоякісної, доброякісної та паразитарної вогнищевої патології печінки. Не доведена можливість використання кріохірургічного методу як самостійного методу лікування вогнищевої патології злоякісного генезу.

Таким чином, вирішення вище вказаних питань дозволить підвищити ефективність кріохірургічного методу лікування вогнищевої патології печінки та розширити показання до його застосування в хірургії печінки.

Метою роботи було оцінити ефективність (безпосередні результати) та безпечність застосування кріохірургічної абляції в комбінованому лікуванні вогнищевої патології печінки злоякісного характеру.

Матеріали і методи. Дизайн дослідження – проспективне нерандомізоване дослідження, яке проводилося на базі Київського Центру хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози в 2009–2012 роках. В процесі хірургічного лікування вогнищевих злоякісних новоутворень печінки кріохірургічна абляція була використана у 32 хворих, з них у 4 (12,5%) хворих – з первинною гепатоцелюлярною карциномою і у 28 (87,5%) – з метастатичним ураженням. Кріоабляцію пухлинних вогнищ печінки застосували як самостійний метод лікування у 8 (25%) хворих з нерезектабельними пухлинами печінки, резекція печінки з кріодеструкцією резидуальних пухлин/країв резекції – у 24 (75%) хворих. Середній вік хворих склав $64 \pm 3,5$ р, жінок було 13 (40,6%), чоловіків – 19 (59,4%). У 6 хворих з первинною пухлинною локалізацією в підшлунковій залозі, позапечінкових жовчних протоках, жовчному міхурі перед опера-

цією спостерігалась жовтяниця змішаного характеру (з середнім рівнем білірубину 155,2 мкмоль/л).

Післяопераційний моніторинг ефективності кріохірургічного впливу здійснювався через 3, 6, 12 міс. за допомогою аналізу даних УЗД, КТ, МРТ з контрастним підсиленням, РЕА, СА 19-9, морфологічного дослідження. Оцінка розміру пухлини – Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) здійснювалась за наступними критеріями:

Повна відповідь (CR) – зникнення осередка чи його розмір складає < 25% вихідного.

Часткова відповідь (PR) – >30% зниження суми найбільших діаметрів всіх таргетних осередків.

Стабілізація хвороби (SD) – <30% зниження суми найбільших діаметрів всіх таргетних осередків.

Прогресія захворювання (PD) – збільшення > 20% суми найбільших діаметрів всіх таргетних осередків.

У всіх хворих діагноз був верифікований морфологічно: 4 (12,5%) хворих – первинна гепатоцелюлярна карцинома, 13 (40,6%) хворих – метастази кишкової аденокарциноми (GII-IV), 8 (25%) – метастази панкреатичної аденокарциноми (GII-IV), 4 (12,5%) – пухлинна інвазія карциноми жовчного міхура, 2 (6,3%) – метастази карциноми позапечінкових жовчних протоків, 1 (3,1%) – метастази меланоми.

Кріодеструкція пухлинних вогнищ виконувалась за допомогою кріохірургічного апарату “КРІОПУЛЬС-4” (холодоген – рідкий азот) за наступною методикою. При розташуванні вогнища поверхнево до нього щільно прикладали кріогенний аплікатор, діаметр якого залежав від розміру пухлини з урахуванням зони майбутньої деструкції органу (“ice ball” 1 см від краю). Аплікатор охолоджували до температури –180° - –196°С з наступним спонтанним його відігрівом. Ескпозиція становила 8 – 20 хвилин, двома циклами. У випадку глибшого розташування вогнища виконувалась попередня його енуклеація, з наступною кріоабляцією ложа метастаза, за вище вказаною методикою.

Всі пацієнти отримували паліативну ад’ювантну поліхіміотерапію за схемами у відповідності до гістологічного типу пухлинних вогнищ (FOLFOX/FOLFIRI).

Результати та їх обговорення. Ранньої післяопераційної летальності серед хворих не спостерігалось. Ускладнення, безпосередньо пов’язані з виконанням кріодеструкції відмічалось серед хворих, яким виконувалась лише кріоабляція, у 3,1 % (рання післяопераційна кровотеча – тріщина метастазу); ускладнення, не пов’язані з кріоабляцією, – 6,7% (абсцес малого тазу, ректовагінальна норія). Загальних реакцій на дію низьких температур з боку організму (кріошок) не було. При подальшому після операційному моніторингу виявлено: у 4 (12,5%) хворих з нерезектабельними пухлинами печінки – часткова відповідь, у 1 (3,15) хворого – повна відповідь, у 3 (9,4%) інших – стабілізація процесу що дозволило в подальшому цим хворим виконати резекцію уражених сегментів печінки та покращити віддалені результати лікування. Серед хворих, яким проводилась резекція печінки в поєднанні з кріоабляцією резидуальних пухлинних вогнищ та/або країв резекції, у 34,2% відмічалась поява ускладнень: печінкова недостатність – 20,3%, ексудативний плеврит – 10,6%, кровотеча – 4,2%, гіпертермія – 30,6%, абсцеси печінки, піддіафрагмальні абсцеси – 34,3%. За період спостере-

ження (2 роки) померло 2 хворих внаслідок прогресування пухлинного процесу та тяжкої супутньої патології.

Висновки. Наше дослідження показало, що кріохірургічна абляція є ефективною та достатньо безпечною методикою лікування пацієнтів з вогнищевою патологією печінки злоякісного характеру, у випадку її нерезектабельності, за рахунок циторедуктивного впливу та потенціювання ефекту поліхіміотерапії. Кріохірургічна деструкція дозволяє суттєво покращити віддалені результати лікування та виживаності хворих.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Захараш М.П.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шалімов С.О., Литвиненко О.О., М’ясоєдов Д.В., Свтушенко О.І. Кріохірургія органів травлення : Монографія. – К.: Четверта хвиля, 2006. – 108 с
2. Смірнов Л. Ю. Методи лікування нерезектабельних метастазів злоякісних пухлин у печінці / Л.Ю. Смірнов // Запорозький медичинський журнал. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 67-71.
3. Патютко Ю.И. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю.И.Патютко, И.В. Сагайдак, А.Г. Котельников, А.Н. Поляков, Е.С. Чукуев, А.Л. Пылев, О.В. Чистякова, Н.А. Шишукіна // *Annals of surgical hepatology*. – 2010. – Т. 15, № 2.- С. 9-17
4. Строяковский Д.Л.. Колоректальный рак с метастазами в печени: возможности современной онкологии / Строяковский Д.Л.. // *Здоров’я України*. – 2009. – №6. – С. 54-55
5. Ковалев А.А. Малоинвазивные хирургические вмешательства в лечении метастазов злокачественных новообразований в печени / А. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов, К. А. Ковалев, А. Н. Рябошапка // *Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць ЗМАПО*. – Запоріжжя, 2006. – С. 91-95.
6. Цвиркун В.В. Резолюція XIV Міжнародного конгресу хірургів – гепатологів стран СНГ “Актуальні проблеми хірургічної гепатології” / В.В. Цвиркун, І.М. Буриєв, В.П. Глабай // *Annals of surgical hepatology*. – 2007.- Т.12, №4.- С.110-112.
7. Криодеструкция метастатического рака печени как возможная альтернатива резекционным методам / Б.С. Запороженко, В.И. Шишов, И.Е. Бородаев [и др.] // *Annals of surgical hepatology*. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 135.
8. Guimaraes M. Locoregional therapy for hepatocellular carcinoma/ Guimaraes M., Uflacker R. // *Clin Liver Dis*. – 2011. – Vol.15(2). – P.395-421
9. Flanders VL, Gervais DA. Ablation of liver metastases: current status.- *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Aug;21(8 Suppl):S214-22.
10. Hinshaw J., Lee F *Cryoablation for liver cancer. Tech Vasc Interv Radiol* 2007 Mar;10(1):47-57
11. Gannon C. The role of focal liver ablation in the treatment of unresectable primary and secondary malignant liver tumors // *Semin Radiat Oncol*, 2005
12. Zhang K. et al. Therapeutic effects of cryoablation, radiofrequency ablation, and microwave coagulation against VX2 liver cancer: a comparative study in rabbits// *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*.- 2007 Sep;27(9):1431-4.

**КРИОХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛЯЦИЯ
ОЧАГОВОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА**

*Е.С. Козачук, Р.Д. Добуш., Ю.П. Бакунец,
П.П. Бакунец, Д.Л. Любенко, К.О. Задорожная
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца,
Киевский Центр хирургии заболеваний печени,
желчных путей и поджелудочной железы
г.Киев, Украина*

Резюме. Использование криохирургической абляции в лечении нерезектабельной очаговой патологии печени злокачественного генеза позволяет уменьшить опухолевую массу, потенцировать эффект химиотерапии и, как следствие, достичь резектабельности опухоли, улучшить результаты комбинированного лечения и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: криохирургическая абляция, первичная гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы.

**CRYOSURGICAL ABLATION OF MALIGNANT
FOCAL LIVER PATHOLOGY**

*E.Kozachuk, R.Dobush, Yu.Bakunets, P. Bakunets,
D.Lyubenko, K.Zadorozhna
National O.O.Bogomolets Medical University,
Kyiv Center of Surgery of liver, biliary tract
and pancreas, Kyiv, Ukraine*

Summary. Using of cryosurgical ablation in treatment of non-resectable malignant focal liver pathology may reduce tumor mass and increase effect of chemotherapy and, as a result, achieve tumor resectability, improving of combine treatment results and patients life quality.

Keywords: cryosurgical ablation, primary hepatocellular cancer, metastasis