

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

УДК 616.36-006-089:615.84

МАКСИМОВСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ЄВГЕНІЙОВИЧ

**МАЛОІНВАЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВИМИ
МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ**

Дисертація на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук
спеціальність 14.01.03 – хірургія

Науковий керівник
Четверіков Сергій Геннадійович,
доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННИХ ТА МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ПЕЧІНКИ (огляд літератури).....	11
1.1. Метастази первинного раку печінки і частота метастатич- ного ураження печінки при пухлинах різних локалізацій.....	12
1.2. Проблемні питання використання резекційних методик видалення пухлин печінки.....	14
1.3. Методи локального впливу на пухлини печінки.....	19
1.4. Патоморфологічні зміни у печінці при використанні термічних методик впливу на пухлину печінки.....	25
1.5. Невирішені питання використання методики радіочастотної термоабляції при лікуванні хворих з пухлинами печінки	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
2.1. Матеріал дослідження.....	30
2.2. Загальна характеристика методів обстеження	40
2.3. Методи лікування.....	45
2.3.1. Радіочастотна термоабляція	45
2.3.2. Методи хірургічного лікування	53
2.3.3. Хіміотерапія метастатичних уражень печінки	54
2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження	56
2.5. Забезпечення вимог біоетики.....	57
РОЗДІЛ 3 ВИКОРИСТАННЯ ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ В КОМПЛЕКСНО- МУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ	59
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ПЕЧІНКИ.....	70

4.1. Використання методики радіочастотної термоабляції в комплексному лікуванні пацієнтів з пухлинами печінки	71
4.1.1. Черезшкірна радіочастотна термоабляція в комплексному лікуванні метастазів у печінці.....	74
4.1.2. Радіочастотна термоабляція при лапаротомному втручанні.....	78
4.2. Аналіз застосування комбінації радіочастотної термоабляції з резекцією печінки та оцінка результатів лікування	81
4.3. Патоморфологічні зміни у печінковій паренхімі та пухлині при використанні методики радіочастотної термоабляції	83
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ ТА АБЛЯЦІЙНИХ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ.....	92
5.1. Найближчі та віддалені результати використання хірургічних методів лікування хворих з метастатичними ураженнями печінки	92
5.2. Найближчі та віддалені результати використання методики радіочастотної термоабляції при лікуванні хворих з метастатичними ураженнями печінки	95
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	101
ВИСНОВКИ.....	114
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	116

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ГЦР	- гепатоцелюлярний рак
ДІ	- довірчий інтервал
КД	- кріодеструкція
КРР	- колоректальний рак
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛФК	- лазерна фотокоагуляція
мКРР	- метастатичний колоректальний рак
МРТ	- магніто-резонансна томографія
МХТ	- монохіміотерапія
НВЧ-ТА	- надвисокочастотна термоабляція
ПРП	- первинний рак печінки
ПХТ	- поліхіміотерапія
РЕА	- раковий ембріональний антиген
РЧТА	- радіочастотна термоабляція
ТГТ	- телегаматерапія
УЗД	- ультразвукове дослідження
ХТ	- хіміотерапія
чРЧТА	- черезшкірна радіочастотна термоабляція

ВСТУП

Актуальність теми.

Внутрішньопечінкові метастази часто представляють дилему для онкологів, через їх значний вплив на прогноз захворювання і можливість розвитку ускладнень [10, 17, 29, 94, 105, 130, 185]. Більшість хворих до цих пір піддаються тільки хіміотерапевтичному лікуванню, часом з незадовільними результатами [34, 61, 65, 104, 135, 140]. Виживаність хворих після рутинного хіміотерапевтичного лікування не перевищує 12 - 18 місяців [7, 144, 151, 175, 200]. Радикальне хірургічне видалення метастазів печінки - поки єдиний метод лікування, який дає позитивні результати [10, 15, 37, 39, 77, 108-110]. За даними Ю.І. Патютка (2010), 5-річна виживаність хворих після радикальних операцій з приводу метастазів колоректального раку (КРР) сягає 50 - 70% [22, 75]. Однак у більшості випадків метастази в печінку виявляються невиданими в силу різних причин: через складність локалізації; через зниження функціональних резервів як самої печінки, так і пацієнта в цілому; у зв'язку з тяжкістю супутньої патології; через похилий вік пацієнта, а також через множинне ураження печінки [51, 74, 101, 194].

Резекції печінки є чинником, що істотно змінює прогноз лікування злоякісних пухлин печінки [21, 39, 42, 57, 60, 64, 76, 95, 97, 158, 165, 170, 176, 179, 192]. Травматичність та віддалені результати повторних резекцій печінки в даний час активно обговорюються, оскільки рецидив в печінці метастатичного КРР після перенесеної резекції відзначається у 25-60% хворих, і тільки 20% з хворих з рецидивом метастатичного КРР після резекції печінки можуть бути піддані повторній резекції [58, 62, 68, 69, 125-129]. Факторами, які важко піддаються оцінці, але які, безсумнівно, впливають на результат операції, є суб'єктивний відбір хворих для повторних резекцій, оскільки очевидно, що далеко не всі хворі з рецидивом метастатичного КРР після резекції печінки можуть бути піддані повторній резекції [75, 76, 103, 117, 153]. Тому, актуальним питанням сучасної онкохірургії є пошук нових шляхів удоскона-

ленні методів лікування даної когорти хворих, одним з яких є вплив на виживаність повторно оперованих хворих за допомогою методів локальної деструкції [1, 9, 11, 13, 14, 23, 159, 177, 194].

Можливість руйнування пухлинних клітин, не ушкоджуючи здорові оточуючі тканини (абляція), завжди займала розум онкологів. Велику кількість різних технологічних і технічних рішень було запропоновано з цією метою. Технології знищення пухлинних клітин включають нагрівання [13], заморозку [8, 25, 35, 49], опромінення [53, 54], хіміотерапію (ХТ) [7, 33, 44, 61, 135, 140, 151, 175, 182, 219], редукцію пухлинного кровотоку, ін'єкції різних хімічних агентів безпосередньо в пухлину, так само як і комбінації цих методів [6, 28, 156, 214, 215, 221]. Одна з цих методик - це методика радіохвильової абляції, тобто руйнування пухлинної структури за допомогою ультразвукових хвиль з частотою 400 - 500 кГц [14, 23, 32, 36, 143].

На початку 90 -х років з'явилися перші статті про застосування радіочастотної термоабляції (РЧТА) при ураженні печінки [167, 207]. Незабаром почалося комерційне використання цієї методики. РЧТА виконувалася з різних доступів: черезшкірно, під час лапаротомії, лапароскопічно [23, 24, 149, 166, 174, 184, 186, 188-190, 193, 210, 213, 217].

Актуальність проблеми полягає у тому, що метод РЧТА є малоінвазивним, не пов'язаним з високим післяопераційним ризиком, у тому числі у хворих з поширеним пухлинним процесом [164, 167, 173, 202].

Але на цей час не вирішений ряд проблемних питань. Наскільки методика РЧТА є радикальною по відношенню до метастатичних пухлин печінки? Наскільки відрізняються найближчі та віддалені результати використання методики РЧТА у порівнянні з резекційними методиками видалення пухлин з печінки та з хіміотерапевтичними методиками лікування? Яким повинний бути протокол використання цієї методики, та які необхідно використовувати методи для спостереження за зоною абляції для своєчасної діагностики прогресування пухлини? Чи є необхідним використання пункційної біопсії зони абляції і в які терміни після операції?

Актуальною дана проблема є ще й по тому, що методику РЧТА можна використовувати у контингента онкологічних хворих, які не підлягають радикальному хірургічному лікуванню. Тому необхідним є подальше удосконалення даної методики [1, 13, 14, 23, 24-26, 30, 31, 33, 47, 48, 52, 222, 226, 230].

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках держбюджетної науково-дослідної роботи кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація програм комплексного лікування та реабілітації хворих на злоякісні пухлини різних локалізацій» (№ держреєстрації 0109U008572), яка виконується з 2010 року, та кафедри хірургії № 1 «Розробка мініінвазивних методів хірургічного лікування захворювань органів грудної клітини, черевної порожнини, судин, метаболічного синдрому ((№ держреєстрації 0109U008568)».

Мета дослідження.

Підвищення ефективності комплексного і комбінованого лікування хворих з метастазами колоректального раку в печінку шляхом застосування методики радіочастотної термічної абляції.

Завдання дослідження.

1. Встановити частоту випадків ураження печінки метастазами колоректального раку, коли за особливостями анатомічного розташування, розповсюдженням пухлинного процесу та соматичному статусу хворих неможливе використання резекційних методик лікування.

2. Визначити показання та протипоказання до використання методики радіочастотної термічної абляції при метастатичному ураженні печінки, вдосконалити технічні прийоми до використання зазначеної методики з різних оперативних доступів.

3. Визначити ступінь ефективності радіочастотної абляції в комбінованому лікуванні метастатичних утворень в печінці у випадку їх нерезектабе-

льності.

4. Вивчити особливості перебігу післяопераційного періоду після виконання радіочастотної термічної абляції ізольовано та у поєднанні з резекційними методиками лікування метастатичних пухлин печінки.

5. Вивчити 2-5-річну виживаність хворих після застосування радіочастотної термічної абляції у комплексному та комбінованому лікуванні метастатичних пухлин печінки.

6. Розробити алгоритм лікування хворих з метастазами колоректального раку в печінку з використанням методики радіочастотної термічної абляції та визначити місце цієї методики серед інших методів лікування.

Об'єкт дослідження. Метастази колоректального раку в печінку.

Предмет дослідження. Методика РЧТА в комплексному лікуванні пацієнтів з метастатичними пухлинами печінки.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний, лабораторні, інструментальні (рентгенологічні, ультразвукові), морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Досліджено особливості лікувального патоморфозу в зоні обробки метастазів колоректального раку в печінку методикою радіочастотної термоабляції в різні терміни післяопераційного періоду.

Визначено доцільність застосування інтраопераційної біопсії з метою оцінки ефективності методу радіочастотної абляції при метастатичних ураженнях печінки.

Визначено особливості перебігу післяопераційного періоду після виконання радіочастотної термоабляції та проведено порівняння їх з результатами використання резекційних методик.

Запропоновано спосіб визначення ефективності проведеної радіочастотної термоабляції пухлин печінки (Патент 91255, UA, МПК А61В 10/00 «Спосіб визначення ефективності проведеної радіочастотної термоабляції пухлин печінки»).

Доведено показники безпосередніх результатів лікування за допомогою радіочастотної абляції та 2-5 річної виживаності даної когорти онкологічних хворих.

Доведено недоцільність багаторазових післяопераційних біопсій. Достатніми для моніторингу повноти некрозу і виникнення рецидивів є КТ та МРТ-контроль.

Практична значимість отриманих результатів.

Розроблений алгоритм лікування хворих з пухлинами печінки за допомогою методу радіочастотної абляції. Результати дослідження впроваджені в діяльність клінік України (Донецький обласний протипухлинний центр, Одеський обласний онкологічний диспансер, Одеська університетська клініка), а також в практику навчального процесу та наукових досліджень кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету.

Поліпшено результати лікування пацієнтів з метастатичними пухлинами печінки завдяки проведенню радіочастотної абляції пухлин печінки в тих випадках, коли використання резекційних методик є технічно неможливим або ризикованим.

Особистий внесок здобувача.

Спільно з науковим керівником сформульовано основну ідею дисертаційної роботи.

Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури, патентно-інформаційний пошук, відбір і розподіл хворих за групами та їх повне клінічне обстеження, виконано оперативні втручання (45% - самостійно, 55% - асистування), динамічне спостереження за хворими, аналіз та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Апробація результатів дослідження.

Основні положення дисертації апробовані на міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2008); науково-практичній конференції «Променеві методи дослі-

дження як діагностичний та лікувальний супровід в онкології» (Київ, 2012); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання хірургії важкодоступних анатомічних зон органів грудної та черевної порожнини» (Донецьк, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 215-й річниці Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (411 Окружного військового ордена Червоної Зірки госпіталю) (Одеса, 2012); науково-практичній конференції «Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний» (Харків, 2013); Всеукраїнській хірургічній науково-практичній та навчально-методичній конференції «Хірургія XXI сторіччя» (VII Скліфосовські читання) (Полтава, 2013); XIII International Euroasian Congress of Surgery and Gastroenterology (Ваку, 2013); VII симпозиумі асоціації лікарів-ендоскопістів України (Коблево, 2014).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 7 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 11 - у матеріалах конференцій та конгресів, видано інформаційний лист. Отримано патент України на винахід.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 142 сторінцях, ілюстрована 15 таблицями та 24 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, аналізу методів дослідження та обстеження пацієнтів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку літератури (230 джерел, у тому числі 93 іноземних).

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ МЕТОДИКИ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННИХ
ТА МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ПЕЧІНКИ
(огляд літератури)

Лікування метастатичних новоутворень у печінці є актуальною й складною проблемою сучасної клінічної онкології тому, що практично у кожного третього онкологічного хворого, незалежно від первинної локалізації пухлинного процесу, ще під час життя визначаються метастази у печінку [4, 10]. Так, захворюваність на первинний рак печінки (ПРП) в Росії становить 3-5 осіб на 100000 населення, тоді як метастатичним – у 20-30 разів більше [3, 4, 16, 20]. Метастази у печінку найчастіше виникають при коло ректальному раку [37, 45, 51]. Колоректальний рак посідає друге місце за частотою виявлення серед злоякісних новоутворень у чоловіків і третє – у жінок. Це щороку становить більш ніж 1,2 млн нових випадків захворюваності в усьому світі [58].

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2011 році виявлено 20254 нових випадків колоректального раку, при цьому 35% хворих не прожили й року після встановлення діагнозу [93]. Загальна захворюваність на КРР в Україні становить 20,7% випадків на 100 тисяч населення, при цьому визначається 18,7% - відсоткова захворюваність на метастатичні його форми [92].

Довгий час пацієнти з пухлинними ураженнями печінки не отримували адекватної терапії і могли розраховувати тільки на симптоматичне лікування. Перші кроки у розвитку печінкової хірургії були зроблені в 60-ті роки, але тільки в кінці минулого століття були розроблені і стандартизовані методи резекції печінки [76, 127]. В даний час лікування пухлин печінки - складний багатофакторний напрямок медицини, що об'єднує, крім хірургічного підходу, застосування сучасних протипухлинних препаратів, використання рентгенохірургічних технологій, а також локальних методів впливу на пух-

лину. Тільки використання всіх названих вище методів у комплексі дозволяє домогтися найбільших успіхів у лікуванні цього важкого контингенту хворих [13, 14, 25, 26, 30, 32, 34, 35, 49, 148, 169].

1.1. Метастази первинного раку печінки і частота метастатичного ураження печінки при пухлинах різних локалізацій

Метастатичні пухлини печінки спостерігаються набагато частіше, ніж первинні (співвідношення - 10:1). Після регіонарних лімфатичних вузлів печінка займає друге місце за частотою ураження органів черевної порожнини метастазами первинних злоякісних пухлин. Пухлини товстої кишки метастазують в печінку більш ніж у 2/3 випадків, пухлини позаабдомінальної локалізації - у 50% випадків. В цілому більше 1/3 злоякісних новоутворень різної локалізації вражають печінку гематогенним шляхом. Найчастіше злоякісні клітини потрапляють в печінку через систему ворітної вени. Первинне вогнище зазвичай локалізується в нижніх відділах стравоходу, шлунку, підшлунковій залозі, товстій кишці [2, 4, 8, 15, 34].

Число хворих з метастазами в печінку становить одну третину від кількості всіх хворих на злоякісні пухлини при коло ректальному раку і поряд з первинним ураженням органа представляє складну проблему для клінічної онкології з точки зору як сучасної діагностики захворювання, так і пошуку найбільш ефективного способу лікування [6, 9, 44, 56, 62].

За даними літератури, на момент встановлення діагнозу майже 20% онкологічних хворих мають метастатичне ураження печінки, у 50% метастази виникають упродовж клінічного перебігу захворювання. У половини хворих причиною смерті є саме метастази в печінку за відсутності ураження пухлинним процесом інших органів [114].

Метастази в печінці мають ряд особливостей: вони локалізуються не тільки в самій печінковій тканині, але й в просвіті лімфатичних і артеріальних судин, а також в глісоновій капсулі [121, 126].

Безпосереднє вrostання ракових пухлин в печінку ззовні може поєднуватися з запальним процесом, а не тільки з пухлинною інфільтрацією. Клінічні спостереження підтверджують, що метастази можуть розвиватися в різні терміни по відношенню до первинних уражень. Метастази в печінці іноді можуть виявлятися раніше, ніж первинне вогнище ураження [65].

Первинний рак печінки виявляють дещо рідше, ніж її метастатичне ураження. Частота його варіює від 1,08 до 50,6% всіх злоякісних новоутворень у світі [159, 162, 170, 183]. Наприклад, в Росії щорічно реєструють 7000 спостережень ПРП [20]. Гепатоцелюлярний рак (ГЦР) становить близько 85% у структурі всіх первинних злоякісних пухлин печінки [34, 129]. Первинний рак печінки найбільш часто метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, внутрішні органи і кістки [126].

За даними деяких авторів, часто первинні пухлини метастазують в печінку при раку підшлункової залози і жовчних проток (58,5%), прямої кишки (50%), молочної залози (44,2%), легенів (41%), яєчників (35%), попереково-ободової кишки (30%), нирок (28%), шлунка (20,8%). Більш рідкісною локалізацією є нейроендокринні пухлини, шкіра (при меланомі), передміхурова залоза. Найбільш значущим шляхом метастазування є портальна емболія пухлинних клітин в печінку. При локалізації пухлини в зонах, які дрениються воротною веною, що є основним шляхом перенесення пухлинних емболів в печінку, частота метастазування досягає 50% [65, 76].

Більш ніж у половини хворих на колоректальний рак розвивається метастатичне ураження печінки, тому КРР домінує в загальній структурі захворюваності пухлинами печінки [57, 102].

За даними дослідників, найбільш часто в печінці визначаються солітарні метастази (61,1%), за ними за кількістю випадків виявлення слідуєть одиничні метастази (24,2%), затим - множинні - 14,1%. Метастази, виявлені до видалення первинної пухлини або протягом перших трьох місяців після цього, автором розцінюються як синхронні (45%). Перше місце по частоті

займають метастази до 3 см в діаметрі (33,75%), на другому місці знаходяться метастази розміром від 3 до 10 см в діаметрі (31,25%) [76].

Нині відсутня єдина узгоджена тактика стосовно вибору оперативного втручання на печінці при її вогнищевих ураженнях. Про це свідчать різні погляди, підходи до визначення показань, методів і варіантів оперативних втручань [75, 76, 117, 128, 130, 142, 145, 153].

1.2. Проблемні питання використання резекційних методик видалення пухлин печінки

Вибір лікувальної тактики при метастазах в печінці визначається не тільки поширеністю метастатичного ураження, а й джерелом метастазів. При раку товстої кишки, нейроендокринних пухлинах, увеальній меланомі метастази в печінці, як правило, носять ізольований характер і тому визначають прогноз захворювання [33, 34]. У цих випадках виправдана активна хірургічна тактика. Основний метод лікування - резекція печінки. Для підвищення резектабельності застосовують передопераційну емболізацію печінкової артерії і неoad'ювантну хіміотерапію [44, 135, 219]. При рецидиві метастазів в залишковій частині печінки показані повторні резекції. При неможливості оперативного лікування та локальної деструкції застосовують артеріальну хіміоемболізацію і регіонарну внутрішньоартеріальну хіміотерапію [144]. При раку шлунка, стравоходу, нирки ураження печінки рідко носить ізольований характер, а прогноз, як правило, несприятливий.

При метастазі пухлин, чутливих до консервативної терапії (рак молочної залози, рак яєчників), резекція печінки показана за наявності ізольованої залишкової пухлини в печінці після проведеного гормонального лікування [65].

На даний час немає єдиної узгодженої тактики щодо вибору обсягу оперативного втручання на печінці при її вогнищевих ураженнях. Про це свідчить відмінність поглядів, підходів до визначення показань, методів і варіантів оперативних втручань [76].

На думку В.А. Вишневського і співавторів (2009), обширна резекція залишається «золотим стандартом» серед інших методів хірургічного лікування хворих із злоякісними пухлинами печінки [10]. На даний час має місце тенденція до збільшення обсягу хірургічного втручання при резекції печінки, яке можливе при використанні новітніх досягнень хірургії. Крім того, обширна резекція печінки на сьогоднішній день - основний метод, що дозволяє домогтися помітного продовження життя, а в ряді випадків і радикального лікування хворих з новоутвореннями печінки. У той же час великі резекції печінки, часто нездійсненні, продовжують залишатися операціями високого ризику, який обумовлений небезпекою як виникнення масивних інтраопераційних кровотеч, так і розвитку важких форм післяопераційної печінкової недостатності. Тому останнім часом в хірургічній гепатології намітилася тенденція до розширення показань до нетравматичних операцій на печінці. У зв'язку з цим з'являються поки нечисленні публікації, які показують, що сегментарна резекція не поступається в радикальності обширним резекціям [68, 102].

Так, японські дослідники К. Tanaka et al. (2008) при аналізі 86 пацієнтів, прооперованих з приводу метастазів колоректального рака у печінку, виявили, що загальна виживаність хворих з перенесеною обширною резекцією була значно гірше, ніж у пацієнтів з множинними метастазами (кількістю до 6 й більше), які підлягли малій резекції ($p=0,028$), хоча клінічні характеристики були порівнянні між двома групами [170].

Для виконання резекцій печінки на сучасному рівні потрібно ряд технічних засобів, які дозволяють визначити функціональні резерви органу, уточнити поширеність пухлинного процесу та зменшити ризик розвитку інтраопераційних і післяопераційних ускладнень. Важливим фактором у плануванні обсягу оперативного втручання є функціональний стан печінки. Відомо, що печінкова недостатність є однією з основних причин післяопераційної летальності при обширних резекціях печінки, особливо у хворих на ПРП. Це

пов'язано з тим, що первинний рак печінки часто розвивається на тлі цирозу або після раніше перенесеного гепатиту [10].

С.В. Лунев та співавтори (2011) у своєму дослідженні провели ретельний огляд сучасних методик резекцій печінки при наявності пухлин, включаючи «західний» і «східний» методи [109].

Між "східною" і "західною" школами існує корінне розходження щодо методу власне резекції печінки. Новітня хірургічна техніка, яка ґрунтується на сучасній концепції анатомічної будови печінки, розроблена у Франції Lortat-Jacob, в США Ochsner, Beattie та іншими хірургами. Суть методу полягає в анатомічному препаруванні і в екстрапечінковій перев'язці біліо-васкулярних утворень. Цей метод відповідає принципу, чинному у всіх відділах хірургії: перед резекцією органу його потрібно скелетувати, анатомічно відпрепарувати відповідні до нього судини, двічі перев'язати їх і після цього перетнути.

Ще у 1961 році в'єтнамський хірург Ton That Tung описав метод, заснований на перетині гепатодуоденальної зв'язки і внутріпаренхімної дісекції. За його даними, права лобектомія триває 6 хвилин, що здається неймовірним, але все ж відповідає факту. Перевагою внутріпаренхімної дісекції є те, що за її допомогою може бути виконана будь-яка типова і атипова резекція печінки, при цьому не доводиться жертвувати здоровими печінковими тканинами. Це дуже швидка і менш шокогенна операція, ніж класична анатомічна резекція [109].

З метою зниження ризику масивної крововтрати широко використовується судинна реконструкція при масивних резекціях печінки, виконуваних з приводу її пухлин. Одним із прикладів подібного втручання може служити артеріолізація портальної вени при лівосторонній трисегментектомії, виконана з приводу протокової холангіокарціноми, що вимагає великого хірургічного втручання. Young A. L. et al. (2008) визначали, що венозний шунт закривався через місяць після використання подібного оперативного втручання, а

післяопераційний період супроводжувався тривалою білірубінемією, яка значно не позначалася на стані пацієнтів [191].

На жаль, чисто хірургічний метод лікування метастатичних уражень печінки - її резекція (атипова або анатомічна), можливий тільки у 10% даного контингенту хворих - при солітарних або унілобарних метастазах. У пацієнтів з множинними метастазами колоректального раку в печінку, які не підлягли спеціальному лікуванню, за даними багатьох досліджень, виживаність складає менш 1 року. Не дивлячись на серйозний прорив в розвиткові хірургічних технологій, доля пацієнтів з пухлинами печінки, котрим у зв'язку з розповсюдженістю процесу і/або низькими функціональними показниками органа, що оперується, неможливо провести оперативне втручання, залишається вельми значною. На даний час ведуться активний пошук і впровадження різних методик, що дозволять підвищити кількість хворих, яким можливо виконати потенціально радикальне лікування [142]. Так, аргентинські дослідники E. de Santibañes та P. A. Clavien (2012) запропонували двохетапну методику резекції печінки *split in situ*, яка поєднує в собі одночасне розділення паренхіми печінки й перев'язку правої гілки воротної вени на першому етапі в якості вигідної стратегії, що приводить до швидкого й помірного збільшення «ремнанта», який залишається [208]. Уральські дослідники Д.В. Чайченко та співавт. (2013) повідомляють про те, що на сьогоднішній день відомі лише 20 випадків застосування даної методики у світовій практиці та 3 – в Росії (у РНЦХ ім. акад. Б. В. Петровського), і описують результати проведеної у Челябінську розширеної гепатектомії *split in situ*. Під час першого етапу було проведено лімфаденектомію гепатодуоденальної зв'язки з виділенням судинних структур, лігірування правої гілки воротної вени і виконано дисекцію паренхіми печінки по раніше наміченій лінії резекції. Перший етап фахівці завершили контролем холе- і гемостазу, дренажуванням черевної порожнини і укладкою ураженої долі печінки в пластиковий пакет з накладеними турнікетами на судинах і воротних структурах. На 6 добу після першого етапу було виконано КТ дослідження, яке продемонструвало збільшення ремнанта з 216

мл до 443 мл, а також – відсутність в ньому МТС. Під час другого етапу, виконаного на 7 добу, було проведено безпосереднє резекцію ураженої паренхіми печінки. Післяопераційний період перебігав гладко, пацієнтку виписано на 17 добу після зняття швів. Позитивний клінічний досвід застосування методики ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy) дозволив авторам дійти висновку про його перспективність при лікуванні пацієнтів з обширним метастатичним ураженням печінки [77].

Українські дослідники І.Б. Щепотін та співавт. (2013) провели порівняльний аналіз синхронних та етапних резекцій печінки у 98 хворих з метастатичним колоректальним раком. Було зареєстровано меншу тривалість оперативного втручання та перебування в стаціонарі хворих, які перенесли синхронні резекції печінки ($316,3 \pm 10,3$) проти ($484,1 \pm 18,3$) хвилин та ($10,2 \pm 0,4$) проти ($23,3 \pm 0,8$) ліжко-днів відповідно). Аналіз проведених досліджень вказує на необхідність розробки диференційного підходу в хірургічному лікуванні синхронного метастатичного колоректального раку. Автори вважають, що подальші роботи можуть бути спрямовані на вивчення факторів прогнозу та критеріїв для відбору пацієнтів у групи хірургічного лікування, оцінки економічного ефекту та якості життя хворих [112].

Таким чином, очевидно, що розвиток хірургічної гепатології приводить до суттєвого поширення показань і підвищення безпеки оперативного лікування пацієнтів з вогнищевими ураженнями печінки. Резекційній хірургії й досі належить провідна роль в лікуванні злоякісних уражень печінки. Тому поліпшення найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування слід шукати на шляхах підвищення анатомічності і, відповідно, радикальності й атравматичності резекцій, а також комбінування з хіміотерапією (ХТ) та методами локальної деструкції метастатичних уражень печінки [8, 10, 57, 68, 69, 70, 147, 159, 170].

1.3. Методи локального впливу на пухлини печінки.

Виконання циторедуктивних операцій на печінці в обсязі видалення метастатичних вузлів призводить до цілком задовільного результату на тлі проведеного в подальшому хіміотерапевтичного лікування [131]. Однак виконанню «повної» циторедуктивної операції піддаються лише 10-20% хворих. Відмовою від хірургічного лікування може бути не тільки множинність метастатичного ураження обох часток печінки, але й висока післяопераційна летальність, пов'язана як з технічними складнощами оперативного втручання, так і з загальним станом хворого [75].

Пацієнти, які в силу різних причин визнані неоперабельними або відмовилися від хірургічного втручання, можуть отримувати лікування у вигляді радіочастотної абляції [11, 12, 24], кріодеструкції [8, 35, 49], хіміоемболізації [25], радіоемболізації, локального введення лікарських агентів, що руйнують пухлину, мікрохвильової коагуляції [26], лазерної термодеструкції та ін. [145, 154, 159, 168].

Таким чином, альтернативою хірургічного видалення злоякісних новоутворень печінки можуть служити методи локального впливу на вогнище метастатичного ураження, до яких відносяться кріодеструкція (КД), лазерна фотокоагуляція (ЛФК) і радіочастотна термоабляція (РЧТА).

Застосування кріохірургії як елемента оперативного втручання починається з появи перших кріогенних систем, що працюють на рідкому азоті при температурі -196°C . Вперше наукове й практичне обґрунтування застосування методу кріодеструкції було отримано в 1970 році в лікуванні доброякісних і злоякісних нейрохірургічних захворювань [25].

При КД відбувається значна дегідратація тканини в процесі утворення кристалів льоду екстра- та інтрацелюлярно, що веде до різкого збільшення електролітів в клітині. Надалі відбувається механічне пошкодження клітинних мембран кристалами льоду. Здавлення клітинних тіл цими кристалами призводить до денатурації фосфоліпідів в клітинних мембранах і припинення рухливості протоплазми, внаслідок чого виникає термічний шок. При-

пинення кровообігу в замороженій тканині веде до утворення осередку ішемічного некрозу [1, 25, 35].

Також при КД в печінці має місце розвиток вогнищ кріонекрозу. Під дією низьких температур окремі печінкові клітини переходять у стан некробіоза, в центрі вогнища при морфологічному дослідженні відзначаються великі вени з явищами вираженого тромбозу. Після відтавання кровотік у великих судинах відновлюється. Дрібні судини при впливі температурою від -40 до -196°C з експозицією від 7 до 30 хвилин піддаються некрозу, при цьому залишається каркас з колагену [1, 8, 25].

Клінічні спостереження показали, що КД - практично не має протипоказань, ефективний метод лікування, який є в деяких випадках методом вибору у пацієнтів з важкою супутньою патологією. Істотна перевага даного методу - можливість неодноразово проводити кріогенне вплив на пухлинне вогнище залежно від лікувального патоморфозу та клінічної картини захворювання [25].

На думку одеських дослідників Б.С. Запорожченка та співавторів (2011), найбільше пошкодження клітинних елементів викликає швидке охолодження зі швидкістю $-(100\pm 10)^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$ і повільне відтавання (довільне відтавання зі швидкістю $(20\pm 5)^{\circ}\text{C}/\text{хв.}$). Автори відзначають, що при цьому відбувається неодноразова загибель клітинних елементів артерії з збереженням її еластичного каркаса, що попереджає ризик кровотечі як під час КД, так і після неї. Кріовплив легко переноситься хворими і не порушує загального їх стану. Вогнище кріовпливу володіє «біологічною інертністю» і викликає мінімальну перифокальну реакцію. Характерним також є відмежованість вогнища деструкції від навколишньої тканини печінки. З 54 хворих, що надійшли в клініку з наявністю метакронних метастатичних вузлів в печінці, 32 хворим була виконана лапароскопічна їх деструкція і 22 хворим - «відкрита» під час реконструктивно-відновних операцій після операції за Гартманом. Катамнестичне спостереження показало найбільшу виживаність при застосуванні кріовпливу на солітарні метастази (57%), у той час як при традиційному хі-

рургічному висіченню солітарних метастазів цей показник склав 44,6%. Медіана життя у хворих до КД склала 48 місяців при синхронних одиночних метастазах і 27 місяців - при множинних; при метахронних - 34 і 18 місяців відповідно. Проведені дослідження дозволили авторам зробити висновок про те, що метод КД метахронних метастазів в печінці, особливо лапароскопічний, має безсумнівні переваги перед хірургічним їх видаленням. Його доцільно використовувати в комплексному лікуванні КРР, а при одиничних метастазах він служить методом вибору з високим ступенем радикальності [49].

Використання кріохірургічних методик в комбінації з хіміотерапією в неoad'ювантному режимі допомагає перевести неоперабельну форму метастатичного ураження печінки в резектабельний стан у 40-50% випадків [35].

Київські дослідники В.Я. Белий і В.М. Чернев (2010) аналізують результати лікування 122 хворих з діагностованою аденокарциномою і виявленими метастатичними ураженнями печінки. 28 хворим внаслідок незадовільних результатів традиційної симптоматичної та системної поліхіміотерапії виконали лапароскопічну КД метастатичних вузлів. Всі піддані КД метастатичні вузли значно (до 30% від вихідного) зменшилися в обсязі, були поступово заміщені рубцевою тканиною, рецидиву пухлинного росту в них не було виявлено; нові метастатичні вузли в ділянках печінки, раніше від них вільних, з'явилися через 3 місяці у 5, через півроку - у 8 і через 9 місяців - у всіх інших пацієнтів. Тривалість життя хворих даної групи була вище, ніж у контрольній: десятимісячна виживаність склала 17,8%.

У зв'язку з недостатнім ефектом лапароскопічної КД як монометоду 34 пацієнтам була проведена комплексна терапія у складі лапароскопічної КД (у тому числі і повторної), місцевого введення цитостатиків пролонгованої дії, суперселективної хіміоемболізації печінки і системної поліхіміотерапії. При цьому методика КД була вдосконалена. Великі метастатичні вузли (діаметром 5-7 см) перед холодним впливом піддавалися електрохірургічній резекції - видаляли до 50% їх обсягу, що дозволяло збільшити радикальність КД за більш короткий час і меншу кількість сеансів. Потім проводили ком-

плексну терапію. Тривалість життя в цій групі хворих була найбільшою: 26-місячна виживаність склала 17,6%, що дозволило авторам судити про запропонованому методі лікування хворих з метастазами в печінку як про метод, що значно збільшує тривалість їх життя і поліпшує її якість [8].

Таким чином, використання КД в комплексному лікуванні метастатичних уражень печінки має відносні протипоказання, добре переноситься, не вимагає великих економічних витрат, дозволяє за рахунок розширення показань до оперативного втручання поліпшити віддалені результати [8, 10, 35, 49], але при цьому складно контролювати глибину ураження здорової тканини. До ускладнень кріодеструкції відносяться інтраопераційна кровотеча, холодове пошкодження прилеглих органів, жовчні свищі, порушення згортання крові, внутрішньопечінкові абсцеси, міоглобінурія, гостра печінкова недостатність. Частота ускладнень становить 15-60 % (в середньому 45 %) [1, 8, 25, 35].

Радіочастотна термоабляція - метод термічного впливу, що супроводжується локальною деструкцією злоякісного вогнища. Метод РЧТА в лікуванні уражень печінки відомий досить давно, коли в 60-х роках ХХ століття рядом зарубіжних авторів були опубліковані дані, що стосувались впливу енергії радіочастотних коливань на тканину печінки в експериментах на тваринах [152]. Вперше радіочастотна коагуляція отримала наукове обґрунтування як ефективний метод, що викликає локальну деструкцію печінки, лише в 1982 році [66]. Дана методика була початково спрямована на максимальне запобігання дисемінації пухлинних клітин при різних резекціях печінки і підвищення резектабельності при множинному метастатичному ураженні. Джерелом тепла в системі є не електрод, а тканина, розігріта під впливом електричного струму, який проходить через неї. У порівнянні з термоаплікатором, який сам випромінює теплову енергію, радіочастотний електрод забезпечує велику глибину і однорідність коагуляційного впливу. У системах для радіочастотної абляції використовуються генератори з частотою 400-500 кГц, що відповідає середній довжині хвилі і достатньо для утворення молекулярного

фрикційного тепла, не викликає нервово-м'язової стимуляції і електротравми [66].

Початково розцінена як циторедуктивна методика у неоперабельних хворих, вона поступово зайняла більш широку нішу в хірургічній гепатології, включивши аспекти обробки зрізу при резекції печінки, а також альтернативи класичному хірургічному лікуванню операбельних хворих з вогнищевими новоутвореннями печінки з високим ступенем осередкового ризику [67].

Для оцінки локального ефекту РЧТА і результатів лікування хворих зі злоякісними пухлинами печінки Д. А. Гранов і співавтори (2007) використовували даний метод для руйнування 47 пухлин у 33 пацієнтів. Процедуру виконували відкритим доступом у 17 і черезшкірно під контролем УЗД – у 16 хворих. Результати оцінювали за допомогою УЗД, КТ, позитронно-емісійної томографії та морфологічного дослідження біоптатів пухлини. Повний некроз пухлини був досягнутий в 39 спостереженнях. При цьому показники 1-, 2- і 3-річної виживаності у п'яти пацієнтів з ПРП склали 100, 80 і 60% відповідно. У групі хворих з метастатичним ураженням печінки (n = 28) показники 1 - та 2-річної виживаності склали 85 і 53%, що дозволило авторам визнати, що РЧТА - ефективний метод локальної деструкції, що дозволив поліпшити результати лікування хворих злоякісними пухлинами печінки [79].

В.А. Сандріков і співавт. (2006) оцінювали найближчі й віддалені результати лікування метастазів КРР в печінку методом РЧТА, виконаної 45 пацієнтам (проведено 47 процедур з коагуляцією 63 метастатичних вузлів). Медіана загальної виживаності склала 14,5 місяців (6-41 міс.) з моменту першої процедури. Кумулятивна 1-, 2- і 3-річна виживаність досягла 85,4, 58,6 і 48,9%. Медіана безрецидивної виживаємості знаходилася в межах 7 місяців (2-24 міс.). Річна і 2-річна виживаність без рецидиву склала 42,1. 23,3. На підставі проведеного проспективного дослідження авторами зроблено висновок про те, що РЧТА - безпечний і ефективний метод лікування метастазів КРР в печінку, але її застосування у даної категорії пацієнтів повинно роз-

глядатися виключно у структурі комбінованої терапії з використанням усіх доступних на сьогоднішній день лікувальних підходів [124].

За даними T. Ruers et al. (2010), виживаність без прогресування пацієнтів з нерезектабельними метастазами КРР в печінці в результаті лікування фоліновою кислотою, 5-фторурацилом і оксаліплатином (FOLFOX), бевацизумабом і РЧТА на вогнища в органі склала 17 місяців порівняно з 10 місяцями у пацієнтів, підданих тільки системній терапії [156].

Американське товариство клінічної онкології (ASCO) в огляді літератури, що стосується застосування радіочастотної абляції для печінкових метастазів КРР, продемонструвало значну варіабельність показників п'ятирічної виживаємості (14-55%) і ризику локального рецидивування пухлини (3,6-60%). При цьому розмір пухлини 3 см і більше або локалізація поблизу великих судин печінки асоційовані з пониженням показників локального контролю, в той час як множинне ураження печінки і позапечінкові прояви хвороби негативно впливають на загальну виживаність [143].

В останні роки перспективним став метод мікрохвильової надвисоко-частотної термоабляції (НВЧ-ТА), який має певні переваги перед радіочастотною абляцією. Вибір діапазону НВЧ згідно законів електродинаміки дозволяє більш ефективно підводити потужність в область впливу.

В. Є. Загайнов (2012) повідомляє про створення приладу для контактного руйнування пухлин локальним впливом надвисоко-частотного випромінювання. Позитивними властивостями запропонованого методу надвисоко-частотної термоабляції є короткий час впливу, програмованість форми і розмірів зони порушення. Як повідомляє автор, з 2005 по 2011 роки виконано 160 резекцій печінки у пацієнтів з метастатичним КРР. Ураження обох часток печінки було відзначено у 75 хворих. Для лікування цих пацієнтів була застосована двоетапна тактика в поєднанні зі надвисоко-частотною термоабляцією. Після лапаротомії в метастаз під контролем УЗД вводилася голка-антена і проводилася НВЧ-ТА. Тривалість процедури при вихідній потужності від 150 до 200 Вт становила 60-140 сек., перебуваючи в прямій залежності

від розмірів метастазів. Час, витрачений на проведені потім етапи операції, був достатнім для збереження кровотоку в ділянці впливу НВЧ-ТА на метастази. При вивченні і порівнянні виживаємості пацієнтів з метастазами в одній і обох частках печінки не було виявлено достатніх відмінностей. Медіана виживання даного контингенту хворих досягла 31 місяць. Результати дослідження дозволили автору зробити висновок про те, що двоетапна тактика з застосуванням НВЧ-ТА значно збільшує резектабельність при метастазах КРР і суттєво зменшує післяопераційну летальність, не надаючи достовірного впливу на віддалені результати [26].

1.4. Патоморфологічні зміни у печінці при використанні термічних методик впливу на пухлину печінки.

На сьогоднішній день докладно досліджено механізм необоротних деструктивних процесів у зоні радіочастотного впливу. Разом з тим, цілий ряд ефектів радіочастотної термоабляції потребує подальшого вивчення. Це стосується динаміки морфологічних змін залежно від тканинних особливостей як ураженого органу, так і пухлини, умов кровотоку, системних ефектів термомодеструкції [29, 32, 54, 89, 100].

Так, виявлені суттєві особливості впливу РЧТА на структури печінки, що залежать від часу впливу і умов кровотоку.

Безпосередньо після РЧТА протягом одної хвилини спостерігається формування макроскопічно помітних концентричних зон впливу: це центральна зона з вогнищами обуглювання, недокрівна проміжна зона, нечітко окреслена периферична зона повнокров'я [33, 36, 54].

Через одну добу після дії спостерігається чітка диференціація чотирьох зон. При мікроскопічному дослідженні виявлено, що структура зон в осередку термоабляції не відповідає очікуваній прямій залежності ступеня пошкодження від близькості до електрода. Центральна зона утворена своєрідно побудованими кавернозними порожнинами неправильної лабіринтоподібної конфігурації, з нерівномірним кровонаповненням і дисоційовано розташова-

ними некротизованими гепатоцитами. Стінки порожнин утворені елементами синусоїдних капілярів і гепатоцитами, які мають здавлений вигляд і пікноморфно змінені. Назовні розташована зона некробіотичної зміни і некротизованих гепатоцитів, частково зруйнованих синусоїдів при вираженому недоокрів'ї. Найбільш виражена реакція на пошкодження у вигляді дифузної нейтрофільної інфільтрації в такій зоні. Периферична зона чітко окреслена за рахунок дифузного повнокров'я, дистрофічні зміни гепатоцитів виражені помірно. Максимальний діаметр вогнища абляції через добу після хвилинного впливу становив 11,0 мм (в середньому 10,0 мм), обсяг 412,0 мм³ [39, 48, 54].

Через 3 доби після термодеструкції втрачається чіткий поділ на 4 зони за рахунок злиття центру та найближчих ділянок. Найбільший діаметр вогнища деструкції становив 15,0 мм, середній обсяг збільшений до 681,0 мм³ (від 551,0 до 585,0). При гістологічному дослідженні виявлено злиття центральної і найближчої до неї зони некробіотичних змін за рахунок прогресування в них некрозу [26].

Російський дослідник В. Є. Загайнов (2012) при морфологічних дослідженнях тканини печінки, отриманої при локальному ушкоджувальному впливі енергії надвисокочастотної термоабляції (НВЧ-ТА) встановив формування трьох зон: центральної - повного руйнування біотканини безпосередньо навколо голки електрода, парацентральної або прикордонної з виявленими необоротними змінами гепатоцитів і руйнуванням мікросудинного русла. Периферична зона характеризувалася оборотними змінами частини гепатоцитів і мікроциркуляторного русла. Розміри зон при рівній експозиції залежали від прикладеної потужності. Результати досліджень довели повторюваність і локальність дії і дозволили вибрати найбільш ефективні режими термоабляції.

Автор вважає, що проведені клінічні дослідження застосування розробленого комплексу дії НВЧ-ТА на метастази КРР в печінці у 19 хворих показали його ефективність. На основі мікроскопічного і ультраструктурного дослідження віддалених препаратів були виявлені особливості руйнування ме-

тастазів локальним впливом енергії НВЧ. Було встановлено, що геометрична зона руйнування метастазу має овоїдну форму навколо робочої частини голки і не залежить від щільності навколишніх тканин. Розмір зони руйнування біологічної тканини (пухлини) пропорційний енергії, що прикладається. Патоморфологічні дослідження, проведені в 11 спостереженнях, показали, що в 10 випадках всі ділянки метастазів, підданих НВЧ-ТА, заміщені фіброзною тканиною [26].

За даними дослідників, РЧТА супроводжується місцевими (більш у зоні введення електрода, набряк тканин по периферії за даними методів візуалізації) і системними (гіперферментемія, постабляційний синдром) реакціями організму у відповідь на термічну травму печінки. Виразність постабляційного синдрому корелює з об'ємом коагульованої пухлинної тканини. Морфологічні зміни тканин, які зазнали РЧТА, в гострій стадії проявляються руйнуванням органел, які виявляються за допомогою електронної мікроскопії. На світлооптичному рівні поява ознак коагуляційного некрозу носить відстрочений характер (починаючи з двох тижнів після РЧТА). Автори вважають, що оскільки вираженість постабляційного синдрому залежить від обсягу коагульованої тканини, у хворих з множинним ураженням печінки доцільно проводити етапне лікування, піддаючи РЧТА не більше 5 вогнищ одночасно. За наявності множинного полісегментарного пухлинного ураження печінки можливе виконання етапних РЧТА, або резекцій печінки в поєднанні з РЧТА. Після РЧТА хворий повинен перебувати під постійним спостереженням у спеціалізованому центрі. При виявленні локальної пухлинної прогресії або нових внутрішньопечінкових вогнищ показано проведення додаткових сеансів РЧТА [1, 11, 14, 23].

В.Г. Бондарь зі співавторами (2013) при аналізі 27 випадків виконання РЧТА під УЗ контролем в комплексному лікуванні поширеного колоректального рака, вказують на те, що, незважаючи на розміри пухлинних вогнищ (від 3 до 7 см), втручання було успішним: ускладнень, окрім гіпертермії на 2-3 добу післяопераційного періоду, не відбувалось. У всіх пацієнтів, які перене-

сли РЧТА, відбувалась стабілізація вогнищ після абляції в терміни від 4 місяців до 1 року [92].

Аналізуючи виконання РЧТА у складі комплексного лікування 42 хворим з метастазами у печінці (112 МТС), запорізькі фахівці А.А. Ковалев та співавт. (2009) роблять висновок про те, що мініінвазивний метод, яким є РЧТА, вигідно відрізняється від резекційних методик значно меншою частотою ускладнень, короткий період медичної реабілітації й дозволяє досягати віддалених результатів, порівнянних з хірургічним лікуванням [90, 91].

1.5. Невирішені питання використання методики радіочастотної термоабляції при лікуванні хворих з пухлинами печінки.

У сучасних публікаціях простежується чітка тенденція до того, що, аналізуючи результати виконання РЧТА при злоякісних новоутвореннях печінки, часто володіючи малим числом спостережень, автори звертають увагу тільки на виживаність і смертність після подібних втручань. Однак цілий ряд можливих різноманітних ускладнень залишається в тіні, а зіткнувшись з ними, хірурги виявляються не готовими до наслідків використання даної методики. Враховуючи вищевикладене, вважаємо за можливе розглянути невіршені питання використання методики РЧТА на аналізі ускладнень, що виникають при цьому.

Як малоінвазивний метод РЧТА має звичайний для всіх пункційних втручань спектр ускладнень [67]. Загальна частота ускладнень, за зведеними даними літератури, не перевищує 7-10%, рівень післяопераційної летальності залишає від 0,5% [23, 24, 67, 164]. На підставі досвіду лікування 84 пацієнтів P.G. Kele et al. (2012) говорять про 8,5% ускладнень, що призвели в 3 спостереженнях до летального результату [173].

Незважаючи на згадану простоту і безпеку, РЧТА є найвищою мірою відповідальним втручанням, яке вимагає від хірурга великого клінічного досвіду, глибоких знань анатомії і біофізичних особливостей радіочастотних впливів [1, 23, 24, 31].

При відносно низькій частоті летальних результатів нерідко відзначаються наслідки проведення РЧТА, що вимагають реанімаційних заходів, а в ряді випадків - екстрених оперативних втручань. Так, за даними китайських дослідників, загальна кількість серйозних ускладнень склала 6,9% при досвіді застосування РЧТА більш ніж у 100 спостереженнях [229].

За спостереженнями російських дослідників Б.І. Долгушина та співавт. (2011), найбільш часто спостерігаються абсцеси печінки (0,9%), внутрішньо-черевні кровотечі (0,7%), субкапсулярні гематоми (0,5%), пошкодження протокової системи (стриктури - 0,5%, жовчовитікання в черевну порожнину - 0,2%), прояви печінкової недостатності (0,8%), легеневі ускладнення (0,8%), опіки в області пасивних електродів (0,6 %) [23, 24].

За даними ряду зарубіжних дослідників, частота ускладнень при черешкірному доступі залишається в середньому у межах 7,2%, при лапароскопічному - 9,5%, при лапаротомному - 9,9% [146, 149, 156, 157, 163, 166, 174, 186].

Аналізуючи викладене вище, слід підкреслити, що на сучасному етапі розвитку онкології відсутня єдина думка про показання до застосування абляційної методики, не вивчені роль і ефективність РЧТА у лікуванні хворих з множинними метастатичними вогнищами в печінці (кількістю більше п'яти) та вогнищами великих розмірів (також більше п'яти). Крім того, залишається відкритим питання, чи є абляція поодиноких невеликих вогнищ у печінці альтернативою резекції. Тому рішення цих важливих питань шляхом наукових контролюємих досліджень з оцінкою віддалених результатів дасть змогу фахівцям судити про ефективність РЧТА у лікуванні метастатичних уражень печінки, а стрімкий перебіг захворювання, коротка тривалість життя даної когорти хворих визначають актуальність проблеми і потребують практичного удосконалення існуючих та пошуку нових методів лікування [86, 98, 200-202].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження.

Дизайн дослідження. В основу дисертаційної роботи покладено комплексний аналіз результатів лікування 98 пацієнтів з метастатичними ураженнями печінки, що проходили лікування в Одеському обласному онкологічному диспансері, який є клінічною базою кафедри онкології з курсом променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини Одеського національного медичного університету, за період з 2007 по 2013 роки.



Рис. 2.1. Логічна структура обстеження й лікування хворих з метастатичними ураженнями печінки.

На рисунку 2.1 наведено логічну структуру обстеження й лікування хворих з метастазами коло ректального раку в печінку.

Хворим було проведено доопераційне обстеження, яке дозволило виявити соматичний статус пацієнта, визначити характер і об'єм ураження печінки, виявити позапечінкові захворювання (первинну пухлину, локальний рецидив, екстрапечінкові метастатичні вогнища).

Клінічне обстеження включало в себе збирання анамнестичних даних з урахуванням характеру перенесених раніше оперативних втручань, особливостей перенесеної хіміотерапії, часу з моменту виявлення вогневищних уражень печінки, наявності симптомів злоякісності ураження, а також виявлення супутніх захворювань, тобто встановлення коморбідного фону основного захворювання – метастатичного ураження печінки.

Окрім анамнестичних даних, зібрані та узагальнені дані інструментального обстеження: іригоскопія, рентгеноскопія органів грудної клітини, УЗД черевної порожнини й малого тазу, огляд гінеколога, уролога, при необхідності - консиліум хіміотерапевта і радіолога.

Проведено лабораторні аналізи: загальний аналіз крові, коагулограма, біохімія крові, обстеження на маркери вірусних гепатитів.

Залежно від виду лікування хворі були розподілені на три репрезентативні групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика застосованих методів лікування.

Клінічна група	Чисельність пацієнтів	Характеристика групи
1	33	Радіочастотна термоабляція + хіміотерапія
2	31	Резекція печінки + хіміотерапія
3	34	Хіміотерапія

Першу (основну) групу склали пацієнти (33 особи), яким в схему хірургічного лікування та хіміотерапії була включена РЧТА. У даній групі чолові-

ків було 17, жінок - 16. Вік пацієнтів коливався від 38 до 78 років, складаючи, в середньому, $(56,21 \pm 5,56)$ років.

У другу групу (групу порівняння) включений 31 хворий, якому була виконана хірургічна резекція метастазів печінки поряд з хіміотерапевтичним лікуванням. У групі було 18 чоловіків і 13 жінок у віці від 40 до 75 років. Середній вік становив $(59,71 \pm 5,57)$ років.

Третя група (34 пацієнта) підлягала хіміотерапевтичному лікуванню за однією з відомих схем (див. Розділ 2) без оперативного втручання на печінці. У групі було 17 чоловіків і 17 жінок у віці від 31 до 76 років (середній вік становив $(58,79 \pm 5,83)$ років). Дані про розподіл пацієнтів за віком і статтю відображені в табл.2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих з метастатичним ураженням печінки за віком і статтю

Вік, років	1 група (n=33)		2 група (n=31)		3 група (n=34)		Усього	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Абс.	%
30-39	-	2	-	-	2	1	5	5,2
40-49	3	5	4	1	1	1	15	15,3
50-59	6	6	6	6	5	7	36	36,7
60-69	6	2	3	3	6	7	27	27,5
70-79	2	1	5	3	3	1	15	15,3
> 80	-	-	-	-	-	-	-	-
Усього	17	16	18	13	17	17	98	100

Як видно з наведеної вище таблиці, чоловіків у досліджуваній когорті було 52 (53,1%, 95% ДІ – 43,11-62,88%), жінок - 46 (46,9%, 95% ДІ – 37,11-56,88%). Серед хворих з метастазами печінки домінували пацієнти у вікових групах 50-59, яких було 36 осіб (36,7%, (95% ДІ – 27,44-46,55%) і 60-69 – 27 осіб (27,5%, 95% ДІ – 19,11-36,88%) років, складаючи в сумі 63 людини (4,2%) від загального числа обстежених. Дані показники відповідають відо-

ним літературним даним, але, за даними Г.В. Бондаря та співавторів (2011), найбільша кількість хворих на КРР наведена у віковій групі 40-49 років (61,0%) [13]. Російська дослідниця З.А. Агаєва (2010) також виділяє дві вікові, найбільш поширені, групи: 51-60 (43,9%) та 41-50 (27,6%) років [2].

Як відомо, труднощі ранньої діагностики будь-якого онкологічного захворювання зумовлені його неспецифічними ознаками, виявленими на стадії локального поширення вогнища. Саме тому основну увагу приділяли збиранню анамнезу у кожного конкретного хворого. Аналіз тривалості онкологічного анамнезу показав наступне (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Тривалість онкологічного анамнезу в обстежених хворих (n=98)

Тривалість анамнезу	1 група (n=33)	2 група (n=31)	3 група (n=34)	Усього
До 1 місяця	2	-	-	2
До 1 року	24	17	21	62
1-2 роки	6	11	7	24
3 роки	-	-	2	2
4 роки	-	-	2	2
> 4 років	1	2	2	5

Таким чином, не дивлячись на диспансеризацію з приводу злоякісного процесу у обстежуваних пацієнтів, переважна їх кількість, за нашими даними, надійшла під спостереження до 1 року з моменту виявлення перших симптомів захворювання – 62 хворих (63,3%, 95% ДІ – 53,44-72,56%). Давність захворювання 1-2 роки визначена у 24 (24,5%, 95% ДІ – 16,43-33,57%), тоді як в строки розвитку захворювання до 1 місяця за наданням спеціалізованої медичної допомоги звернулось лише 2 (2,04%, 95% ДІ – 00,77-04,77%) хворих. Досить великий відсоток (5,1%, 95% ДІ – 00,68-09,32%) хворих з давністю злоякісного анамнезу більше 4 років.

Велику увагу привертала скаргам хворих, аналіз яких відображений в табл. 2.4.

Аналіз скарг пацієнтів з метастатичними ураженнями печінки

Скарга	1 група (n=33)		2 група (n=31)		3 група (n=34)	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
Загальна слабкість	8	12	10	6	2	8
Стомлюваність	2	3	1	2	2	3
Схуднення	4	7	4	2	5	1
Болі в животі	3	4	7	3	3	3
Здуття живота	-	3	1	2	-	-
Утруднене відходження кала	3	4	4	6	2	2
Пронос	2	1	-	-	-	-
Виділення слизу з прямої кишки	1	2	1	4	-	-
Виділення крові з прямої кишки	5	2	3	1	-	-
Болі в правому підребер'ї	7	5	5	2	9	7
Усього випадків	35	43	18	13	23	24

Пацієнти відзначали порушення функції кишок у вигляді наполегливого закрепу, що не купується прийняттям проносних засобів, послаблювальної дієти та ін. Іноді, навпаки, мав місце пронос, частий, рідкий стілець. Причому появу такого рідкого стільця хворі пов'язували, як правило, з похибками в дієті, харчовими отруєннями. Іноді кишкові розлади з'являлися у вигляді чергування проносу й закрепу, здуття і бурчання в животі. Визначалися патологічні виділення під час дефекації (кров, слиз, гній). Причому кров звичайно не була червона, а темна, стара, розкладена, перемішана з каловими масами.

Мало місце порушення загального стану хворих: анемія, загальне нездужання, слабкість, зниження маси тіла, підвищення температури тіла (від субфебрильних цифр до 40-41°C). Поєднання вищевказаних симптомів давало картину токсико-анемічного синдрому.

Як видно з наведеної вище таблиці, найбільш поширеним симптомом у обстежуваних хворих було відчуття загальної слабкості, яке мало місце у 20

(66,6%, 95% ДІ – 50,96-83,04%) пацієнтів 1 групи, у 16 (51,6%, 95% ДІ – 34,41-69,59%) - 2-ї та у 10 (29,4%, 95% ДІ – 13,75-44,25%) - 3-ї груп, що склало, в загальній сукупності, 46,9% від загального числа досліджуваних. Болі в правому підребер'ї відчували 12 (36,4%, 95% ДІ – 19,62-52,38%) пацієнтів 1 групи, 7 (22,5%, 95% ДІ – 08,19-37,81%) - 2-ї і 16 (47,05%, 95% ДІ – 30,22-63,78%) - 3 групи, тобто 35,7% хворих (95% ДІ – 26,50-45,50%).

На різку втрату ваги скаржилися 11 (33,3%, 95% ДІ – 16,96-49,04%), 6 (19,4%, 95% ДІ – 05,19-32,81%) і 6 (17,6%, 95% ДІ – 05,09-30,91%) пацієнтів всіх обстежуваних груп, що склало 23,5% від загального числа хворих. Дискомфорт або болі в області живота відчували 7 (21,2%, 95% ДІ – 07,10-34,90%) хворих 1-ї групи, 10 (32,3%, 95% ДІ – 15,58-48,42%) - 2-ї і 6 (17,6%, 95% ДІ – 05,09-30,91%) - 3-ї групи, що також склало 23,5% (95% ДІ – 15,54-32,46%) від загального числа обстежуваних.

Функціональні розлади (утруднене відходження калу невеликими порціями, помилкові позиви) мали місце у 7 (21,2%, 95% ДІ – 07,10-34,90%) пацієнтів 1-ї групи, 10 (32,3%, 95% ДІ – 15,58-48,42%) - 2-ї і у 4 (11,8%, 95% ДІ – 01,07-22,92%) представників 3-ї групи, тобто у 21,4% (95% ДІ – 13,80-30,20%) обстежуваних.

Патологічні виділення у вигляді виділення крові з прямої кишки відзначали 7 (21,2%, 95% ДІ – 07,10-34,90%) пацієнтів 1-ї групи та 4 (12,9%, 95% ДІ – 01,17-24,84%) - 2-ї, слизу - 3 (9,09%, 95% ДІ – 00,76-18,76%) і 5 (16,1%, 95% ДІ – 03,09-28,90%) - 2-ї, у той час як у пацієнтів 3-ї групи даних змін в загальному стані не було відзначено.

Відомо, що наявність несприятливого коморбидного фону збільшує ризик розвитку ускладнень. У зв'язку з цим нами були проаналізовані дані про супутню патологію у обстежуваних пацієнтів (рис. 2.2)

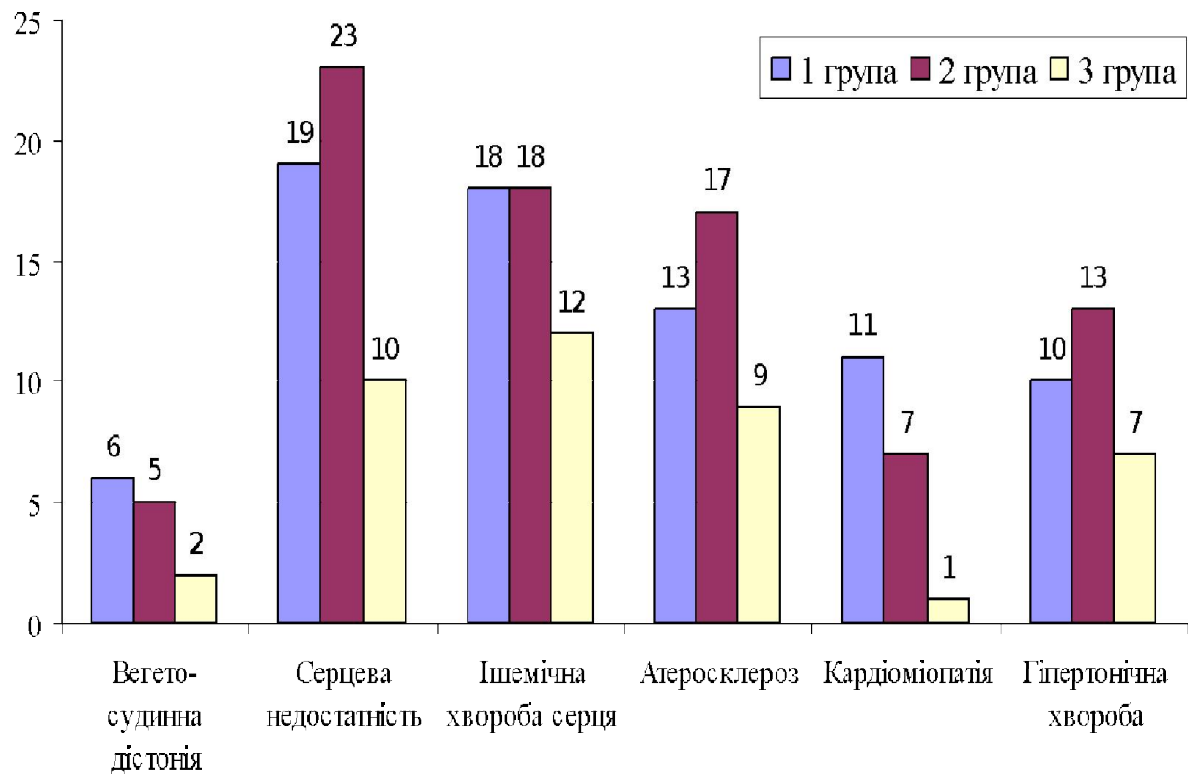


Рис. 2.2. Супутня патологія при метастатичних ураженнях печінки

Як видно з наведеного рисунка, найбільш частими супутніми захворюваннями у хворих з метастазами колоректального раку в печінку були захворювання серцево-судинної системи. Найбільші показники мали місце у 2-й групі, в якій серцеву недостатність відзначали 23 (74,2%, 95% ДІ – 58,56-89,44%) хворих, ішемічну хворобу серця - 18 (58,06%, 95% ДІ – 40,63-75,37%), атеросклероз - 17 (54,8%, 95% ДІ – 37,49-72,51%), гіпертонічну хворобу - 13 (41,9%, 95% ДІ – 24,63-59,37%) хворих. Дещо нижчими були показники за даними нозологіями в 1-й групі: 19 (57,6%, 95% ДІ – 41,16-74,84%), 18 (54,5%, 95% ДІ – 38,03-71,97%), 13 (39,4%, 95% ДІ – 22,36-55,64%), 10 (30,3%, 95% ДІ – 14,36-45,64%) пацієнтів відповідно. Однак в першій групі було виявлено більше випадків кардіоміопатії: 11 (33,3%, 95% ДІ – 16,96-49,04%) проти 7 (22,6%, 95% ДІ – 08,19-37,81%) - у другій. Також в 1-й групі були виявлені по 4 (12,1%, 95% ДІ – 00,91-23,09%) випадки стенокардії, артеріальної гіпертензії та гіпертензивного серця. Отримані нами дані співпа-

дають з показниками російських дослідників, які виявили захворювання серцево-судинної системи у 48,0% пацієнтів з колоректальним раком [101].

При опитуванні привертали увагу до соматичного статусу пацієнтів.

Таким чином, ретельний аналіз супутньої патології сприяв вибору подальшої тактики лікування обстежуваних хворих.

Залежно від локалізації пухлини хворі були розподілені таким чином (табл. 2.5):

Таблиця 2.5

Розподіл хворих в залежності від локалізації первинної пухлини

№	Локалізація пухлини	1 група (n=33)	2 група (n=31)	3 група (n=34)	Усього
1	Пряма кишка, у тому числі:	16	5	13	34
	Верхньоампулярний відділ	6	2	4	12
	Середньоампулярний відділ	10	2	7	19
	Нижньоампулярний відділ	-	1	2	3
2	Ободова кишка, у тому числі:	17	26	21	64
	Висхідний відділ ободової кишки	1	6	3	10
	Попереково-ободова кишка	-	2	3	5
	Низхідний відділ ободової кишки	1	4	4	9
	Сигмовидна кишка	7	8	7	22
	Сліпа кишка	4	2	2	8
	Ректосигмоїдний відділ товстої кишки	4	4	2	10
	Усього випадків	33	31	34	98

Як видно з наведеної вище таблиці, найбільш часто метастатичне ураження печінки визначалося при локалізації первинної пухлини в ободовій кишці - у 64 пацієнтів, що склало 65,3% (95% ДІ – 55,56-74,44%) від загального числа спостережень. Друге місце за частотою склали хворі на рак прямої кишки - 34 пацієнта (34,7 %, (95% ДІ – 25,56-44,44%).

Аналіз метастатичних уражень печінки залежно від статі показав явне домінування чоловіків: 52 (53,1%, 95% ДІ – 43,12-62,88%) проти 46 (46,9%, 95% ДІ – 37,12-56,88%) жінок (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Розподіл хворих залежно від локалізації метастазів у печінці

Локалізація метастазів	1 група (n=33)		2 група (n=31)		3 група (n=34)		Усього	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
Права доля печінки	11	9	10	6	5	7	26	22
Ліва доля печінки	-	1	6	5	1	1	7	7
Білобарне ураження	6	6	2	2	11	9	19	17
Усього	17	16	18	13	17	17	52	46

Найбільш часто пухлинні вогнища при колоректальному метастатичному ураженні печінки визначалися в правій її частці - в 48 (48,9%, 95% ДІ – 39,10-58,90%) випадках. Ліва частка була ураженою в 14 випадках, що склало 14,3% (95% ДІ – 07,13-20,87%). Білобарне ураження печінки було присутнє у 36 пацієнтів, що становило 36,7% (95% ДІ – 27,44-46,56%). Отримані нами дані збігаються з результатами досліджень донецьких онкологів - Г.В. Бондаря і співавт., які також відзначили домінуюче ураження правої частки печінки (63,6 %) порівняно з лівою її часткою - 36,3% [13].

Для більшої деталізації ми проаналізували сегментарне розташування метастазів в двох досліджуваних групах (табл. 2.7).

Аналіз особливостей локалізації метастазів у пацієнтів двох обстежуваних груп (n=64) показав, що найбільш часто процес локалізувався у VIII (28 – 43,75%, 95% ДІ – 31,84-56,16%), VII (23 – 35,93%, 95% ДІ – 24,24-47,76%), VI (19 – 29,7%, 95% ДІ – 18,77-41,23%) та II (17 – 26,56%, 95% ДІ – 16,12-37,88%) сегментах. Найменша кількість метастазів була виявлена у першому сегменті (2 – 3,12%, 95% ДІ - -01,18-07,18%). Наші спостереження

дещо відрізняються від результатів досліджень донецьких дослідників, у яких найбільша частота локалізації метастазів з 98 випадків мала місце поспідовно у V (18 – 30,5%), VII і VIII (по 14 – 23,7%), а найбільш рідкими були локалізації у III (1 – 1,7%) і II (2 – 3,4%) сегментах [13].

Таблиця 2.7

Сегментарна локалізація метастазів печінки

Сегмент печінки	1 група (n=33)		2 група (n=31)		Усього	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
S ₁	-	2	-	-	-	2
S ₂	4	2	6	5	10	7
S ₃	4	3	2	5	6	8
S ₄	5	4	2	1	7	5
S ₅	8	5	2	2	10	7
S ₆	6	9	2	2	8	11
S ₇	11	6	4	2	15	8
S ₈	9	7	10	2	19	9
Усього	47	38	28	19	75	57

Нажаль, ми не змогли провести ретельний аналіз у 3-й групі пацієнтів, які отримували хіміотерапію в комплексі паліативного лікування, оскільки у більшості випадків ураження печінки носило тотальний характер з множинними (до 20 штук) метастазами.

Переважаючою гістологічною структурою була аденокарцинома різного ступеня диференціації (рис. 2.3).

Як видно з наведено нижче рисунку, у досліджуваних хворих домінувала помірnodиференційована аденокарцинома, яка була визначеною у 48 (48,9%) випадках, низькодиференційована аденокарцинома була визначена у 34 (34,7%) і високодиференційована – у 17 (17,4%) пацієнтів.

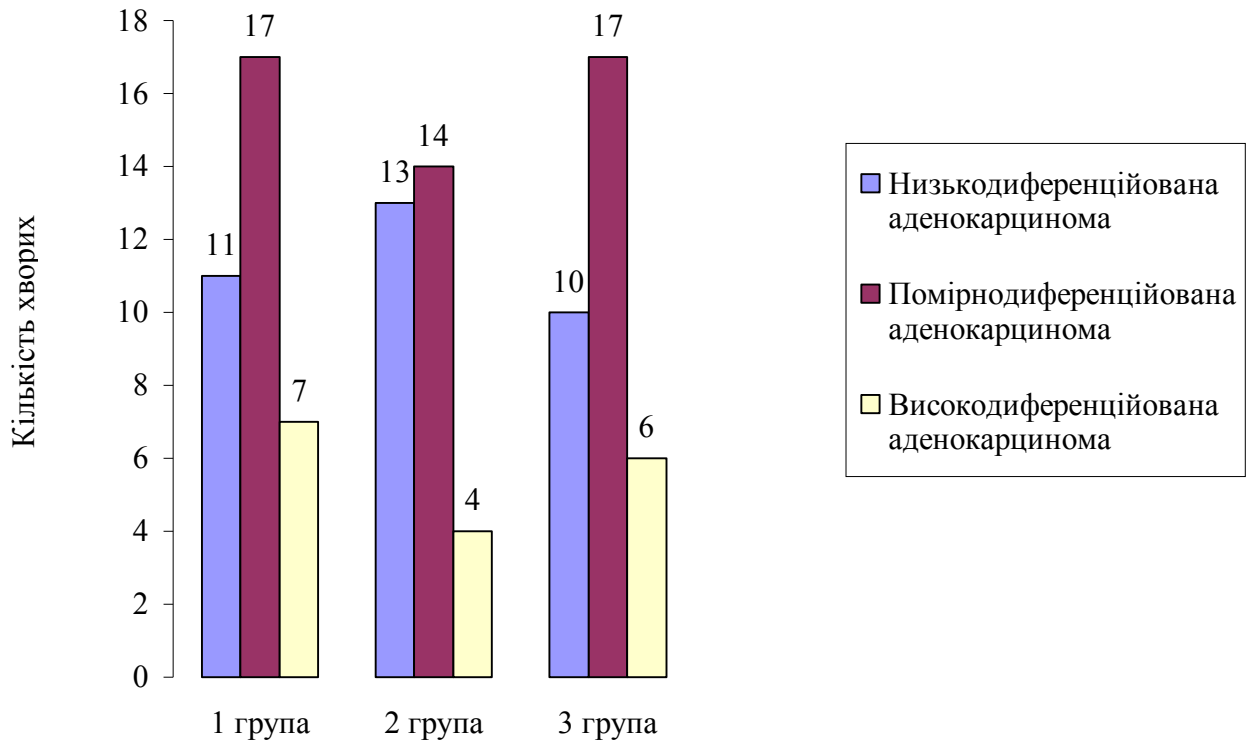


Рис. 2.3. Гістологічна структура уражень печінки (n = 98).

Таким чином, спостережувані хворі не мали принципової різниці за статевовіковим складом, загальним станом, якістю життя, локалізацією та розповсюдженістю метастатичного процесу, характером лікування пухлинного вогнища. Все вище наведене й дало нам підставу провести заплановані наукові дослідження.

2.2. Загальна характеристика методів обстеження

Всім хворим показано проведення передопераційного обстеження, яке дозволяє оцінити соматичний статус пацієнта, визначити характер і обсяг ураження печінки, виявити позапечінкові прояви захворювання (первинну пухлину, локальний рецидив, екстрапечінкові метастатичні вогнища).

Для верифікації діагнозу та стадії захворювання були використані наступні методи: клінічні; клініко-інструментальні (рентгенологічні; ендоскопічні дослідження, УЗД); морфологічні (гістологічний, цитологічні); лабораторні; статистичні методи обробки матеріалу.

Як було сказано вище, клінічне обстеження включало збір анамнестичних даних з урахуванням характеру раніше перенесених оперативних втручань, особливості перенесеної хіміотерапії, часу з моменту виявлення вогнищевих утворень печінки, наявності симптомів злоякісності ураження, виявлення супутніх захворювань.

Також клінічний метод дослідження включав об'єктивне обстеження хворого (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, обов'язкове вимірювання температури тіла); клініко-лабораторні та інструментальні дані, необхідні для визначення стадії злоякісного процесу, подальшого визначення обсягу та характеру планованого оперативного втручання і подальшого спеціального лікування.

Фізикальне обстеження включало в себе огляд шкірних покривів і слизових оболонок; пальпацію периферичних лімфовузлів (надключичні, пахові, стегнові, пахові); пальцеве дослідження *per rectum* і *per vaginam*; перкусію і аускультацию.

Для виключення локального рецидиву хворим з метастазами КРР показано виконання колоноскопії (за показаннями - іригографії).

З метою виявлення екстрапечінкової дисемінації всім хворим показано проведення рентгенографії або КТ грудної клітини.

Ректороманоскопію - ендоскопічне дослідження слизової оболонки прямої кишки, ректосигмовидного відділу товстої кишки і нижнього відділу сигмовидної кишки проводили за допомогою спеціального приладу - ректоскопа. Спочатку проводили безпосереднє пальцеве дослідження. Після перевірки роботи освітлювальної системи приладу і змазування його тубуса лідокаїновим гелем його вводили в задній прохід по поздовжній вісі на глибину приблизно 5 см. Видаляли обтуратор і далі ректороманоскопія проходила тільки під контролем зору. Поки тубус слідував по просвіту кишки, туди постійно підкачували невелику кількість повітря.

При проведенні процедури оцінювали колір, вологість, блиск, рельєф і еластичність слизової оболонки, її складчастість, судинний малюнок, тонус і

рухову функцію кишки. Особливу увагу приділяли пошуку патологічних змін.

Рентгенологічне дослідження проводилося на апараті РДК F52 - 8С (Китай, 2008). Всім хворим на етапі поліклінічного обстеження і при госпіталізації в клініку, а також у процесі стаціонарного обстеження і лікування виконувалася іригоскопія. За 1-2 дні до дослідження призначали бесшлаковий раціон, за добу - 40,0 мл касторової олії per os. Увечері напередодні дослідження виконували 3 очисні клізми. Вечеря не дозволялася. Вранці в день дослідження хворий не снідав, йому виконували додаткову очисну клізму. В якості рентгеноконтрастної речовини використовували водну суспензію сульфату барію з розрахунку 400 г сухого порошку на 1600-2000 мл води.

Також виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і малого тазу, використовуючи при цьому апарат Medison SE - 8000 (Medison, Південна Корея). Дане дослідження дозволяло отримати 2-D зображення ураженого пухлиною органу і визначити метастатичне ураження печінки. При доопераційному обстеженні в алгоритм ультразвукового огляду печінки були включені наступні параметри: контури капсули печінки, розмір печінки, ехоструктури паренхіми печінки. Вивчалися параметри вогнищ у печінці: число вогнищ (солітарний, множинний), розміри вогнища, межі (чіткість контуру) вогнищ, ехогенність і структура вогнищ, форма вогнища (кругла, овальна, неправильної форми), локалізація вогнищ (за сегментами, моно- або білобарно, поверхнево (субкапсулярні) або глибоко локалізовані осередки і т.д.).

При УЗД у В-режимі проводили оцінку числа, розмірів, форми, структури, контурів і сегментарної локалізації утворень печінки.

Пацієнтам також виконувалася комп'ютерна томографія печінки з внутрішньовенним контрастуванням. Нативне дослідження печінки на комп'ютерному томографі дозволяє виявляти лише великі метастази і великі ураження органу. Таке дослідження недостатньо для вирішення питань лікувальної тактики у більшості хворих.

Для підвищення діагностичних можливостей КТ застосовували внутрішньовенне болюсне контрастування шляхом введення контрастного препарату автоматичним ін'єктором зі швидкістю 3 мл/сек. З метою отримання артеріальної фази контрастування сканування виконували з затримкою 30 секунд від початку введення контрастного препарату. Для отримання венозної фази контрастування сканування проводили з затримкою 80 секунд від початку введення контрастного препарату. Такий варіант внутрішньовенного введення дозволяє не тільки швидко ввести в вену всю дозу контрастного препарату, але й синхронізувати його введення з початком виконання сканування. Це дає можливість отримати знімки всіх фаз контрастування, а саме артеріальної, венозної та відстроченої фаз.

Для діагностики переважної більшості внутрішньопечінкових метастазів найбільш інформативною є венозна фаза контрастування, лише іноді вони краще візуалізуються в артеріальну або відстрочену фазу (гепатоцелюлярного раку). Метастази визначаються у вигляді гіподенсних вогнищ різної внутрішньопечінкової локалізації та розмірів. Додатковий діагностичний симптом - поява в венозну фазу контрастування навколо внутрішньопечінкових вогнищ гіперденсного обідка, що спостерігається при багатьох метастазах і дозволяє чітко їх діагностувати.

Важливо, що в венозну фазу контрастування при КТ візуалізуються не тільки метастази, а й внутрішньопечінкові вени, завдяки чому можна більш точно зорієнтуватися щодо сегментарного розташування вогнищ. Дослідження дозволяє встановити топічну локалізацію метастазів з визначенням уражених сегментів печінки і виявити залучення в пухлинний процес таких великих венозних стовбурів, як нижня порожниста вена, права, середня й ліва печінкові вени, стовбур, права і ліва гілка ворітної вени, що необхідно, як для вироблення подальшої хірургічної тактики - можливості і обсязі резекції, так і для вирішення питання про можливість виконання РЧТА.

Обов'язковим було виконання іригоскопії з використанням барієвої клізми, з подвійним контрастуванням (з повітрям), що дозволяло досліджувати рельєф слизової товстої кишки.

Морфологічне (гістологічне) дослідження для верифікації і визначення стадії пухлини проводилося за допомогою забарвлення зрізів гістопрепаратів гематоксилін - еозином. Гістологічні дослідження використовували з метою уточнення стадій захворювання, ступеня диференціювання пухлини, наявності метастазів у регіонарних лімфовузлах і ступеня проростання кишкової стінки пухлиною.

Цитологічне дослідження пухлини проводилося за допомогою фарбування препаратів азур-еозиною сумішшю за методом Н.Г. Алексєєва, Ф.А. Астраханцева, Т.І. Нечаєва, а також за допомогою уніфікованого забарвлення цитологічних препаратів азур-еозиною сумішшю Паппенгейма.

Тонкоголкову пункційну біопсію (метод морфологічної оцінки пухлин печінки) здійснювали під контролем УЗД, використовуючи при цьому голки довжиною 10-15 см з зовнішнім діаметром голки 0,5 - 1,2 мм.

На сьогодні оптимальним способом отримання біоптату печінки є черезшкірна пункційна трепан - біопсія печінки під безперервним ультразвуковим контролем з використанням доплерографічних методів.

В даний час оптимальним інструментом для черезшкірної пункційної біопсії печінки є спеціальна голка - трепан діаметром 16 G (1,6 мм), довжиною 150-200 мм з ріжучим механізмом взяття матеріалу. При біопсії такою голкою отримують циліндричний стовпчик тканини діаметром 1,6 мм, довжиною до 9 мм, що містить не менше 4 часточок і 3 порталних трактів, тобто необхідний мінімум структур печінкової паренхіми для достовірного результату дослідження.

Поряд з оцінкою функціонального стану паренхіми печінки проводили вивчення стану міокарда (за даними електрокардіографії, ехокардіографії), функції зовнішнього дихання (спірометрія).

Пацієнтам виконувалися лабораторні дослідження за прийнятими методиками, які включали в себе: загальні аналізи крові та сечі; біохімічний аналіз крові; визначення показників коагулограми;

Виконання представленого діагностичного комплексу обстеження пацієнта з метастатичним ураженням печінки допомагало судити про вибір методу лікування.

2.3. Методи лікування.

2.3.1. Радіочастотна термоабляція. Початково розцінена як циторедуктивна методика у неоперабельних хворих, РЧТА поступово зайняла більш широку нішу в хірургічній гепатології, включивши аспекти обробки зрізу при резекції печінки, а також альтернативи класичному хірургічному лікуванню операбельних хворих з вогнищевими новоутвореннями печінки і з високим ступенем операційного ризику.

Система для радіочастотної термоабляції складається з електронного приладу, основним елементом якого є РЧ-генератор RITA 1500X (RITA Medical Systems Inc., Фрімонт, Каліфорнія). Його максимальна потужність 250 Вт, частота - приблизно 460кГц. Також у комплект приладу входять електроди та інші компоненти. Електрод Starburst XL - один з найбільш важливих елементів радіочастотної системи, який вводиться безпосередньо в пухлину для її теплової деструкції. Він складається з канюлі 14 G, в якій розташовані 9 зубчастих електродів. Коли дані електроди повністю висунуті, вони приймають конфігурацію «різдвяної ялинки» з максимальним діаметром 5 см. Зубці також можуть бути висунутими частково для обробки меншого об'єму тканини. В 5 з 9 електродів інтегровані активні термопари. Коли електроди повністю висунуті, потужність збільшується до максимальної приблизно за 0,5 – 2 хвилини. Пікова потужність підтримується, доки температура на кінчиках електродів не перевищує заданої. Якщо температура висунутих електродів більше 50°C протягом одної хвилини після абляції, вважається, що вплив виконано адекватно.

Інший різновид електроду - Habib 4x Bi-Polar, використовувався для резекції печінки. Ультразвуковий сканер Mini Focus використовувався разом зі стерилізуючим датчиком для інтраопераційного УЗД. Комп'ютерний томограф Siemens SOMATOM Emotion (2004) використовувався для контролю над повнотою радіоабляції. Успішність і повноту абляції оцінювали за допомогою двофазної контрастної КТ, виконаної між 7 і 10 днями після процедури. Цей період часу був обраний, щоб уникнути посилення контрастування навколо вогнища, яке спостерігається протягом перших 3 днів після термодеструкції. Переважно використовували сканограми у венозній або ранній відстроченій фазах контрастуванням - при гіповаскулярних ураженнях (метастази), в артеріальній і портальній фазах - при гіперваскулярних ураженнях.

Хабіб 4Х являє собою електрохірургічний багатоелектродний біполярний пристрій для радіочастотної резекції, який складається з 4 голок - електродів, розташованих у вигляді прямокутника 6x7 мм. Існує два варіанти: перший з довгими (120 мм) електродами і другий - з короткими (60 мм) електродами. Хабіб 4Х з'єднується з радіочастотним генератором RITA 1500X спеціальним кабелем. Для коагуляції тканин застосовується енергія радіочастотного спектру, крім того, є лапароскопічний електрод, за допомогою якого можливе виконання малоінвазивних резекцій печінки.

Голки виступають в якості радіочастотних електродів і виконані з нержавіючої сталі, покритої антипригарним покриттям з полірованого нітриду титану з метою полегшення введення і видалення зонда з тканини печінки. Варіант пристрою з довгими голками застосовується для дії на глибоко розташовані відділи печінки. Активними є тільки дистальні 40 мм електрода, інша частина електрода ізольована (рис. 2.1), що дозволяє підвищити безпеку роботи з електродом.



Рис. 2.3. Хабіб 4Х – електрохірургічний багатозондовий біполярний пристрій для радіочастотної резекції.

Варіант Хабіб з короткими електродами був розроблений для виконання точкової коагуляції паренхіми, особливо для коагулювання поверхневих судин, зокрема, для зупинки залишкової кровотечі після резекції печінки.

Новий електрод робить апарат RITA 1500X універсальним апаратом для лікування пухлинних уражень паренхіматозних органів. Дана система є апаратом, що поєднує в собі можливості двох найбільш ефективних органозберігаючих методів лікування пухлин паренхіматозних органів - резекції та радіочастотної абляції вогнищевих новоутворень.



Рис. 2.4. Модифікація зонда для лапароскопічних резекцій.

Механізм терапевтичної дії РЧТА зводиться до швидкого нагрівання тканин і загибелі клітин. Термічний ефект заснований на дуже швидкому коливальному русі молекул води, що міститься в тканинах. Виділення тепла відбувається через зміни напрямку руху іонів під впливом високочастотного (460 кГц) струму, відбувається швидке нагрівання до 50-100°C. Зонди RITA Medical мають систему контролю температури. Вона вимірюється за допомогою сенсорів, розташованих на кінцях електродів - антен. Контроль температури дозволяє переконатися в ефективності абляції і забезпечити частоту локального рецидивування менше 10%.

Виділяються 5 етапів абляції:

- планування;
- прицілювання;
- моніторинг;
- контроль ефективності;
- оцінки ефективності.

Етапи планування - прицілювання. Ці етапи тісно пов'язані один з одним. Важливо визначити тактичні аспекти, які можуть впливати на технічну ефективність втручання. Необхідно знати про раніше перенесені операції та доступи, що може не тільки змінити топографію самої кукси печінки, але й взаємини з прилеглими органами у вигляді їх фіксації до лінії резекції. Велике значення мають розмір, множинність, локалізація ураження, сам процес виявлення вогнищ і визначення акустичних і інтервенційних доступів до них, визначення шляхів їх вирішення з точки зору безпеки та технічної успішності.

Безпосередньо етап «прицілювання і позиціонування» полягає в точності введення електрода в пухлину. УЗД дозволяє домогтися гарної візуалізації його ходу й положення в режимі реального часу. Чим вище точність установки електрода у вогнище, з урахуванням конструктивних та калібрувальних особливостей кожного, тим ефективніше виявиться абляція. Неточне планування й установка електродів - найбільш часта причина

наявності залишкових непошкоджених острівців пухлинної тканини, ніж недостатня енергетична обробка вогнища.

Для запобігання акустичної сліпоті під час черезшкірної маніпуляції за умови наявності одиночних електродів, до початку маніпуляції можливо «змоделювати» перекриття сферичних зон абляції один одним за рахунок використання декількох електродів одночасно, встановлених в різних площинах і кутах нахилу по відношенню один до одного. Для цього треба повністю бачити вогнище.

Етап моніторингу. При позиціонуванні голчастого електрода принципово важливо візуалізувати колючу частину кінчика за дистальною межею пухлини. Після прицільної пункції вогнища включається подача рідини перистальтичним насосом і починається робота генератора. Генератор зазвичай працює в імпеданс - залежному режимі, який дозволяє автоматично зменшувати потужність при зростанні опору тканин, що сприяє збільшенню зони коагуляційного некрозу. При цьому проводиться УЗ-контроль формування зони РЧТА і спостереження за оточуючими анатомічними структурами. Спочатку на обох полюсах робочої частини електрода з'являються яскраві гіперехогенні структури, які поступово зливаються в єдину гіперехогенну зону, що продовжує збільшуватися в розмірах.

Важливо постійно здійснювати контроль положення електрода з декількох точок для того, щоб переконатися, що електрод точно позиціонується в центрі вогнища.

Після того, як транзиторна гіперехогенна зона (синоніми - «ультразвукова буря», «ультразвукова хмара», «снігопад», «газова вуаль», «out gassing») повністю охопить вогнище з перевищенням його розмірів на 1 см, генератор відключається. Час впливу залежить від характеру вогнища (його щільності, вмісту рідини, розмірів), але зазвичай становить від 10 до 15 хвилин. Велика тривалість впливу не сприяє суттєвому збільшенню гіперехогенної зони, і, якщо частина утворення залишається незмінною, то

можливе введення додаткового електрода і здійснення ще одного 10-15 хвилинного сеансу.

При використанні розкривних електродів, видимі зміни спочатку виникають в тканинах, що оточують пухлину, на кінцях голчастих складових, при досягненні температури 70-80°C (у вигляді появи множинних дрібних гіперехогенних сигналів в тканинах і судинних структурах), що поширюються від периферії до центру із зростанням температури до 100-110°C з перекриванням меж вогнища.

Контроль ефективності визначається з моменту самої маніпуляції, маючи своїм відображенням розмір гіперехогенної зони, який повинен, як мінімум, повністю перекривати пухлинний масив. Однак транзиторна гіперехогенна зона екранує безпосередню область обробки, перевищуючи справжні розміри несформованого некрозу, що позбавляє можливості «поточної» оцінки повноти впливу на пухлину і подальшого коректування положення електродів.

Після завершення РЧТА зона деструкції являє собою яскраву гіперехогенну область, що дає широку акустичну тінь, діаметр якої повинен перевищувати первинні розміри метастазу не менше, ніж на 1 см.

При виявленні ексцентричного розташування електрода проводиться повторна пункція вогнища з попередньою термообробкою старого пункційного каналу, щоб уникнути кровотечі або пухлинної дисемінації, або виконується введення додаткових електродів у вогнище і обробка його з декількох точок. Два і більше електрода вводяться за наявності декількох поруч розташованих вогнищ, щоб уникнути «втрати» утворення після виконання обробки сусіднього.

Електрод витягується з паренхіми печінки при працюючому в ручному режимі на максимальній потужності генераторі. Таким чином, досягається термообробка пункційного каналу, що перешкоджає кровотечі і пухлинній дисемінації. Видалення електрода необхідно виконувати під УЗ-контролем

для запобігання термотравми магістральних судин, жовчних проток, порожнистих органів.

Етап оцінки ефективності. Після відключення генератора припиняється подача охолоджуючої рідини і вимірюється температура, досягнута в центрі вогнища. При нормальній роботі генератора вона може становити від 60 до 95°C, складаючи в середньому 60-70°C, при меншій температурі існує ймовірність того, що зона РЧТА є недостатньою.

Підготовка до процедури абляції.

Перед тим, як планувати процедуру, повинні бути доступні нещодавні дані КТ або МРТ або отримані додаткові зображення перед інтервенцією. Підготовляють венозний доступ великого калібру і починають внутрішньовенне введення рідини, периінтервенційну антибактеріальну терапію. На стегна пацієнта укладають два заземлюючих самоклеючих REM-електрода. Після цього виконують загальну анестезію. У всіх стадіях процедури здійснюється моніторування життєво важливих показників, контроль аксиллярної температури тіла пацієнта, щоб уникнути перегрівання.

Загальний опис методики.

Використовувався відкритий операційний доступ. Після видалення первинної пухлини (у разі комбінованих операцій), в пухлину вводилася спеціальна радіочастотна голка (зонд) Starburst XL зі спадним масивом елементів - антен. Електроди приєднують до РЧ - генератору потужністю 100-150 Вт. Після розгортання масиву електродів у вогнищі приступають до деструкції при бажаній температурі протягом 8-25 хвилин в залежності від обладнання і конкретних розмірів ураження. Електроди відтворюють сферичну область коагуляції тканин діаметром 5 -7см (залежно від моделі електрода). Контроль позиціонування голки електрода на операційному столі здійснюється за допомогою УЗД з стерильним інтраопераційним датчиком. Температура вимірюється за допомогою 5 сенсорів, розташованих на кінцях елементів - антен. Для моніторування процесу абляції використовують переносний комп'ютер з відповідним програмним забезпеченням. У разі

наявності показань для резекції печінки, за допомогою електрода Nabiv 4x Bi-Polar, приєднаного до генератора, формують лінійну зону коагуляційного некрозу, по якій проводять резекцію ділянки печінки без небезпеки кровотечі та жовчного відтоку.

Для підвищення ефективності черезшкірної РЧТА (чРЧТА) розроблений наступний протокол її проведення:

При застосуванні одиночної голки:

1. За один сеанс чРЧТА можлива обробка не більше 5 вогнищ;
2. Розміри вогнищ - 1-5 см (переважно 1,5-3 см);
3. Положення пацієнта повинно забезпечувати оптимальний доступ до вогнища;
4. Оптимальне знеболювання – загальна анестезія;
5. Число вколів залежить від розмірів вогнища, від довжини робочої частини електрода, від числа використовуваних електродів (одиночних);
6. УЗ-контроль за встановленням і розташуванням електродів здійснюється з декількох точок;
7. Час впливу не є визначальним фактором; враховується адекватне співвідношення опору та потужності впливу при досягненні мінімально необхідної температури ($> 60^{\circ}\text{C}$);
8. Необхідно домогтися перекриття зоною РЧТА вогнища з урахуванням хибно-позитивного акустичного ефекту «газової вуалі»;
9. Необхідна обробка пункційного каналу;
10. В ході і після завершення сеансу необхідна оцінка появи інтрапаренхіматозних, подкапсульних і позапечінкових рідинних скупчень.

Відкрита РЧТА (лапаротомним доступом).

Відкрита РЧТА особливо виправдана у випадках, коли одномоментно планується видалення первинної пухлини товстої кишки, резекція печінки, при виражених зрощеннях з межуванням порожнистих органів. При цьому РЧТА вимагає достатнього доступу до печінки. Вкрай важлива певна маневреність електродом в операційному полі, що вимагає від хірургів

забезпечення достатньої рухливості органу, тобто значної мобілізації печінки. У разі поєднання РЧТА з резекцією печінки рекомендується виконання J - подібного доступу.

Якщо в ході втручання планується першим етапом видалення первинної пухлини товстої кишки, то в такому випадку перевага віддається серединній лапаротомії, яку потім, за необхідності, можна додатково розширити направо.

Для інтраопераційного УЗД використовуються мініатюрні датчики, які мають бути простерилізованими, що мають доплерівські функції, а також спеціальні адаптери. Це дозволяє виконати прицільну пункцію патологічних вогнищ, що підлягають РЧТА, і контролювати їх судинне оточення. При інтраопераційному виконанні РЧТА візуалізація вогнищ є більш виразною.

Основні етапи впливу подібні з такими при черезшкірній РЧТА, включаючи обов'язкову термообробку пункційного каналу.

У ході відкритих РЧТА, особливо при вогнищах більшого діаметру добре зарекомендувала себе система RITA®Medical Systems. За рахунок висувної системи активного електрода, що розпускається, можлива повноцінна обробка вогнища розмірами 5 см з одного вкола.

Після видалення електродів проводиться контроль гемостазу. Рекомендується установка контрольного силіконового дренажу.

2.3.2. Методи хірургічного лікування. На сьогоднішній день методом вибору в лікуванні пацієнтів з метастатичним ураженням печінки є її резекція.

Операцію проводили під загальним знеболюванням. Після інтраопераційної ревізії для виключення генералізації захворювання печінку мобілізували в залежності від розміру і локалізації пухлини для резекції. Після визначення пухлини, за допомогою бімануальної пальпації та інтраопераційного ультразвукового дослідження визначали майбутню лінію резекції пухлини на відстані не менше 1 см від краю пухлини.

Для проведення резекції печінки хворого укладали на спину. Доступ в черевну порожнину здійснювали за допомогою верхньосерединної лапаротомії. При необхідності втручання на правій долі печінки лапаротомний розріз доповнювали розрізом передньої черевної стінки розміром до 6 см з пересіченням прямого м'язу живота. Далі в черевній порожнині мобілізували частку, яка підлягала резекції, відсікаючи фіксуючі її зв'язки. Для звільнення лівої частки перерізували круглу, серповидну, трикутну ліву вінцеву зв'язку печінки до нижньої порожнистої вени, а також печінково - шлункову зв'язку. При звільненні правої частки відсікали праву трикутну зв'язку печінки, і в ході обертання останньої до середини відокремлювали її від діафрагми, до порожнистої вени. При виконанні даного маневру стежили за тим, щоб у ході цього не пошкодити правий наднирник і його судини, а також нижню порожнисту вену, в яку незалежно від великої печінки У процесі лікування кожного онкологічного хворого на тому чи іншому етапі розглядали питання про можливість і доцільність хіміотерапії. Використання цього методу завжди було індивідуалізоване. Хіміотерапію застосовували суворо за показаннями, з урахуванням не тільки особливостей патологічного процесу, але й загального стану хворого.

2.3.3. Хіміотерапія метастатичних уражень печінки. З метою гальмування проліферації або необоротного ушкодження пухлинних клітин нами застосовувалася хіміотерапія, як складова комплексного лікування метастатичних уражень печінки.

Найбільш повно всі аспекти хіміотерапії пухлин відображає термін «лікарська терапія» пухлин, що припускає застосування синтетичних препаратів, речовин природного походження, антибіотиків, та інших протипухлинних засобів, у тому числі модифікаторів біологічних реакцій (табл. 2.9).

Схема хіміотерапії паліативного лікування первинного пухлинного вогнища

Вид хіміон-фузії	Режим і кратність	Препарати
Схема FOLFOX4	1 раз в 3 тижні 6-9 циклів	Оксаліплатін 85 мг/м ² болюсно 5FU 400 мг/м ² болюсно 5FU 1200 мг/м ² за 48 годин + лейковорін
Схема FOLFIRI	1 раз в 3 тижні 6-9 циклів	Іринотекан 80 мг/м ² болюсно 5FU 400 мг/м ² болюсно 5FU 1200 мг/м ² за 48 годин + лейковорін
Схема Сарох	5 днів на тиждень 1 раз на тиждень	Кселода по 800 мг / м ² 2 рази на добу + оксаліплатін 50 мг / м ²
Схема Mayo Clinic	1–5 днів 1-5 днів	Лейковорін 20 мг/м ² , 1, 5 ФУ 425 мг/м ²
Схема Xeliri	1 раз в 3 тижня	Іринотекан 250 мг/м ² в 400 мл 5% розчину глюкози внутрішньовенно протягом 90 хвилин Капецитабін (кселода) 1000 мг/м ² всередину в 2 прийоми (вранці та ввечері) дні з 1 по 14.

При оцінці ефективності методів лікування враховували як найближчі, так і віддалені результати. Вивчали загальну тривалість життя і час до прогресування процесу.

Другорядними критеріями ефективності лікування вважали ступінь крововтрати, тривалість і особливості післяопераційного періода (наявність ускладнень, потреба у медикаментозній терапії, у тому числі в анальгетиках),

здатність хворого перенести ад'ювантну ХТ, терміни початку хіміотерапії після хірургічного втручання.

2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження

При аналізі даних нами були використані математичні (статистичні) методи їх обробки: непараметричні (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена r_s), критерій Вілкоксона (однорідності досліджуваних ознак). Непараметричні величини представлені медіаною та міжквартильним діапазоном, для порівняння використовували тест Манна-Уїтні (Mann-Whitney). Категоріальні величини порівнювали, використовуючи χ^2 – тест.

Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Силу і значимість зв'язку між аналізованими ознаками оцінювали за допомогою кореляційно - регресійного аналізу. Для аналізу виживаності (за методом Каплана - Мейера) використовувалася регресійна модель пропорційних інтенсивностей Кокса (Cox DR, 1972) [10].

Функцію виживання (за методом Каплана - Мейера) оцінювали за формулою:

$$S(t) = \prod [(n - j) / (n - j + 1) \delta(j)], \quad (2.1)$$

де $S(t)$ - оцінка функції виживання,

n - загальне число подій (обсяг вибірки),

j - порядковий (хронологічно) номер окремої події, $\delta(j) = 1$, якщо подія означає відмову (смерть), $\delta(j) = 0$, якщо подія означає втрату спостереження (індикатор цензурування),

\prod - добуток по всіх спостереженнях j , що завершилися до моменту t .

Для аналізу виживаності використовувалася регресійна модель пропорційних інтенсивностей Кокса у вигляді:

$$h(t) = h_0(t) y(z_1, \dots, z_m), \quad (2.2)$$

Достовірність відмінностей між кривими виживаності підтверджували за допомогою критерію Гехана і лог-рангового тесту з використанням пакету програм Statistica для Microsoft Windows, версія 6.0, StatSoft Inc., США.

Для визначення точності прогностичної моделі використовувався модифікований коефіцієнт конкордації:

$$W = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n |y_i - x_i|}{n(k - m)}, \quad (2.3)$$

де n - обсяг вибірки,

k - максимально можливе значення ознаки,

m - мінімально можливе значення ознаки.

За допомогою інтернет-калькулятора SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) визначали 95% довірчий інтервал (ДІ).

2.5. Забезпечення вимог біоетики.

В українському законодавстві правові і етичні питання при проведенні клінічних випробувань розглядаються в статтях 7 і 8 закону України «Про лікарські засоби»; в «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизу матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Типовому положенні про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); в «Методичних рекомендаціях по клінічному випробуванню лікарських засобів в Україні» (1999 р.). Участь хворих в даному дисертаційному дослідженні здійснювалася на підставі письмової згоди, використовувалися тільки зареєстровані в Україні лікарські засоби і ліцензовані методики. Дослідження проводилося з дотриманням конфіденційності особистої інформації про пацієнтів.

Таким чином, лікування пацієнтів із колоректальним раком вимагає мультидисциплінарного підходу, тому для ефективного лікування залучається велика команда фахівців, зокрема хірурга-онколога, хіміотерапевта, радіолога, анестезіолога, патогістолога.

У арсеналі лікаря є уніфікований клінічний протокол медичної допомоги хворим на метастатичні ураження печінки абдомінальної етіології, де чіт-

ко прописані стандарти допомоги онкологічним хворим із згаданою патологією. Крім того, розроблено різні схеми хіміотерапії (монотерапії, двокомпонентні та багатоконпонентні комбіновані схеми), які дають змогу обрати правильну стратегію лікування залежно від мети, що стоїть перед лікарем.

РОЗДІЛ 3

ВИКОРИСТАННЯ ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ

Перші роботи щодо резекцій печінки при хірургічному лікуванні метастазів колоректального раку з'явилися у 80-х роках минулого сторіччя. До 1993 року у світовій літературі були опубліковані дані всього про 62 повторних резекції печінки. Зацікавленість фахівців даною проблемою пов'язана з тим, що частота рецидивів з приводу метастазів колоректального раку досить висока: приблизно у 65-85% хворих після резекції печінки виникає рецидив захворювання, причому у 50% хворих має місце повторне ураження печінки, а у 20-30% дане ураження обмежене тільки печінкою, 10-25% пацієнтів можуть бути кандидатами для повторних резекцій печінки. Враховуючи високу і все більш зростаючу частоту коло ректального раку, кількість хворих, які потребують резекції печінки, досить висока.

На сьогодні доведено, що радикальне хірургічне видалення всіх пухлинних вогнищ вірогідно поліпшує тривалість життя хворих з метастазами колоректального раку в печінку. Стратегія лікування даного контингенту хворих передбачає комплексний підхід з урахуванням багатьох прогностичних чинників: клінічного перебігу захворювання, локалізації первинної пухлини та метастазів у печінку, соматичного стану пацієнта і наявності коморбідного фону, можливості проведення комбінованого лікування. Але, незважаючи на те, що хірургічне лікування є методом вибору у хворих з метастатичним ураженням печінки, резекція органу можлива менш ніж у 40% пацієнтів.

У зв'язку з вищевикладеним нами було проведено аналіз результатів застосування методів резекції метастатичних уражень печінки у обстежуваних хворих.

Хірургічна резекція метастатичних уражень печінки була виконана 31 пацієнту, які входили до 2-ї - групи порівняння. У даній групі виконували оперативні втручання, що полягали у видаленні первинної пухлини в поєднанні з резекцією метастазів печінки, або тільки в резекції печінки.

У групі було 18 чоловіків и 13 жінок віком від 40 до 75 років. Пухлинні вогнища локалізувалися в прямий (5 - 16,1%, 95% ДІ – 03,10-28,91%) і ободовій кишках (26 - 83,9%, 95% ДІ – 71,10-96,91). Унілобарне розташування метастазів (з переважною їх локалізацією в правій частці печінки) мало місце у 27 (87,1%, 95% ДІ – 75,16-98,84%) випадках, тоді як білобарне - лише у 4 (12,9%, 95% ДІ – 01,16-24,84%).

Проводили повну ревізію черевної порожнини з використанням інтраопераційного УЗД печінки, основними завданнями якого були:

- уточнення кількості та локалізації вогнищ в паренхімі, так як це необхідно для виключення білобарного ураження при виконанні анатомічних резекцій;

- визначення меж пухлинного утворення;

- визначення стану судинної системи печінки і співвідношення судин з пухлинним вузлом;

- уточнення локалізації пухлинного утворення в паренхімі печінки при відсутності пальпаторних даних;

- виявлення додаткових вогнищ, які не визначались на доопераційному етапі при використанні стандартного комплексу діагностичних заходів внаслідок їх малих розмірів або ізоехогенної структури;

- диференційна діагностика злоякісних і доброякісних новоутворень (гемангіоми, кісти і т.д.);

- забезпечення навігації при виконанні інтраопераційної радіочастотної термоабляції метастазів;

- виконання прицільної пункційної біопсії для термінового морфологічного дослідження при відсутності точних даних про природу виявленого вогнища.

Аналіз сегментарної локалізації та кількості метастазів у групі відображений на рис. 3.1.

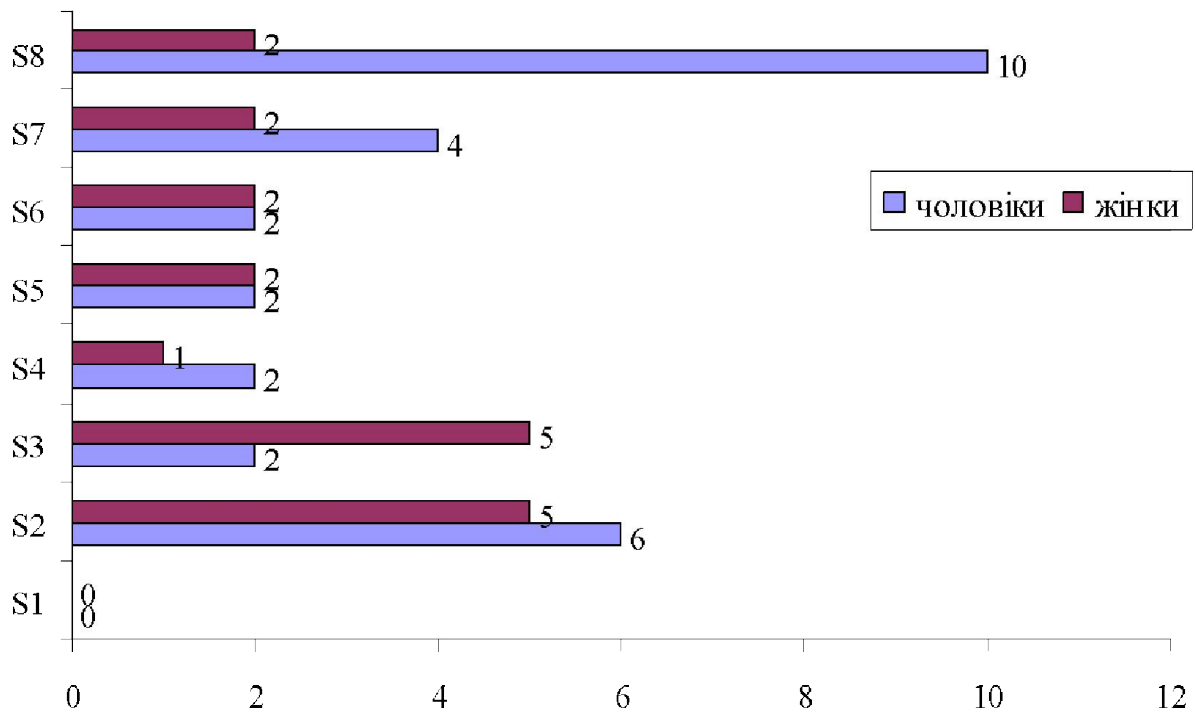


Рис. 3.1. Кількість та сегментарне розташування метастазів

Як видно з наведеного вище рисунка, кількість метастазів була вищою у чоловіків: 10 метастазів у Sg8, 6 – у Sg2 та 4 - у Sg7. У жінок даної групи виявлено по 5 метастазів у Sg2 та Sg3. Загалом у пацієнтів даної групи було виявлено 47 метастазів.

Кількість метастазів є одним із факторів, що впливають на прогноз при резекції печінки з приводу колоректальних метастазів. Наявність трьох і більше метастазів, а також білобарне ураження значною мірою утруднюють його, але, на даний час більшість дослідників не вважає наявність множинних метастазів (більше 4) протипоказанням до резекції при можливості її виконання в обсязі R0.

Тривалість онкологічного анамнезу коливалася від 1 року до 4,5 років. З приводу оптимальних строків виконання резекції печінки існує кілька думок. З одного боку, операцію потрібно проводити якомога швидше з моменту встановлення діагнозу з метою профілактики можливого лімфо- і гематоген-

ного поширення процесу. Тому проведення контрольної КТ в терміни від 2 до 6 місяців після виявлення метастазів в печінці не робить сприятливого впливу на прогноз. Резекцію виконують тільки тим пацієнтам, у яких не виникають нові метастатичні вузли. Так як за час спостереження великі метастази можуть стати нерезектабельними (наприклад, внаслідок проростання пухлини в основні судинні структури або розповсюдження на сусідні області), великі вузли (більше 4 см) необхідно резекувати без зволікання. З іншого боку, дрібні метастази (менше 1 см), особливо, якщо вони розташовані в декількох сегментах і вимагають виконання великої резекції, слід оперувати через 3 місяці після контрольної КТ. Така тактика дозволяє виділити пацієнтів зі стрімким прогресом захворювання, що мають несприятливий прогноз. Тому пізні звернення по хірургічну допомогу з приводу злоякісного процесу у багатьох випадках приводить до погіршення результатів лікування. Враховуючи досить довгу тривалість онкологічного анамнезу, стає явним фактор наявності пацієнтів групи ризику відносно терміну початку оперативного лікування.

У зв'язку з визначенням характеру оперативного втручання увагу привертали аналізу кількості і розмірів метастазів (табл. 3.1).

Як видно з наведеної нижче таблиці, більшу частку становили метастази діаметром від 1 до 3 см, яких було 27 (87,1%, 95% ДІ – 75,16-98,84%), але тривогу викликав факт достатньої кількості метастатичних вогнищ діаметром більше 5 см, яких було 10 (32,3%, 95% ДІ – 15,58-48,42%).

Таблиця 3.1

Розподіл хворих 2-ї групи в залежності від кількості і розміру МТС

Розмір МТС	Чол.	Жін.	Усього	%
1,0 – 2,0 см	9	6	15	48,4
2,0 – 3,0 см	6	6	12	38,7
3,0 – 3,5 см	3	1	4	12,9
3,5 – 5,0 см	5	1	6	19,4
> 5, см	5	5	10	32,3

Із загальної кількості обстежуваних 13 хворих пройшли попереднє лікування (табл. 3.2):

Таблиця 3.2

Характер попереднього лікування, отриманого пацієнтами 2-ї групи

№	Вид лікування	Абс	%
1	ТГТ пухлини прямої кишки	3	9,7 %
2	Цекостомія	1	3,2 %
3	Резекція сигмовидної кишки + атипова резекція правої долі печінки + 7 циклів ПХТ	1	3,2 %
4	Лівобічна геміколонектомія + спленектомія	1	3,2 %
5	Внутрішньочеревна резекція прямої кишки + 3 цикла ПХТ	1	3,2 %
6	Правобічна геміколектомія	1	3,2 %
7	Обструктивна резекція прямої кишки + 3 цикла ПХТ	1	3,2 %
8	Передня резекція прямої кишки + ТГТ	1	3,2 %
9	Паліативна резекція сигмовидної кишки + 2 цикла ПХТ	1	3,2 %
10	Резекція сигмовидної кишки + екстирпація матки з придатками	1	3,2 %
11	Комбінована черевно-анальна екстирпація прямої кишки за Кеню-Майлсом с резекцією стінки піхви + ТГТ + 3 цикла ПХТ	1	3,2 %
Усього		13	41,9%

Як видно з наведеної вище таблиці, 9 (29,0%, 95% ДІ – 13,03-44,97%) пацієнтам даної групи було виконане попереднє хірургічне видалення первинних пухлин.

Синхронними метастази були у 22 осіб (70,9%, 95% ДІ – 55,03-86,97%), метакронними – у 9 (29,03%, 95% ДІ – 13,03-44,97%) пацієнтів.

Хворим було виконане наступне хірургічне втручання (табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Розподіл хворих 2-ї групи відповідно виду оперативного втручання

№	Вид хірургічного втручання	Кількість хворих	%
1	Резекція правої долі печінки	13	41,9
2	Резекція лівої долі печінки	7	22,6
3	Резекція правої і лівої долі печінки	1	3,2
4	Атипова резекція правої долі печінки	3	9,7
5	Атипова резекція лівої долі печінки	3	9,7
6	Лівобічна гемігепатектомія	4	12,9
Усього		31	100
<i>З них: синхронні операції (+ резекція печінки)</i>			
1	Обтуративна резекція сигмовидної кишки	1	3,2
2	Лівобічна геміколонектомія зі спленектомією	2	6,5
3	Правобічна геміколонектомія, холецистектомія, резекція здухвиної кишки	1	3,2
4	Передня резекція прямої кишки	1	3,2
5	Правобічна геміколонектомія	4	12,9
6	Паліативна резекція сигмовидної кишки	1	3,2
7	Правобічна геміколонектомія, холецистектомія, видалення ділянки черевної стінки	1	3,2
8	Розширена черевно-анальна резекція прямої кишки, низведенням попереково-ободової кишки, спленектомією	1	3,2
9	Реконструкція товстої кишки	1	3,2
10	Обструктивна лівобічна геміколонектомія	1	3,2
11	Обструктивна резекція сигмовидної кишки	1	3,2
12	Холецистектомія	1	3,2
13	Лівобічна гемігепатектомія+комбінована геміколонектомія+спленектомія+дистальна геміпанкректомія	1	3,2
14	Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки за Кеню-Майлсом	1	3,2
15	Черевно-анальна резекція прямої кишки	1	3,2
16	Передня резекція прямої кишки	1	3,2
17	Паліативна симультанна правобічна геміколонектомія, висічення кисти правої нирки	1	3,2
18	Резекція сигмовидної кишки	1	3,2
Усього		22	77,0

Головним моментом в роботі було дотримання основних онкологічних принципів: радикальність (обов'язкове виконання операції в об'ємі R0-резекції) поряд з використанням органозберігаючих методик.

Оперативне втручання виконували лапаротомним доступом. Резекції, тобто висіченню, підлягли 43 злоякісних вогнища.

У 11 (35,48%) хворих резекція була часткою комбінованих оперативних втручань, а у 2 (6,45%) випадках виконувалась тільки резекція правої долі печінки.

У 4 (8,5%, 95% ДІ - -01,10-19,07%) випадках було виконано лівобічну гемігепатектомію, причому у 1 (3,22%) випадку вона супроводжувалася комбінованою геміколонектомією, спленектомією та дистальною геміпанкректомією; у 1 (3,22%) – реконструкцією товстої кишки з накладенням анастомозу і лише у 2 (6,45%) випадках була самостійною.

Операцію починали з лімфодисекції навкологепатодуоденальної зв'язки. Це необхідно виконувати з наступних причин: по перше, в указаній зоні найбільш часто зустрічаються МТС у лімфатичні вузли, і їх видалення підвищує радикальність операції. По-друге, при метастатичних пухлинах печінки лімфодисекція воріт визначає ступінь розповсюдженості пухлини позапечінково і, головне, – лімфодисекція надає змогу ретельно виділити всі трубчасті структури воріт, що дозволяє у подальшому легко маніпулювати ними. Дана методика ілюструє один з головних принципів онкології – оперування від судин.

Першою виділяли ліву ворітну вену, лігірували й перетинали її, після чого гарно просліджувалися ліві печінкова артерія та протока, які також лігірувалися та перетиналися. Другим етапом операції була мобілізація лівої долі печінки, після чого розсікали ліву трикутну і вінцеву зв'язки і виділяли всю передню поверхню нижньої порожистої вени. З тракцією латерального сегменту уперед і вправо, що продовжувалася, виконували розтин печінкової капсули сзаду. При цьому перев'язували декілька малих печінкових вен. Паренхиматозно виконували перев'язку лівої печінкової вени. Третім етапом операції був розтин печінки по головній порталній щілі.

У 2 (6,45%, 95% ДІ) випадках гемігепатектомію виконували за допомогою радіочастотного генератора «RITA 1500X» та електроду Habib 4x Vi-

Polar, який використовували з потужністю 20-90 Вт. Середня крововтрата при виконаних гемігепатектоміях становила 625,25 мл.

У 22 (70,96%) випадках нами були виконані комбіновані оперативні втручання з приводу видалення злоякісних уражень печінки. З них у 4 (18,18%) випадках виконали правобічну геміколектомію, у 2 (9,1%) – лівобічну геміколектомію зі спленектомією.

У перші години після операції проводили безперервне моніторування основних життєво важливих функцій (тиск, пульс, сатурація крові, венозний тиск, гемоглобін і гематокрит, погодинний діурез).

Протягом 2-5 днів після операції при відсутності ускладнень здійснювали дренажування черевної порожнини. Зазвичай встановлювали 1 дренаж у правий боковий фланг черевної порожнини. Здійснювали постійний контроль виділень по дренажу.

При відсутності протипоказань (нестабільна гемодинаміка, порушення ритму, дихальна недостатність) хворим дозволяли сідати в першу добу після операції, вставати - з 2-ї доби. З метою знеболювання перевагу віддавали неопіїдним анальгетикам. Стимуляцію моторики кишечника проводили з 2-ї доби. З другої доби після операції здійснювали годування лікувальним харчуванням з поступовим розширенням раціону.

Антибактеріальну терапію препаратами широкого спектру дії проводили протягом 4-6 днів при відсутності гнійно-септичних ускладнень. Профілактичне введення антибактеріальних препаратів здійснювали лише протягом першої доби за показаннями. Антикоагулянтну терапію з використанням низькомолекулярних гепаринів проводили протягом 10-14 днів після операції під контролем коагулограми.

Особливе значення надавали ранній екстубації хворих, збалансованому парентеральному і ентеральному харчуванню. При резекціях печінки великого обсягу відзначається значне зниження синтетичної функції печінки, у зв'язку з чим необхідною була корекція гіпоальбуміємії, переливання колоїдних і кристалоїдних розчинів, а також амінокислот і вітамінів.

Вкрай важливим вважали регулярне ультразвукове дослідження черевної та плевральних порожнин з метою раннього виявлення рідинних скупчень у зоні операції. При значущих скупченнях рідини проводили пункцію і евакуацію вмісту під УЗД-контролем з наступним бактеріологічним дослідженням. Дренажі з черевної порожнини, як правило, видаляли на 5-7 добу. При сприятливому перебігу хворі на 2-3 добу після операції переводились з палати інтенсивної терапії у звичайну палату і виписувались зі стаціонару на 14-17 добу.

Після резекцій печінки незалежно від об'єму виконаного оперативного втручання різного роду ускладнення мали місце у 4 (12,9%) пацієнтів.

У 1 (3,23%) пацієнта відбулося формування губовидної нориці шлунку після виконання герніотомії з резекцією правої долі печінки, що потребувало її наступного висічення.

В 1 (3,23%) випадку комбінована правобічна геміколонектомія з резекцією правої долі печінки, холецистектомією та видаленням навколонирикової кисти ускладнилася розвитком жовчного перитоніту, що потребувало релапаротомної ревізії та санаційного дренивання черевної порожнини.

В 1 (3,23%) випадку після виконання лівобічної гемігепатектомії з комбінованою геміколонектомією, спленектомією та дистальною геміпанкреатектомією мав місце піддіафрагмальний абсцес черевної стінки, що потребувало повторної релапаротомії з його розтином.

Також в 1 (3,23%) випадку у пацієнта був визначений тромбоз глибоких вен гомілки.

Загальна крововтрата при виконаних оперативних втручаннях при метастатичних ураженнях печінки становила, в середньому, $(685,48 \pm 5,57)$ мл. Термін перебування у стаціонарі при хірургічних втручаннях з приводу метастатичних уражень печінки становив, в середньому, $(29,1 \pm 1,8)$ ліжко-днів. Летальних випадків після виконання хірургічних оперативних втручань не спостерігали.

У встановлені терміни всі хворі даної групи пройшли від 2 до 12 циклів ПХТ за однією із встановлених схем: Folfox4, Folfiri, Сарох, Меуо.

Наводимо клінічний приклад.

Хворий А., 54 років, звернувся до Одеського обласного онкологічного диспансеру зі скаргами на болі у правому підребер'ї. 30.08.2011 року йому було виконано комбіноване оперативне втручання: резекція сигмовидної кишки, резекція правої долі печінки з призначенням 7 циклів ПХТ. Тривалість онкологічного анамнезу становила 1 рік. Коморбідний фон ускладнений наявністю ІБС, атеросклерозу та гіпертонічної хвороби II ступеня. Встановлений діагноз: рак сигмовидної кишки T₄N₀M₁. КТ від 16.06.12 виявила солітарний МТС у Sg8 розміром 16x18 мм. Хворому 15.07.12 року лапаротомним доступом виконано атипovu резекцію правої долі печінки з ділянкою діафрагми, дренажування правого геміторакусу. Цитологічний та гістологічний контроль від 25.07.12 року виявив наявність аденокарциноми з ознаками некрозу і лікувального патоморфозу паренхіми печінки. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Хворий у задовільному стані виписаний з диспансеру на 26 добу після операції. Остання інформація про хворого через 19 місяців з моменту виконання оперативного втручання: прогресу процесу не відбувається.

Таким чином, методом вибору при лікуванні метастазів у печінку колоректального раку є резекція печінки. Об'єм оперативного втручання визначається локалізацією, кількістю й розмірами метастатичних вогнищ. З метою профілактики подальшого метастазування всім хворим показано проведення ад'ювантної терапії після резекції печінки.

Матеріали даного розділу відображено у наступних наукових працях:

1. Метод выбора хирургического лечения метастазов колоректального рака в печень / А. Г. Лурия, В. Е. Максимовский, А. А. Машуков, А. А. Би-

ленко, А. Н. Згура // Архів клінічної та експериментальної хірургії. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 54-56.

2. Выживаемость больных после операций на печени по поводу метастазов колоректального рака / В. Г. Дубинина, Н. А. Добровольский, А. А. Биленко А. Н. Згура, В. Е. Максимовский, А. А. Машуков // Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний : научно-практ. конф., Харьков, 7-8 ноября 2013 г. : матер. – Харьков, 2013. – С. 15-16.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПУХЛИН ПЕЧІНКИ

Печінка знаходиться на другому (після лімфатичних вузлів) місці за частотою виявлення метастазів КРР. Серед захворілих на колоректальний рак більш ніж у 50% пацієнтів виявляються метастази в печінку, які без специфічного лікування призводять до летального результату протягом 5-11 місяців. Більш ніж у половини пацієнтів виявлені метастази в печінку є синхронними, у решти можуть виявлятися в найближчі 5 років. Вважається, що тільки у третини пацієнтів мають місце ізольовані метастази, а резекцію печінки можливо виконати лише у половини з них.

Радикальне хірургічне втручання є єдиним, яке дозволяє досягти 37-45%, а при комбінованому впливі - 50% 5-річної виживаємості. Хірургічний метод є «золотим» стандартом у лікуванні метастатичних утворень, при якому медіана загальної виживаємості досягає 35-40 місяців. Резектабельність у даної категорії хворих невисока (не перевищує 15-20%), і більше 80% пацієнтів, хворих на КРР з метастазами в печінку в кращому випадку підлягають різним методам малоінвазивного або хіміотерапевтичного лікування. Тому оптимізація лікування метастатичних утворень є важливим завданням сучасної онкології, спрямованої на збільшення тривалості життя і поліпшення її якості.

Останнім часом велике значення набувають нові методи локальної деструкції, оптимальна методика якої на сучасному етапі повинна задовольняти наступним вимогам: забезпечувати руйнування пухлини в межах здорових тканин; викликати мінімальний системний токсичний вплив (тобто переважніше методи, що призводять до коагуляційного, а не колікваційного некрозу); бути малотравматичною, що не викликає серйозного операційного стресу; володіти можливістю неодноразового застосування.

Найбільшою мірою цим вимогам відповідає РЧТА, що і пояснює її швидке поширення в онкологічних клініках.

4.1. Використання методики радіочастотної термоабляції в комплексному лікуванні пацієнтів з пухлинами печінки.

Нами було обстежено 33 пацієнта з метастатичним ураженням печінки, які зазнали видалення метастазів за допомогою РЧТА. Групу було розподілено на 2 підгрупи: підгрупу А (виконання тільки РЧТА) склали 23 особи середнім віком (55,17±4,79) років; підгрупу Б (РЧТА+резекція печінки) – 10 пацієнтів середнім віком (58,7±3,16 років). Тривалість онкологічного анамнезу коливалася від 1 тижня до 4,5 років.

До вступу в клініку деякі хворі пройшли попереднє лікування (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Характер попереднього лікування, отриманого пацієнтами 1-ї групи

№	Вид лікування	Абс	%
1	ТГТ СОД 40 Гр	2	6,1 %
2	Операція Гартмана + 5 циклів ПХТ	1	3,3 %
3	Резекція сигмовидної кишки	3	9,1 %
4	Черевно-анальна резекція прямої кишки + ТГТ + 4 цикла ПХТ	1	3,3 %
5	Комбінована обструктивна резекція прямої кишки з резекцією ділянки підздухвеної кишки + 4 цикла ПХТ	1	3,3 %
6	Правобічна геміколектомія	2	6,1 %
7	Передня резекція прямої кишки	1	3,3 %
8	Комбінована паліативна черевно-анальна екстирпація прямої кишки	1	3,3 %
9	Обструктивна резекція прямої кишки + 5 циклів ПХТ	1	3,3 %
10	Комбінована лівобічна геміколектомія	1	3,3 %
11	Двостволова трансверзостома	3	9,1 %
12	Черевно-анальна резекція прямої кишки	1	3,3 %
Усього		18	54,5%

У дослідження були включені пацієнти як з синхронними (23 – 69,7%, 95% ДІ – 54,37-85,64%), так і метакронними (10 – 30,3%, 95% ДІ – 14,37-45,64%) метастазами в печінці. Солітарні МТС були виявлені у 9 (27,3%, 95% ДІ – 11,85-42,15%) пацієнтів, множинні - у 24 (72,7%, 95% ДІ – 57,85-88,15%).

Всі пацієнти були обстежені згідно з клінічним протоколом обстеження онкологічних хворих МОЗ України [113], а також після проведених загальноклінічних, лабораторних та інструментальних досліджень оглянуті урологом, гінекологом. Обов'язковими в складанні плану лікування були консультації хіміотерапевта і радіолога.

Остаточне визначення конфігурації пухлинного ураження, позиціонування електрода, моніторинг процесу абляції та оцінку технічної ефективності рутинно виконували під контролем інтраопераційного УЗД печінки.

РЧТА у всіх випадках проводили в операційній онкологічного диспансеру під комбінованою збалансованою загальною анестезією і під УЗ- контролем. Застосовували систему для радіочастотної абляції м'яких тканин RITA® (RITA Medical Systems Inc., USA): радіочастотний генератор моделі 1500X (версія програмного забезпечення 8.03) і 5-см радіочастотні електроди сімейства StarBurst™, що розкриваються. Процедуру виконували згідно зі стандартними алгоритмами RITA Medical, домагаючись відтворення вогнища коагуляційного некрозу, що перевищує на 1 см і більше розмір метастатичного вузла.

Після завершення РЧТА витяг електрода супроводжували абляцією пункційного каналу з метою запобігання кровотечі і можливої пухлинної дисемінації.

Протягом усього післяопераційного періоду проводили динамічний моніторинг за допомогою УЗД. Контролювали рівень пухлинних маркерів, стан коагульованих вогнищ на предмет розвитку локальної пухлинної прогресії, виникнення нових вогнищ в печінці та інших органах.

Інтраопераційний контроль повноти некрозу здійснювався шляхом пункційної біопсії з 9 точок вогнища, що коагулювалося, після термічного впливу. Матеріал досліджували цитологічно.

Залежно від розмірів метастазів і необхідної зони деструкції стосовно до використовуваного нами апарата змінювалася потужність роботи генератора і час експозиції. Так, черезшкірна РЧТА виконувалася, в основному, при потужності генератора від 105 Вт, температури - 105°C та експозиції від 10 хвилин (для окремо взятого вогнища) до 20 хвилин в цілому. Радіочастотна абляція пункційного каналу виконувалася при потужності генератора 25 Вт. При абляції, виконуваної лапаротомним доступом, потужність генератора коливалася від 45 до 200 Вт, температура у вогнищі - 60 - 110°C, експозиція - від 10 до 60 хвилин.

Після виконання РЧТА починали або поновлювали проведення системної хіміотерапії. Медіана термінів подальшого спостереження склала 15 місяців (від 2 до 41 місяця). Вживаність оцінювали за методом Каплана - Мейера.

У підгрупі А чоловіків було 11 (33,3%, 95% ДІ – 13,78-52,21%), жінок - 12 (6,1%, 95% ДІ - -3,71-15,71%). У 16 (48,5%, 95% ДІ – 28,57-69,43%) пацієнтів метастази розташовувалися в правій частці печінки, у 7 (21,2% - 95% ДІ – 43,54-37,65%) - ураження органу було білобарним.

У загальній кількості піддалося руйнуванню 87 метастазів у печінку діаметром від 1,0 до 8,5 см у найбільшому вимірі (табл. 4.2).

Як видно з наведеної нижче таблиці, у даній групі найбільшу кількість становили метастази розміром від 1 до 2 см: 12 (36,4%, 95% ДІ – 18,73-51,27%) у чоловіків і 10 (30,3%, 95% ДІ – 14,36-45,64%) – у жінок. Велику кількість становили метастази розміром більшим, ніж 5 см: 11 (33,3%, 95% ДІ – 16,96-49,04%) і 15 (45,5%, 95% ДІ – 29,00-63,01%) – відповідно, а також у розмірі від 3,5 до 5 см: 11 (33,3%, 95% ДІ – 16,96-49,04%) – у чоловіків.

Розподіл хворих залежно від розмірів метастазів

Розмір метастаза	Підгрупа А (n=23)		Підгрупа Б (n=10)		Усього	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
1,0 – 2,0 см	5	8	7	2	12	10
2,0 – 3,0 см	4	8	3	1	7	9
3,0 – 3,5 см	5	1	2	-	7	1
3,5 – 5,0 см	9	4	2	-	11	4
> 5, см	5	9	6	6	11	15
Ітого	28	30	20	9	48	39

Радіочастотній термоабляції в підгрупі А піддалося руйнуванню 58 метастатичних вогнищ. Загальним показанням була наявність злоякісного вузлового типу ураження паренхіми печінки, що було виявлено на доопераційному етапі.

Для проведення РЧТА у хворих з МТС в печінці визначали оптимальний варіант втручання для даного пацієнта з урахуванням всіх даних, отриманих в ході доопераційного обстеження.

4.1.1. Черезшкірна радіочастотна термоабляція в комплексному лікуванні метастазів у печінці. РЧТА виконували одним із способів: черезшкірним та відкритим (в ході лапаротомії можливий у поєднанні з резекцією печінки або іншим оперативним втручанням).

Показаннями до проведення черезшкірної РЧТА вважали наступні:

1. Попереднє радикальне хірургічне лікування первинної пухлини;
2. Відсутність позапечінкових проявів ураження;
3. Наявність в печінці множинних пухлинних утворень (не більше 5);

4. Діаметр вузлів не більше 5 см кожен (хоча вважали припустимим піддавати впливу вузли початково більшого діаметру, які регресували в об'ємі під впливом того чи іншого попереднього методу лікування);

5. Повторне метастатичне ураження після раніше проведеної РЧТА або оперативного методу лікування;

6. Місцевий рецидив пухлини після раніше виконаної РЧТА або резекції печінки;

7. Метакронні метастази після раніше проведеної РЧТА, резекції печінки чи іншого виду лікування;

Черезшкірну РЧТА виконували за таких умов:

1. Чітка візуалізація патологічних вогнищ при УЗД (залежно від способу навігації);

2. Можливість досить безпечного доступу до пухлинного вузла (достатня віддаленість від магістральних печінкових судин і жовчних проток);

3. Відсутність проростання (тісного контакту) діафрагми, нирки, шлунка, кишки, жовчного міхура;

4. Неможливість виконання оперативного втручання в силу соматичного стану;

5. Повна забезпеченість можливості екстреної лапаротомії та адекватності традиційного втручання;

6. Згода хворого на виконання даного виду лікування.

Всього черезшкірній РЧТА піддалися метастатичні вузли розміром від 1,0 до 5 см в діаметрі, загальною кількістю 10 штук.

Після сеансу термоабляції, в режимі ультразвукового кольорового доплерівського картування відзначалося зникнення дрібних внутрішньопухлинних судин колатерального типу зі збереженням судин, що оточують пухлину, з магістральним типом кровотоку (рис. 4.1).

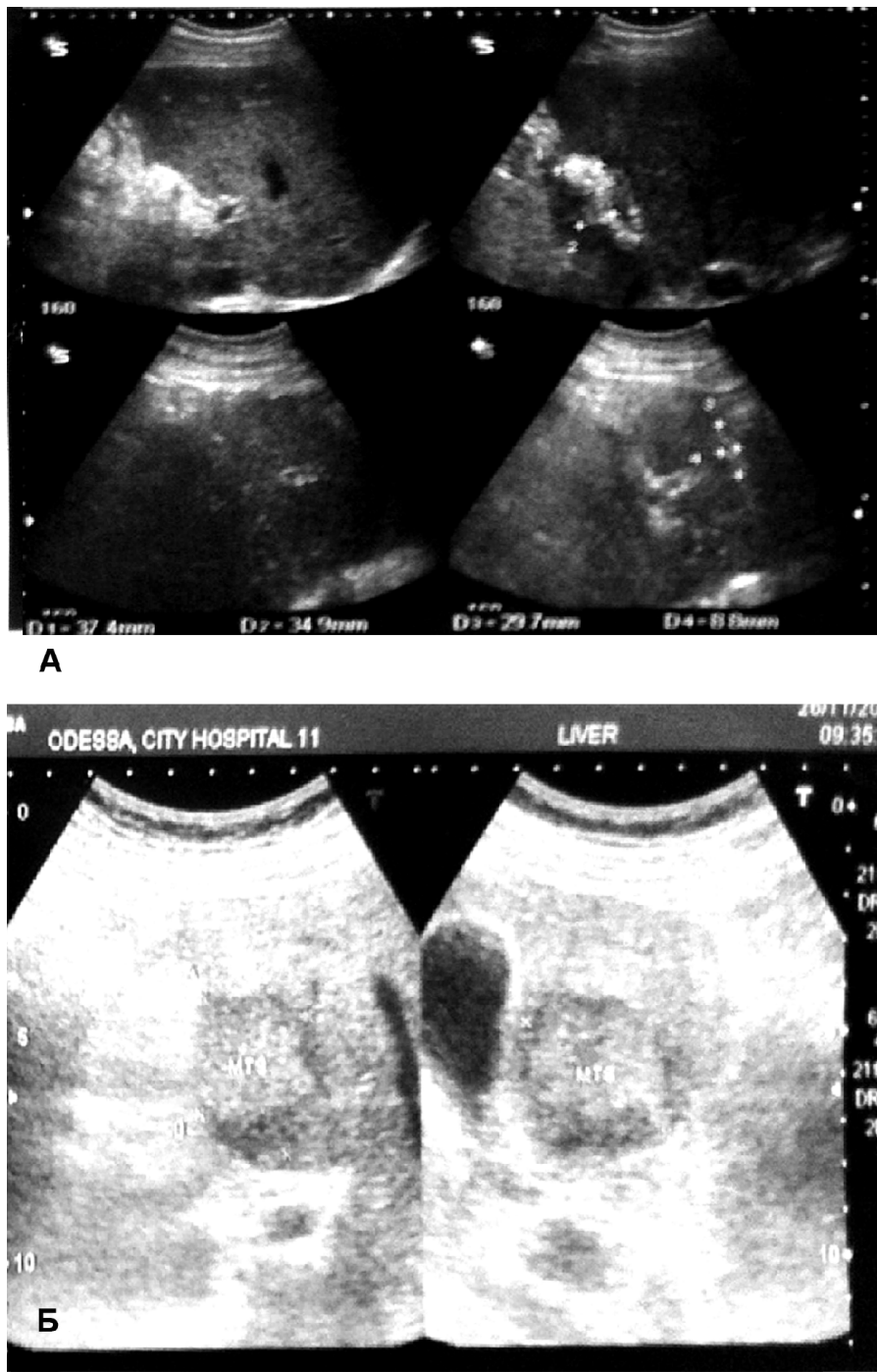


Рис. 4.1. Ультразвукове зображення пухлинного вогнища:
 А – до, Б - після процедури радіочастотної термоабляції.

Після черезшкірної РЧТА пацієнтів переводили в палату, де вони перебували на ліжковому режимі протягом декількох годин. Протягом 1-2 діб проводили адекватне знеболювання і інфузійну дезінтоксикаційну терапію в обсязі не менше півтора літрів (1-а доба). Від інфузійної терапії утримувалися у випадках невеликого обсягу зруйнованого одиничного вогнища і при не-

високому ризику розвитку постабляційного синдрому. Профілактичну антибактеріальну терапію не проводили.

Протягом першої доби проводили УЗД для визначення адекватності виконання РЧТА і виявлення можливих ускладнень втручання. Інтра- і післяопераційних ускладнень після використання черезшкірної РЧТА не було виявлено. Після виконання черезшкірної РЧТА крововтрати не спостерігали. На другу добу після втручання хворого після огляду виписували.

Клінічне спостереження.

Хворий С., 55 років, 14.02.12 р. надійшов до обласного онкологічного диспансеру з діагнозом: рак верхньоампулярного відділу прямої кишки Т3NхM1 з метастазами в печінку. Стан після проведеної ПХТ і після паліативного оперативного лікування (27.01.12) з приводу комбінованої обструктивної передньої резекції прямої кишки з резекцією ділянки здухвинної кишки, II клінічна група, функціонуюча колостома. Тривалість онкологічного анамнезу 8 місяців. Скаржитися на періодичні болі, відчуття тяжкості і дискомфорт у правому підребер'ї, а також на функціонуючу колостому. Попереднє лікування: 4 цикли ПХТ за схемою FolFox4 з червня по грудень 2011 року. Об'єктивно: живіт м'який. Патологічні об'ємні утворення у черевній порожнині не відзначаються. Край печінки виступає з-під реберної дуги на 2,0 см, горбистий, щільний, слабо зернистий, за Курловим 14x12. Коморбідний фон: ИБС, ішемічна кардіоміопатія, ГБ II ст. СН-0, ФК I, анемія I ст. УЗД: в правій долі у S5 – два суспектних утворення діаметром до 17 і 21 мм відповідно. У S6 тканинне утворення до 16 мм в діаметрі. КТ: вогнищеве вторинне ураження печінки (mts) хронічний холецистит). Інтраопераційна ревізія: метастази, що визначаються при інструментальному дослідженні, розташовані інтрапаренхиматозно і ревізії недоступні. Оперативне втручання: 21.02.12 – виконана РЧТА метастатичних вогнищ печінки під ультразвуковим контролем. Доступ: черезшкірний (лапароскопічний). Проведена РЧТА 6 метастатичних вогнищ з експозицією 10 хвилин, потужністю до 105 Вт (максимальна температура на термодатчиках – 105°C).

Крововтрата – 100,0 мл. Післяопераційний період протікав гладко, без ускладнень. Рівень лейкоцитів, лімфоцитів периферичної крові не знижувався; відхилень у біохімічному аналізі крові, загальному аналізі сечі не було. Хворий виписаний 01.03.12 у задовільному стані.

УЗД від 05.07.12: виявлені негативні сонографічні ознаки, що відображали високу ймовірність прогресування процесу в раніше підданому абляції вогнищі. До них відносилися: поява гіпоехогенного кола навколо пухлинного вогнища після РЧТА, посилення кровотоку по периферії і в центрі вогнища, активне накопичення пухлиною контрастної речовини.

КТ органів черевної порожнини від 26.11.12: у всіх сегментах печінки визначаються множинні слабкогіподенсивні утворення з нечіткими контурами, які місцями зливаються між собою, розмірами до 130x170 мм неоднорідної структури. 27.11.12 проведено 1 цикл МХТ (5 FU). 11.01.13: прогресування процесу, переведений на симптоматичне лікування. 17.02.13 – смерть від прогресування процесу.

4.1.2. Радіочастотна термоабляція при лапаротомному втручанні. Показаннями до проведення РЧТА в ході відкритого (лапаротомного) втручання вважали:

1. Білобарне ураження, при якому можливо видалити більшу частину ураженої печінки і піддати РЧТА вогнища, що залишаються.
2. Підлегливість до органів черевної порожнини і заочеревинного простору, магістральних судин і діафрагмі, коли можливе відділення (резекція) цих ділянок.
3. Заздалегідь плановане поєднане втручання.
4. Виражені зрощення процесу в черевній порожнині, особливо після раніше проведених операцій на печінці, коли патологічний осередок розташований безпосередньо по краю резекції.
5. Наявність, крім внутрішньопечінкового, ще й екстраорганних пухлинних вузлів, які можна було видалити.
6. Загальний операбельний стан пацієнта.

7. Згода хворого на виконання даного виду лікування.

Протипоказаннями до проведення РЧТА вважали: наявність у пацієнта штучного водія ритму з поліуретановим покриттям електродів; цироз печінки класу «С» (за Чайлдом-Пью); коагулопатія, що не корегується; проростання петлі кишки, жовчного міхура, стінки шлунка на значному протязі; дисемінація пухлинного процесу; загальні протипоказання до хірургічного лікування; відмова пацієнта від виконання даного виду лікування.

У досліджуваних пацієнтів під час лапаротомії після візуальної, пальпаторної та інтраопераційної УЗ оцінки пухлинного ураження печінки було зруйновано 48 метастазів.

Процедура виконувалася в комбінації з черевно-анальною, передньою резекцією прямої кишки, геміколектомією, резекцією сигмовидної кишки, та інш. Основним показанням до її виконання був метастатичний процес.

Характер хірургічних втручань, що супроводжувалися РЧТА, відображений у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Характер хірургічних втручань, які супроводжували РЧТА

№	Характер оперативного втручання	Абс.	%
1	Реконструкція товстої кишки + РЧТА	1	(5,0 %)
2	Комбінована черевно-анальна резекція прямої кишки з демукозацією анального каналу + РЧТА	2	(10,0 %)
3	Черевно-промежинна екстірпація прямої кишки за Кенню-Майлсом + РЧТА	1	5,0 %
4	Апаратна резекція прямої кишки + РЧТА	1	5,0 %
5	Обструктивна резекція прямої кишки за Гартманом + РЧТА	1	5,0 %
6	Передня резекція прямої кишки + РЧТА	2	10 %
7	Комбінована резекція сигмовидної кишки + РЧТА	2	10 %

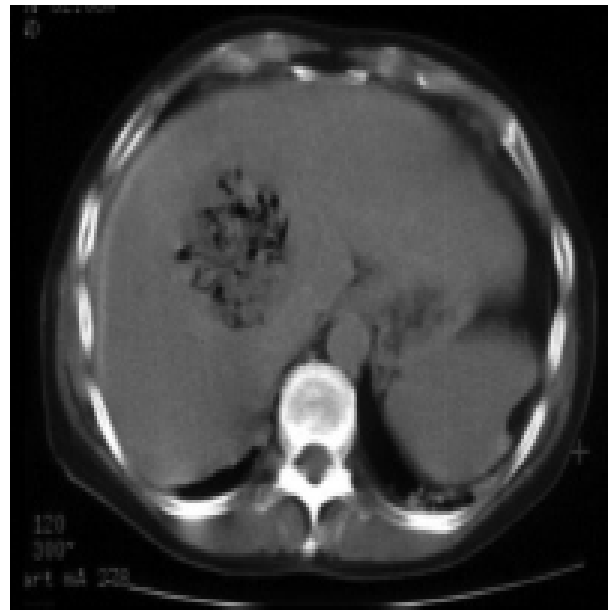
РЧТА виконувалися з максимальним розкриттям розетки голки на 2,4,5 см.

Інтраопераційних ускладнень в даній підгрупі пацієнтів не спостерігалось. Інтраопераційна ревізія підтвердила наявність щільних, горбистих метастазів як солітарних, так і множинних, розташованих субкапсулярно.

При виконанні деструкції на екрані ультразвукового апарату з'являлася гіперехогенна зона у вигляді ехогенної «хмари», з'являлися бульбашки газу. За розмірами транзиторної гіперехогенної зони судили про адекватність обсягу РЧТА. Оперативне втручання вважали ефективним, якщо гіперехогенна зона захоплювала не тільки область розташування пухлини печінки, але і змінену її тканину зі створенням зони абляції (некротизована печінкова паренхіма товщиною 0,5-0,7 см).



Рис. 4.2. а - КТ зображення ураження печінки до радіочастотної термоабляції



б – КТ зображення ураження печінки після радіочастотної термоабляції

Наводимо клінічний приклад.

Хвора С., 57 років, 22.08.11 р. надійшла до обласного онкологічного диспансеру з діагнозом: рак прямої кишки T4N1M1 (her). Стан після оперативного лікування – передня резекція прямої кишки (18.03.11) і 5 циклів

ПХТ. Клінічна група 2. Метахронні метастази в печінку. Тривалість онкологічного анамнезу 6 місяців. Гістологічне дослідження видаленої кишки (№ 12388-402 від 28.03.11): помірно диференційована темноклітинна аденокарцинома, яка проростає усі шари стінки вогнищевим проростанням у підлеглу клітковину, та повністю закупорює просвіт кишки, з помірно імунною реакцією в стромі. Краї розрізу без особливостей. В одному лімфатичному вузлі – МТС. Скарги на помірні болі в правому підребер'ї, загальну слабкість, нездужання, втрату ваги до 10 кг за останні 3 місяці. Об'єктивно: живіт м'який, болісний у правому підребер'ї, де палькується збільшена на 10 мм, болісна печінка. Коморбідний фон: метаболічна кардіоміопатія, яка обумовлена основним захворюванням. Іригоскопія від 30.08.11: оперований товстий кишечник. 01.09.11 виконано РЧТА (потужністю 150 Вт з розкриттям розетки голки на 2-4 см) пухлин S4 та S6 правої долі печінки шляхом верхньосерединного лапаротомного доступу. Інтраопераційна ревізія: субкапсулярно по діафрагмальній поверхні печінки у S4 та S6 виявлені пухлини 2x3 та 5x6 см відповідно. Крововтрата 180 мл. Перебіг післяопераційного періоду гладкий, без ускладнень. Виписана у задовільному стані. В післяопераційному періоді проведено 8 циклів ПХТ за схемою FOLFIRI на фоні антиеметиків (з 25.04.12 по 05.11.12).

КТ від 22.08.12: у S4 – утворення діаметром 28x30x35 мм, у S7 (підкапсулярно) – 13x36x21 мм, на межі S7 і S8 – до 4 мм.

УЗД від 28.03.13: печінка збільшена на 10-20 мм, ехощільна. У S4 – 2 метастатичних вогнища діаметром 22 і 30 мм, у S7 – одне вогнище діаметром 32 мм. 19.06.13 переведена на симптоматичну терапію. Жива.

4.2. Аналіз застосування комбінації радіочастотної термоабляції з резекцією печінки та оцінка результатів лікування.

Підгрупу Б склали 10 хворих, у яких в схему хірургічного лікування була включена РЧТА. Чоловіків у даній підгрупі було 6, жінок - 4. Всього в даній підгрупі було зруйновано 29 вогнищ.

Таблиця 4.4

Характер резекційних втручань, що супроводжувалися РЧТА

№	Характер оперативного втручання	Абс.	%
1	Комбінована черевно-анальна резекція прямої кишки з демукозацією анального каналу + резекція 2, 3 сегментів лівої долі печінки + РЧТА	1	(10,0 %)
2	Резекція лівої долі печінки + РЧТА	2	(20,0 %)
3	Комбінована передня резекція прямої кишки + резекція лівої долі печінки + РЧТА	1	(10,0 %)
4	Комбінована паліативна черевно-промежинна екстірпація прямої кишки за Кеню-Майлсом + резекція сигмовидної кишки + атипова резекція лівої долі печінки + РЧТА	1	(10,0 %)
5	Резекція 4 сегменту печінки + холецистектомія + РЧТА	1	(10,0 %)
6	Комбіноване широке висічення імплантаційного МТС черевної стінки + спленектомія + атипова резекція печінки + РЧТА	1	(10,0 %)
7	Паліативна комбінована правобічна геміколектомія з лівобічною гемігепатектомією + РЧТА	1	(10,0 %)
8	Резекція 3 сегменту лівої долі печінки + РЧТА	1	(10,0 %)
9	Резекція великого сальника + атипова резекція 3 сегменту печінки + РЧТА	1	(10,0 %)

Ведення хворих після лапаротомних РЧТА і резекції печінки із застосуванням термоабляції не відрізнялося від післяопераційного ведення після традиційних втручань на печінці. Середній обсяг інтраопераційної крововтрати склав $(567,0 \pm 4,79)$ мл.

У ранньому післяопераційному періоді летальних результатів, а також гнійних ускладнень не відзначено. Післяопераційний період характеризувався короткочасною (3-5 діб) гіперемією, транзиторною (5-7 діб) ферментопатією і помірною гіпербілірубінемією.

Були визначені наступні ускладнення: в 1 випадку (10%, 95% ДІ - -08,59-28,59%) – тромбоз глибоких вен гомілки; в 1 (10%, 95% ДІ - -08,59-28,59%) – нагноєння вогнища після абляції з утворенням абсцесу; в 1 (10%, 95% ДІ - -08,59-28,59%) – нижньодольова правобічна пневмонія. В однієї (10%, 95% ДІ - -08,59-28,59%) пацієнтки післяопераційний період ускладнився внутрішньочеревною кровотечею з кукси лівої частки печінки, що потребувало релапаротомії.

Всі хворі даної групи отримали від 2 до 12 циклів хіміотерапії за однією із схем: FOLFIRI, FOLFOX, Mayo, CAPOX.

При цитологічному дослідженні зони некрозу після РЧТА в досліджуваному матеріалі спостерігалася некротизована пухлинна тканина, в ряді випадків - у стані обуглювання. Частота повних некрозів була близькою до 80-90%.

Таким чином, можна дійти висновку, що комбінування резекції печінки з радіочастотною термоабляцією збільшує число пацієнтів, у яких можуть бути резектованими, в першу чергу, великі метастази, а невеликі вогнища - піддані РЧТА. Множинні метастази і білобарне ураження печінки вже не можуть бути віднесеними до протипоказань їх радикального лікування, в основному, завдяки більш широкому впровадженню методик поетапної резекції та радіочастотної термоабляції новоутворень.

4.3. Патоморфологічні зміни у печінковій паренхімі та пухлині при використанні методики радіочастотної термоабляції.

При метастатичному ураженні залежно від тривалості існування пухлини, кількості та розмірів пухлинних вузлів змінюються в більшій чи меншій мірі форма, розміри, структура паренхіми і судинний рисунок печінки. Судинний рисунок при одиничних метастазах порушується через стискання і дислокацію окремих гілок печінкових судин. При масивному ураженні відбувається виражене порушення судинного рисунка. У ряді випадків може виявлятися локальне, хаотичне збагачення судинного рисунка

при наявності гіперваскуляризації пухлинних вузлів. Однак пухлинні вузли при метастатичному ураженні печінки можуть мати як підвищену, так і знижену васкуляризацію (рис. 4.3).

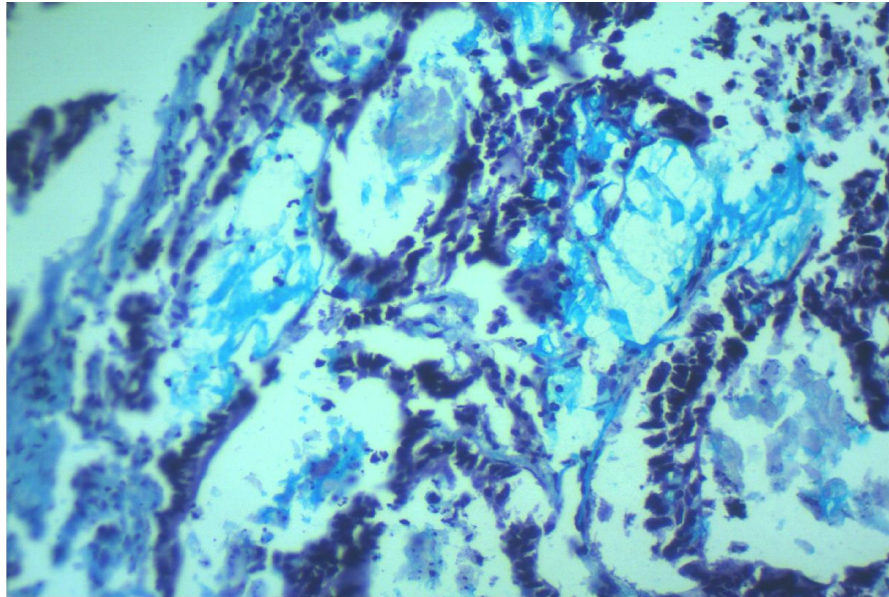


Рис. 4.3. Гістограма печінки до РЧТА (Хвора С., Метастаз високодиференційованої аденокарциноми. Гематоксилін, еозин. Збільшення x 200).

Для оцінки вираженості лікувального (термічного) патоморфоза пухлини з визначенням життєздатних пухлинних клітин в гістотопографічних зрізах нами були проведені гістологічні дослідження метастазів у печінку, що зазнали радіочастотної термоабляції. При цьому використовувалася класифікація ступеня лікувального патоморфозу за Є.Ф. Лушніковим (1977) [54]:

- I - дистрофія окремих клітин;
- II - вогнища некрозу + дистрофія клітин;
- III - поля некрозу + виражена дистрофія клітин + поодинокі атипові клітини;
- IV - тотальний некроз.

Патоморфоз I - II ступеня був отриманий при інтраопераційному дослідженні препаратів 23 метастазів діаметром більше 5 см. У досліджуваних препаратах відзначалася часткова некротизація пухлинної

тканини, спостерігалися помірно виражені дистрофічні зміни клітин пухлини із збереженням основної маси паренхіми на периферії пухлини.

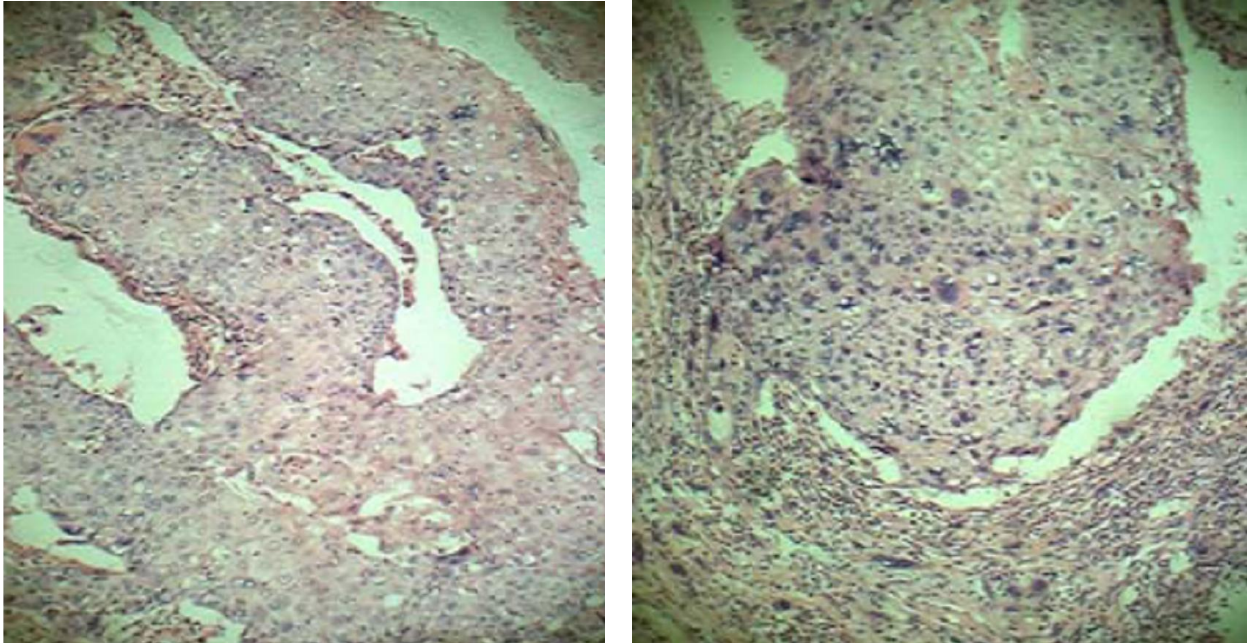


Рис. 4.4. Патоморфоз I-II ступеня метастатично ураженої печінки (Гематоксилин, еозин, збільшення x 200)

На гістотопографічних зрізах чітко візуалізувались вогнища регресивних змін різного характеру за наявності виражених дистрофічних змін в клітинах. Відзначався незначний поліморфізм паренхіматозних елементів

Препарати 16 метастазів діаметром 3,5 - 5,0 см показали наявність патоморфоза II - III ступеня з некрозом 50-80% пухлинних клітин, з явищами чітко вираженої дистрофії клітин, одиничними атиповими клітинами. Структура пухлинного вогнища була різко порушена за рахунок заміщення фіброзною тканиною, або за рахунок обширного некрозу. У деяких препаратах не однаковою мірою на цьому тлі визначали залишки вогнища у вигляді розрізнених груп клітин із звичайними дистрофічними змінами (рис. 4.5).

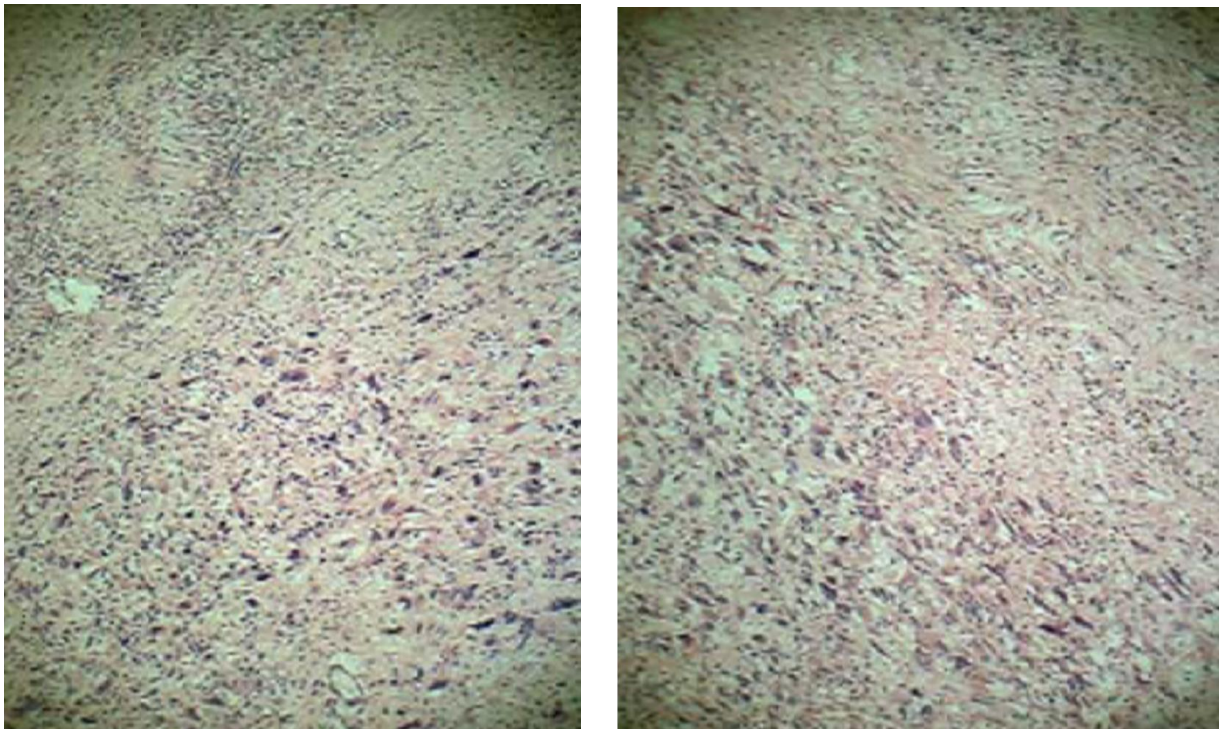


Рис. 4.5. Патоморфоз III ступеня метастатично ураженої печінки
(Гематоксилин, еозин, збільшення x 200)

Аналіз 33 метастазів діаметром 1,0-3,5 см визначив наявність патоморфоза IV ступеня з некрозом до 98% пухлинних клітин, що супроводжується повним зникненням паренхіматозних елементів пухлини (рис. 4.6).

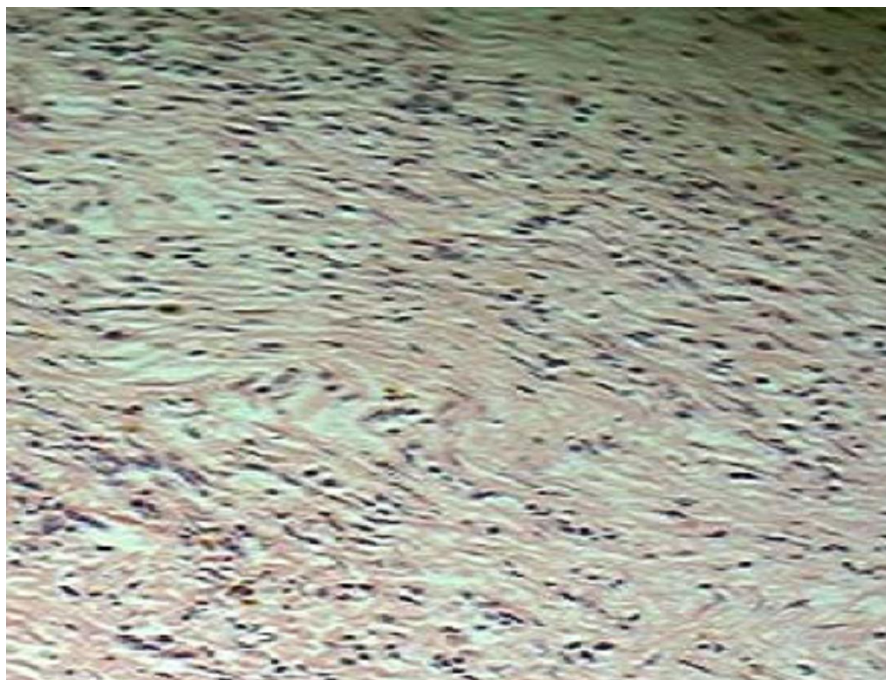


Рис. 4.6. Патоморфоз IV ступеня метастатично ураженої печінки
(Гематоксилин, еозин, збільшення x 200)

Отримані результати свідчать про те, що РЧТА найбільш ефективна при руйнуванні метастатичних вогнищ діаметром від 1 до 3,5 см. При пухлинах більшого діаметру вважаємо за необхідне проведення деструкції з декількох точок введення.

Необхідно відзначити, що великі пухлини печінки (більш 5, 0 см) можуть містити тільки поодинокі невеликі ехооднорідні зони, у зв'язку з тим, що до 60-70% об'єму пухлинного утворення може бути зайнято зонами розпаду, дрібно - кистозними порожнинами або містити виражену судинну мережу. Саме ці обставини, на наш погляд, є причиною отримання цитологічних відповідей, що полягають лише в констатації наявності елементів розпаду, голих ядер, безструктурних елементів і т.п. навіть у тих випадках, коли візуальний контроль пункційної голки вказує на її місце розташування в пухлині, а аспірація була проведена з кількох зон солідного утворення.

Безпосередньо після РЧТА спостерігається формування макроскопічно помітних концентричних зон впливу: темно-коричнева з вогнищами обуглювання - центральна зона; сіро-жовта недокрівна - проміжна зона; нечітко окреслена периферична - зона повнокров'я. При мікроскопічному дослідженні встановлено, що в центральній зоні, в безпосередній близькості до каналу електрода знаходяться ділянки коагуляційного некрозу, проте велику частину складають широкі кавернозноподібні порожнини, що формуються за рахунок різкої дилатації синусоїдів, повної дисоціації ендотеліоцитів, дисконфлексія балок гепатоцитів, нерівномірно заповнені кров'ю або агрегатами фібрину.

Гепатоцити, які замикають порожнини, пікноморфні, з явищами компресії, ядра з великими грудочками хроматину, окремі - з явищами каріорексису і лізису. Крім цього, міститься значна частина повністю диссоційованих гепатоцитів, вільно розташованих в утворених порожнинах. Проміжна зона представлена некробіотично зміненими гепатоцитами на тлі різкого недокрі-

в'я синусоїдів. У периферійній зоні визначаються різке дифузне повнокров'я, осередковий лейкостаз, помірно виражена зерниста дистрофія гепатоцитів.

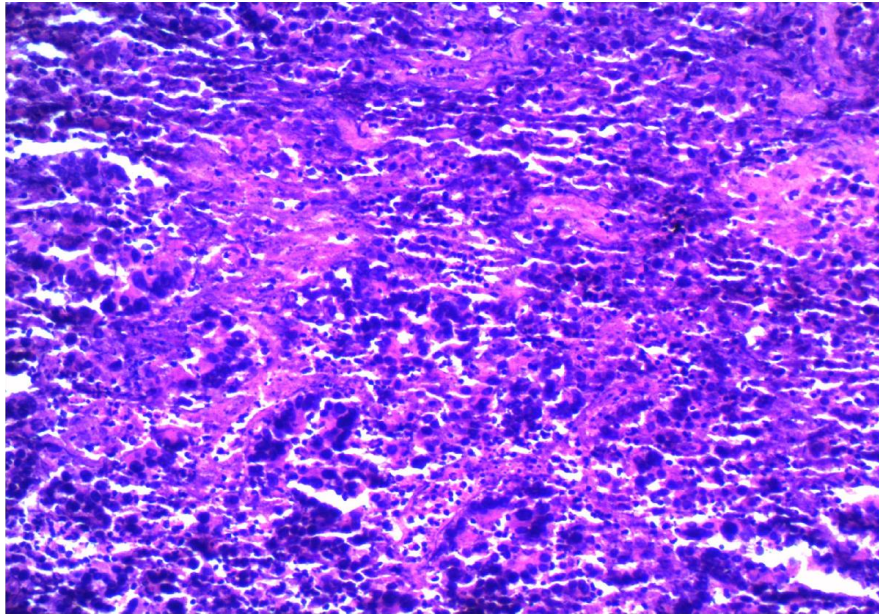


Рис. 4.7. Гістограма печінки після РЧТА (Хвора С., Метастаз високодиференційованої аденокарциноми. Поширені поля некрозу, поодинокі атипів клітини в стані вираженої дистрофії. Гематоксилін, еозин. Збільшення x 200).

Через добу після впливу утворюються 4 зони з чіткими межами. При цьому їх структура не відповідає очікуваній прямій залежності ступеня пошкодження від близькості до електрода. Центральна зона при мікроскопічному дослідженні представлена кавернозними порожнинами з нерівномірним кровонаповненням і диссоційовано розташованими некротизованими гепатоцитами.

Далі розташована зона некробіотично змінених гепатоцитів, частково зруйнованих синусоїдів при вираженому недокрів'ї. Найбільш виражені некроз гепатоцитів, недокрів'я і дифузна нейтрофільна інфільтрація в наступній зоні. Периферична зона чітко окреслена за рахунок дифузного повнокров'я, зерниста і вакуольна дистрофії гепатоцитів виражені помірно. До третьої доби виявлено злиття центральної і найближчої до неї зони некробіотичних

змін за рахунок прогресування в них некрозу. Однак запальна реакція, як і раніше, обмежується переважно периферійними ділянками.

Зміни в наступні терміни більшою мірою зачіпають периферичні ділянки вогнища впливу. У центрі – гепатоцити, що збереглися, і персистенція некротичних мас з їх слабо вираженою резорбцією, які спостерігаються аж до 30-ї доби після РЧТА. Еволюція периферичної зони полягає в дозріванні грануляційної тканини, появі вогнищ регенераторної проліферації холангіол. Через місяць запальні зміни в периферійній зоні набувають гранулематозний характер з формуванням неспецифічних лімфоїдно-макрофагальних гранульом і багатоядерних клітин сторонніх тіл в осередках нерезорбованих некротичних мас.

Тривимірні дані при відносно великих, ехонеоднорідних пухлинних вузлах печінки були нами використані для виконання тонкогolkової аспіраційної біопсії у 9 хворих. У 7 (77,7%) випадках була отримана ясна однозначна цитограма.

Загалом, можна виділити наступні об'єктивні причини труднощів в отриманні матеріалу для інформативної цитограми клітинного матеріалу, що аспірується при тонкогolkовій пункційній біопсії з ехонеоднорідного солідного утворення печінки:

- відносно невелика товщина або загальний розмір утворення, при якому зображення пункційної голки, що знаходиться поруч з крайовою зоною, але поза самим утворенням, може накладатися на його двомірне зображення, імітуючи те положення голки, до якого прагнув, але не досяг дослідник;

- інфільтративні зміни, які самі по собі не ускладнюють візуалізацію пункційної голки, а скоріше значно спрощують визначення її місця розташування, але проте в значній мірі ускладнюють вибір зони аспірації клітинного матеріалу, тому як при інфільтративному просяканні тканин відбувається акустичне усереднення гіпер- і гіпоехогенних ділянок, а отже і самих меж пухлино подібного утворення;

- поширені зони тканинного розпаду, як правило, мають неправильну форму і безладне розташування, в особливій мірі ускладнюють отримання ясної цитограми, так як уникнути аспірації їх вмісту при двомірному позиціонуванні пункційної голки в деяких випадках практично неможливо.

Ми вважаємо недоцільним проведення багаторазових післяопераційних біопсій, що обумовлено розумінням таких особливостей РЧТА:

1) некроз пухлини є не миттєвою подією, а остаточно формується на місці коагуляції лише до 7-14 діб післяопераційного періоду. До цього часу зона некрозу починає проростати новими гепатоцитами;

2) постійні черезшкірні пункції під ультразвуковим або КТ-контролем не можуть дати інформацію про стан клітин в усіх відділах вогнища, що коагулюється, і є непотрібними, болючими для пацієнта і більш небезпечними, ніж сама по собі абляція. Вважаємо достатньою застосовувану нами інтраопераційну верифікацію повноти некрозу шляхом пункції з 9 точок. Тому достатніми для моніторингу повноти некрозу і виникнення рецидивів після РЧТА можуть бути УЗ, КТ і МРТ-контролі, тому як використання повторних біопсій інвазивно є, по-перше, технічно складним процесом і, по-друге, пов'язане з ризиком ускладнень.

Таким чином, різноманіття й нестандартність клінічних проявів ураження печінки колоректальними метастазами нерідко вимагає індивідуального підходу до вибору тактики лікування даної когорти хворих. Методика комплексного лікування метастатичних уражень печінки колоректальної етіології з використанням радіочастотної термоабляції може використовуватися досить безпечно і супроводжуватися низькою летальністю (або її відсутністю) і прийнятним рівнем ускладнень.

Матеріали даного розділу відображені у наступних публікаціях:

1. Опыт применения установки RITA 1500X (AngiodynamiX) для лечения пациентов со злокачественной патологией печени / Максимовський В.С.,

Добровольський Н. А., Лурін А. Г. [та інш.] // Онкологія. – 2010. – № 4. – С. 362-368.

2. Неинвазивный контроль роста опухолевых очагов после радиочастотной термоабляции / Максимовський В. Є., Добровольський Н. А., Четвериков С. Г., Лури́н А. Г., Машуков А. А. // Променеві методи дослідження як діагностичний та лікувальний супровід в онкології : наук.-практ. конф, Київ, 5-6 квітня, 2012 р. : матер. – Київ, 2012. – С. 127-130.

3. Четвериков С. Г. Застосування радіочастотної термоабляції в лікуванні хвоих з пухлинами печінки / С. Г. Четвериков, В. Є. Максимовський // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 4. – С. 529-530.

4. Возможности динамического мониторинга опухолей печени после их термической деструкции / В. Г. Дубинина, А. А. Биленко, А. А. Машуков, Э. П. Бондарь, В. Е. Максимовский // Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний : научно-практ. конф., Харьков, 7-8 ноября 2013 г. : матер. – Харьков, 2013. – С. 14.

5. Опыт применения радиочастотной термоабляции в лечении метастатического колоректального рака / В. Г. Дубинина, С. Г. Четвериков, В. Е. Максимовский, А. А. Машуков // Клінічна хірургія. – 2013. - № 12. – С. 28-30.

6. Дубініна В. Г. Радіочастотна термоабляція у лікуванні хворих з метастатичними ураженнями печінки / В. Г. Дубініна, С. Г. Четвериков, В. Є. Максимовський // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Т. 13, вип. 1 (41). – С. 342-343.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РЕЗЕКЦІЙНИХ ТА АБЛЯЦІЙНИХ МЕТОДИК ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

З метою визначення ролі РЧТА в комплексному лікуванні метастазів колоректального раку в печінку нами було проведено порівняльний аналіз ефективності застосування резекційних і абляційних методик лікування онкологічного процесу. При цьому враховували як найближчі, так і віддалені результати, найважливішим критерієм яких є оцінка виживаємості пролікованих хворих. Але, крім аналізу виживаємості, привертали увагу до другорядних критеріїв ефективності лікування, до яких відносили ступень крововтрати, тривалість і особливості післяопераційного періоду, терміни початку хіміотерапії.

5.1. Найближчі та віддалені результати використання хірургічних методів лікування хворих з метастатичними ураженнями печінки.

Тривалість життя хворих після встановлення діагнозу метастатичного ураження печінки при відсутності лікування становить, як правило, не більше 6 місяців. Тому дослідження, спрямовані на поліпшення виживаємості цієї групи пацієнтів, є дуже актуальними.

При аналізі найближчих та віддалених результатів хірургічного лікування метастатичних уражень печінки безпосереднім післяопераційним періодом вважали проміжок часу від моменту виконання операції до закінчення тридцятої доби. Період часу з тридцять першої доби після операції аж до останнього візиту хворого в клініку або його смерті розглядали як віддалений післяопераційний період. Летальних випадків у безпосередньому післяопераційному періоді не відбувалося.

Показник виживаності є найбільш адекватним критерієм для оцінки ефективності проведеного лікування онкологічним хворим. Тому нами було проведено аналіз виживаємості у даної когорти обстежених.

Аналіз виживаності в даній групі показав наступне: однорічну межу сягнули 26; дворічну межу – 17, п'ятирічну – 15 пацієнтів (16 осіб померли, з яких було 8 чоловіків та 8 жінок). Таким чином, однорічна виживаність у пацієнтів даної групи становила 83,8% (95% ДІ – 71,10-96,91%), дворічна виживаність - 54,8% (95% ДІ – 37,49-72,51%), трирічна виживаність – 51,6% (95% ДІ – 34,41-69,59%), п'ятирічна виживаність - 48,3% (95% ДІ – 30,41-65,59%).

Нами було проведено аналіз виживаності в залежності від статі пацієнтів (рис. 5.1).

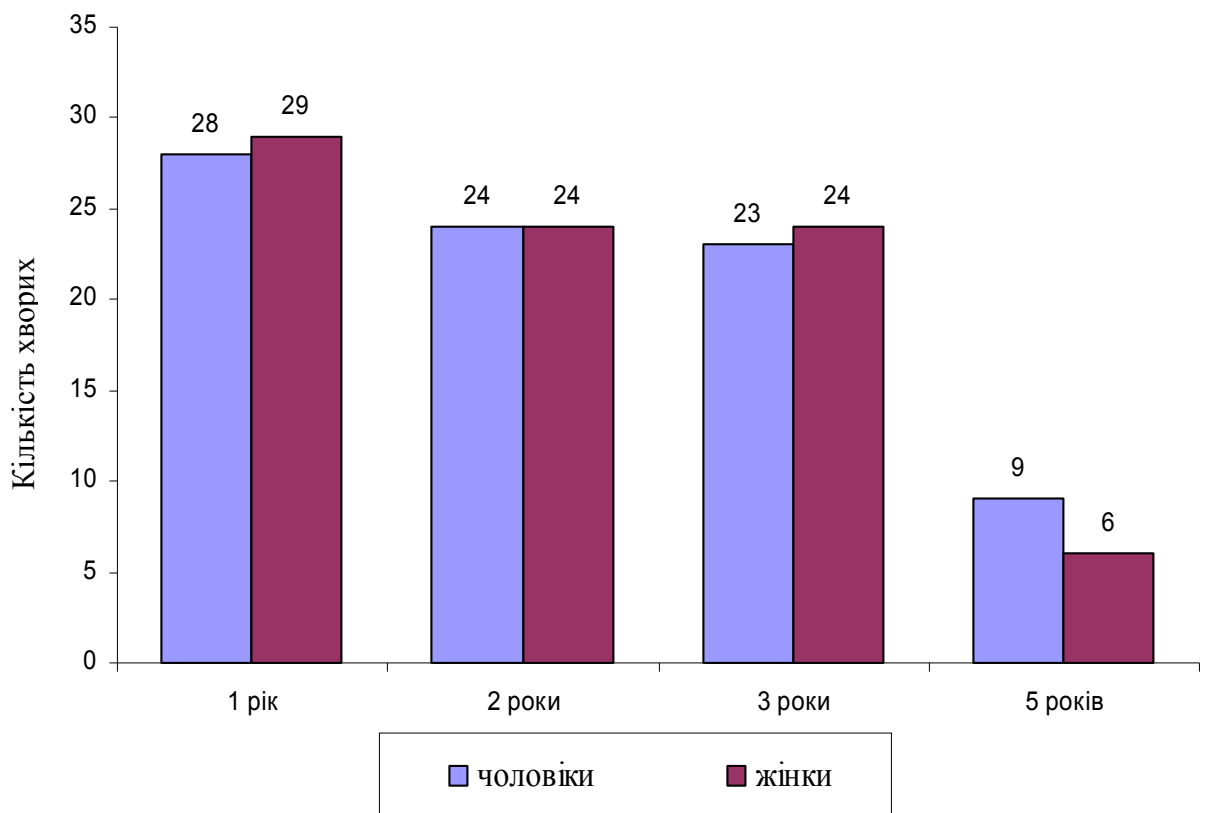


Рис. 5.1. Виживаність пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу метастазів колоректального раку, в залежності від статі.

Як видно з наведеного вище рисунку, одно-, дво- та трирічна виживаність практично не відрізнялись, але показники п'ятирічної

виживаності у чоловіків становили 29,03% (95% ДІ – 13,03-44,97%), а у жінок – 19,3% (95% ДІ – 05,19-32,81%).

До п'яти років з моменту виконання оперативного втручання з приводу метастатичного ураження печінки дожили 15 осіб, з яких 9 чоловіків і 6 жінок. Як видно з наведеного вище рисунку, ураження правої долі мало місце у 7 (4 чоловіки vs 3 жінок), лівої – у 5 (3 vs 2, відповідно), білобарним воно було у 3 (2 vs 1, відповідно) випадках.

Відомо, що важливим моментом являються показання до резекції печінки в залежності від кількості метастазів у печінку. Безсумнівно, що наявність солітарного метастазу дає значно більший шанс хворому на тривале виживання. У нашому випадку з 15 осіб, які досягли п'ятирічної межі, у 9 (60,0%, 95% ДІ – 42,75-77,25%) були солітарні метастази і у 6 (40,0%, 95% ДІ – 22,75-57,25%) – множинні.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про те, що наявність солітарних вузлів у печінці є сприятливим прогностичним фактором виживаємості хворих з метастатичними ураженнями печінки. Несприятливими прогностичними факторами вважаємо вік хворих (більше 60 років), тривалість онкологічного анамнезу (інтервал більше 1 року з моменту виявлення метастазу у печінку і хірургічним лікуванням), обширні оперативні втручання, множинні метастатичні вогнища.

Враховуючи наведене вище, ми вважаємо, що резекція печінки залишається методом вибору в лікуванні хворих з метастазами колоректального раку в печінку. Втручання повинно бути виконане в можливо більш ранні терміни, до розвитку явищ кишкової непрохідності та інших ускладнень, які значно збільшують ризик операції.

Основним видом втручань щодо радикального плану є комбіновані операції з резекцією (екстирпацією) 2 і більше органів. Принцип оперативного лікування - видалення всіх новоутворень в межах здорових тканин. При метастатичних ураженнях менше 50% обсягу печінки (у тому числі і при білобарних) ми вважаємо методом вибору атипіві резекції. У разі ураженні

однієї частки при діаметрі метастазів не менше половини її діаметра нам представляється оптимальною гемігепатектомія.

Протипоказаннями до операцій щодо радикального плану ми вважаємо: 1) ураження печінки, що перевищує 50% її обсягу; 2) ураження черевного стовбура і верхньої брижової артерії; 3) тотальний карциноматоз вісцеральної очеревини при довжині незміненої тонкої кишки менше 1 м. Якщо лімітуючим чинником є метастатичне ураження печінки, паліативна резекція товстої кишки переважніше, ніж колостомія або обхідний анастомоз: подальше зростання невидаленої пухлини і триваюче лімфогенне метастазування призводять до відповідних ускладнень, тоді як при ізольованому повторному метастатичному ураженні печінки життя хворих може бути продовжене за допомогою хіміоемболізації печінкової артерії.

Ефективність хірургічного лікування може бути підвищена шляхом подальшого застосування сучасних методів хіміо- та імунотерапії: цитостатиків нового покоління, таргетної терапії, а також шляхом застосування методів локальної деструкції, одним з яких є радіочастотна термоабляція.

5.2. Найближчі та віддалені результати використання методики радіочастотної термоабляції при лікуванні хворих з метастатичними ураженнями печінки.

Були виявлені негативні сонографічні ознаки, які віддзеркалювали ймовірність прогресування процесу у вогнищі, що раніше підлягало абляції. До даних ознак перш за все ми відносили появу гіпоехогенного кола навколо пухлинного вогнища після РЧТА – у 5 хворих. У останніх хворих мали місце симптоми регресії або стабілізації процесу: формувалася гіперехогенна зона у місці РЧТА, були наявні бульбашки газу у вогнищі, зменшувався кровоток при кольоровому доплерівському скануванні вогнища. Найбільш потогномонічним симптомом ми вважали редукцію кровотоку після виконання РЧТА.

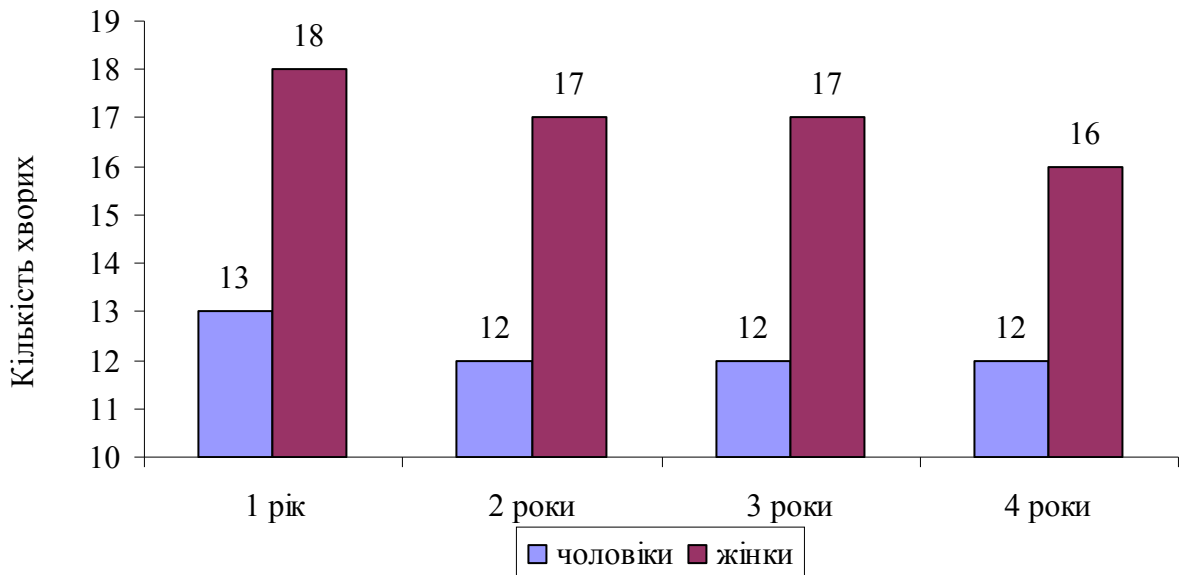


Рис. 5.3. Виживаність пацієнтів підгрупи А в залежності від статі.

Як видно з наведеного рисунку, річну межу сягнули 13 чоловіків (56,5%, 95% ДІ – 36,77-77,23%) та 18 (78,3%, 95% ДІ – 61,07-94,93%) жінок; дворічну – 12 (52,2%, 95% ДІ – 31,58-72,42%) і 17 (73,9%, 95% ДІ – 56,07-91,93) – відповідно. За нашими даними, 1 пацієнтка сягнула 4-річну межу, і 1 – п'ятирічну, що становитиме 4,3% (95% ДІ - -04,01-12,01%) відповідно.

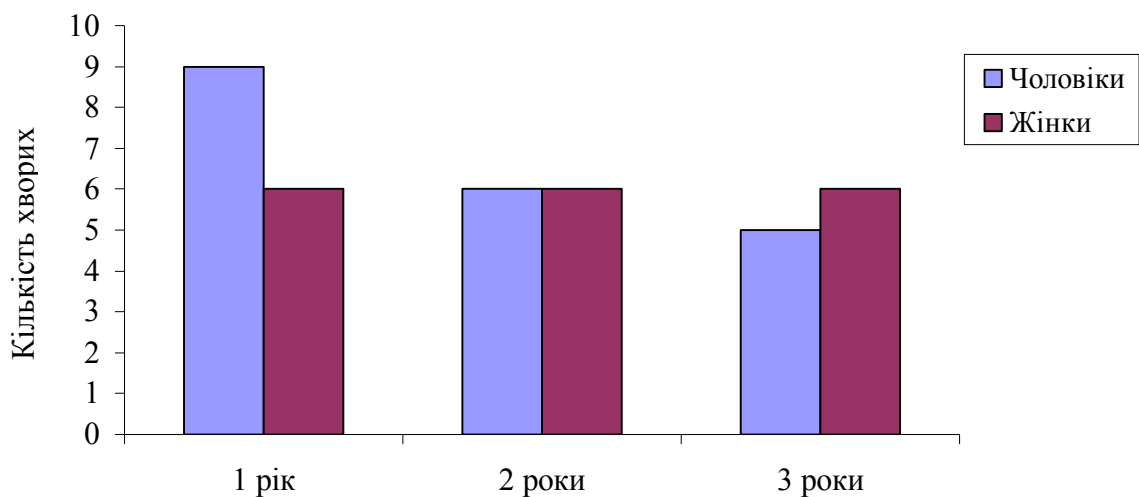


Рис. 5.4. Виживаність пацієнтів підгрупи Б в залежності від статі.

В підгрупі Б, пацієнтам якої була виконана РЧТА з резекцією печінки, річну межу сягнули 9 (90%, 95% ДІ – 71,41-108,59%) чоловіків і 6 (60%, 95% ДІ – 29,64-90,36%) жінок; дворічну – 6 і трирічну – 5 чоловіків.

При співставленні кількості хворих, що вижили протягом всіх років спостереження, одержані наступні дані (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Співставлені дані щодо виживаності хворих

Групи	12 місяців	24 місяці	36 місяців	48 місяців	60 місяців
I А (n=23)	10	8	8	8	8
ІБ (n=10)	5	2	1	1	1
II (n=31)	26	17	16	14	14

У таблиці представлений природний спад пацієнтів, тобто позначені пацієнти, живі на момент звітного року. У категорії живі на момент проведення дослідження зберігається досить виражений спад пацієнтів. Необхідно відзначити, що дана категорія демонструє часовий інтервал тривалістю 5 років. Так само, виходячи з даних таблиці, помітно виділяються віддалені результати 1 і 2 груп як найбільш сприятливі.

Морфологічні зміни метастатичних вогнищ і оточуючої паренхіми, які зазнали РЧТА, в ранньому післяопераційному періоді проявляються руйнуванням клітинних ультраструктур (рис. 5.5).

Загальна крововтрата при виконаних оперативних втручаннях при метастатичних ураженнях печінки становила, в середньому, $(685,48 \pm 5,57)$ мл.

Термін перебування у стаціонарі при хірургічних втручаннях з приводу метастатичних уражень печінки становив, в середньому, $(29,1 \pm 1,8)$ ліжок-днів. Летальних випадків після виконання хірургічних оперативних втручань не спостерігали. Середній обсяг крововтрати при виконанні черезшкірної РЧТА склав $(120,0 \pm 2,55)$ мл. Середній обсяг інтраопераційної крововтрати при виконанні відкритої РЧТА склав $(567,0 \pm 4,79)$ мл.

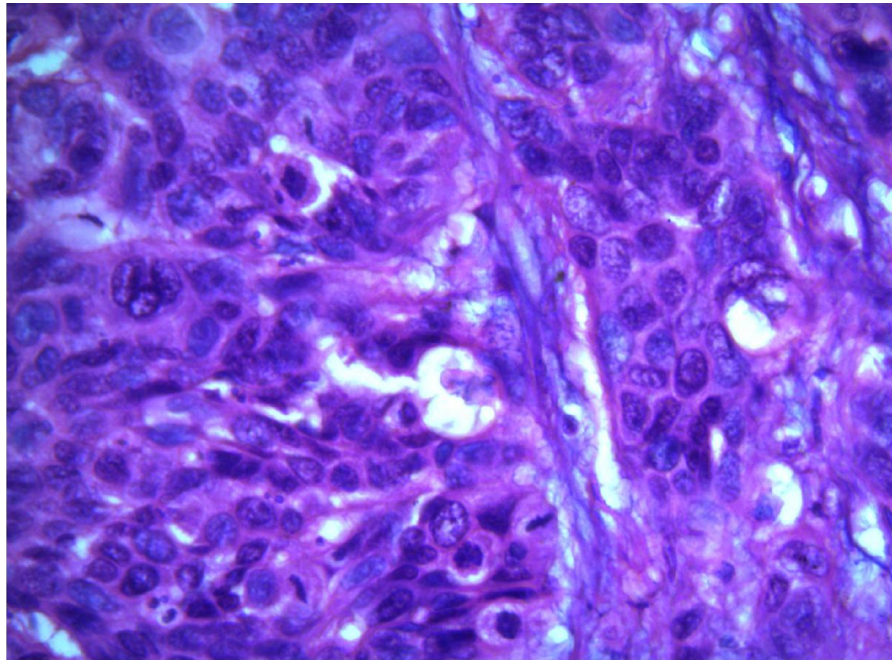


Рис. 5.5 Морфологічні зміни паренхіми печінки при тонкоголковій біопсії (Гематоксилін, еозин. Збільшення x 200)

Таким чином, якщо судити лише про рівень крововтрати при застосуванні різних методик лікування пацієнтів з метастазами колоректального раку в печінку, видно, що методика РЧТА є більш ефективною.

Радіочастотну термоабляцію вважали ефективною, якщо гіперехогенна зона захоплювала не тільки область розташування пухлини печінки, але і змінену її тканину зі створенням зони абляції (некротизована печінкова паренхіма товщиною 0,5-0,7 см).

В основі гіперехогенності лежить гетерогенність структури пухлини - чергування ділянок некрозу і полів фіброзу, згустків крові, фібрину і залишків печінкової тканини. На стику середовищ різної щільності відбувається посилення відображення акустичного сигналу. Гіперехогенність створюють також ділянки дифузного жирового метаморфоза ракових клітин. Неоднорідність мікроскопічної структури пухлинної тканини, що виникає при цьому, веде до посиленого відображення ультразвукового сигналу. При частковому некрозі пухлини середа поширення сигналу стає гетерогенною, внаслідок чого ехоструктура пухлини набуває нерівномірний характер; гіперехогенна пухлинна тканина чергується з гіпоехогенними ділянками

коліквацийного некрозу. Межі між ділянками різної ехогенності нечіткі, розмиті. Контури вузла в більшості випадків також нечіткі. По периферії пухлини часто можна побачити характерний для ехопозитивного ободок, обумовлений компресією навколишніх тканин і реактивним склеротичним обідком. В інших випадках видно ободок зниженої ехогенності, оточуючий пухлинний вузол у вигляді гало; описаний як при первинних злоякісних пухлинах, так і при метастазах в печінку.

Під час інтраопераційної УЗ-ревізії на екрані ультразвукового апарату з'являлася гіперехогенна зона у вигляді ехогенної «хмари», з'являлися бульбашки газу. За розмірами транзиторної гіперехогенної зони судили про адекватність обсягу РЧТА.

Таким чином, порівняльний аналіз ефективності методик лікування, що досліджувалися, показав наступне: РЧТА як мініінвазивний метод деструкції метастазів у печінку коло ректального раку вигідно відрізняється від методу хірургічної резекції печінки відсутністю важких ускладнень, меншою крововтратою та менш коротким терміном перебування у стаціонарі.

Матеріали даного розділу відображені у наступних наукових працях:

1. Выживаемость больных после операций на печени по поводу метастазов колоректального рака / В. Г. Дубинина, Н. А. Добровольский, А. А. Биленко А. Н. Згура, В. Е. Максимовский, А. А. Машуков // Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний : научно-практ. конф., Харьков, 7-8 ноября 2013 г. : матер. – Харьков, 2013. – С. 15-16.

2. Возможности динамического мониторинга опухолей печени после их термической деструкции / В. Г. Дубинина, А. А. Биленко, А. А. Машуков, Э. П. Бондарь, В. Е. Максимовский // Новейшие методы диагностики, профилактики и лечения онкологических заболеваний : научно-практ. конф., Харьков, 7-8 ноября 2013 г. : матер. – Харьков, 2013. – С. 14.

3. Пат. 91255 UA МПК (2014.01), А61В 10/00. Спосіб визначення ефективності проведеної радіочастотної термоабляції пухлин печінки / Дубініна В.Г., Максимовський В.Є., Четверіков С.Г., Машуков А.А., Біленко О.А., Андрейченко М.О.; Заявник та патентовласник: Одеський націон. мед. ун-т. - № 2013 15516; Заявл. 30.12.2013; опубл. 25.06.2014.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворюваність і смертність від пухлинних захворювань печінки неухильно зростає. Близько 30% злоякісних новоутворень метастазують в печінку, тому метастатичне ураження паренхіми печінки зустрічається набагато частіше, ніж первинне. Основне місце при цьому займає колоректальний рак.

У зв'язку з вищевикладеним нами проведено аналіз перших результатів використання РЧТА при лікуванні метастазів у печінку коло ректального раку в Одеському обласному онкологічному диспансері у 98 хворих з метастатичними ураженнями печінки, з яких було сформовано три клінічні групи (рис. 6.1).

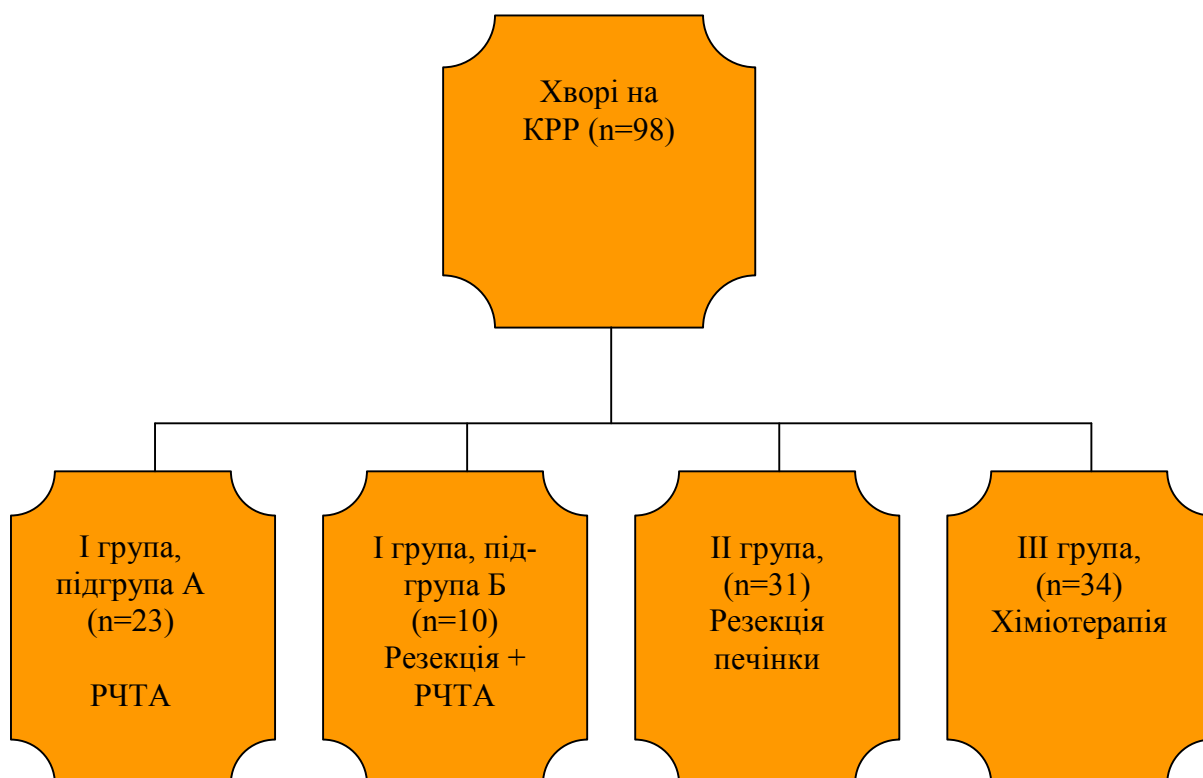


Рис. 6.1. Розподіл хворих залежно від методу лікування

В залежності від відносного об'єму ураження печінкової парехими метастазами (класифікація L. Gennary, 1982) хворі були розподілені наступним чином (рис. 6.2).

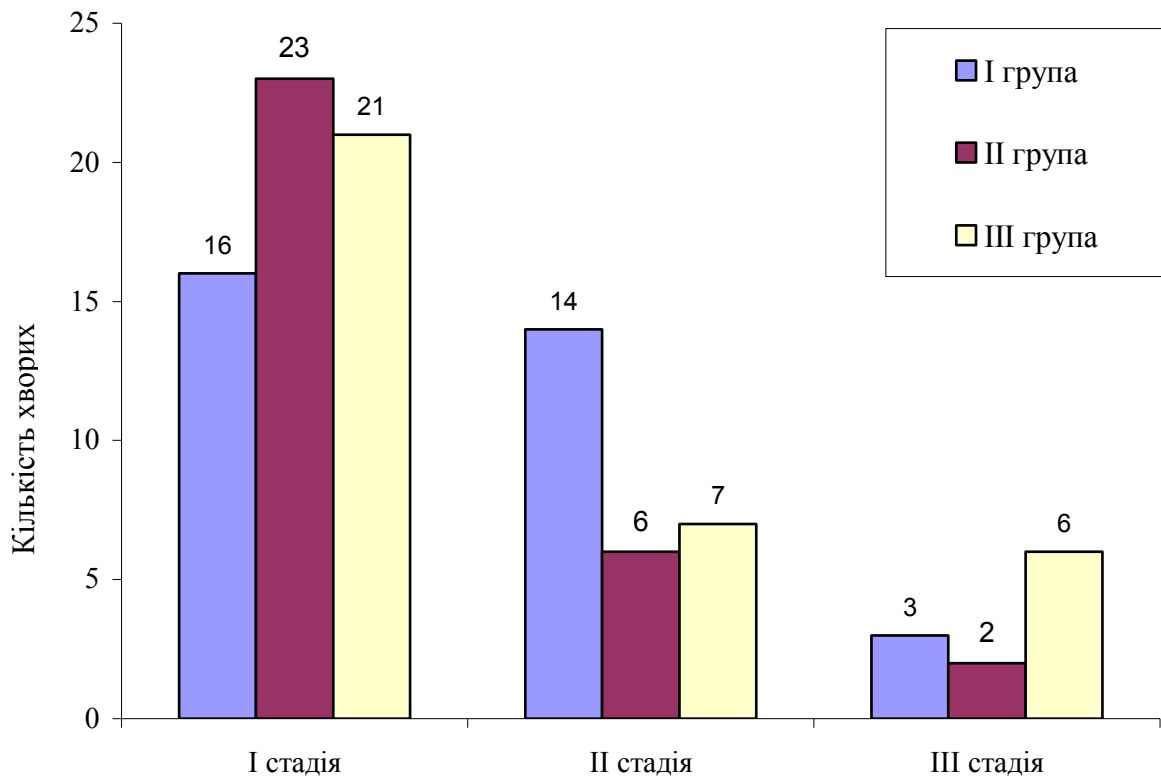


Рис. 6.2. Розподіл хворих (за L. Gennary) в залежності від відносного об'єму ураження печінкової паренхіми (n = 98).

Як видно за наведеного вище рисунку, переважну кількість становили хворі з I стадією (<25% ураження) – 60 осіб (61,22%, 95% ДІ – 51,55-70,85%); з II стадією (25-50% ураження) – 27 хворих (27,55%, 95% ДІ – 18,75-36,45%) і з III стадією (>50% ураження) було виявлено 11 пацієнтів (11,22%, 95% ДІ – 04,96-17,44%).

На сьогодні доведено, що хірургічне лікування вірогідно підвищує тривалість життя хворих з метастазами колоректального раку в печінку і являється методом вибору в онкохірургії [34, 39, 41, 42, 58, 62, 68-70, 125, 131, 142]. Сучасні методи лікування дозволяють розглядати раніш неоперабельних хворих в якості потенціально операбельних.

Хірургічна резекція метастатичних уражень печінки була виконана 31 пацієнту, які входили до 2-ї - групи порівняння. У даній групі виконували оперативні втручання, що полягали у видаленні первинної пухлини в поєднанні з резекцією метастазів печінки, або тільки в резекції печінки.

Повнота інтраопераційної діагностики досягалася шляхом поєднання аналізу результатів передопераційних досліджень, безпосередньої ревізії органів черевної порожнини і підшлункової залози, а також інтраопераційного ультразвукового дослідження.

За даними комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження всі хворі не мали протипоказань до хірургічного лікування з боку основних органів і систем. У загальних аналізах крові у хворих з вогнищевими ураженнями печінки звертав на себе увагу підвищений середній рівень ШЗЕ. При дослідженні біохімічних показників крові ознак печінково-клітинної недостатності у пацієнтів не було виявлено. При дослідженні системи згортання крові у хворих з вогнищевими ураженнями печінки, будь-яких значимих відхилень від середньофізіологічних показників виявлено не було, за винятком невеликої тенденції до гіперкоагуляції.

Оперативне втручання виконували лапаротомним доступом. Резекції, тобто висіченню, у 2-й групі підлягли 43 (91,5%) злоякісних вогнища. Резекцію правої долі печінки виконали у 2 випадках, у 11 – резекція була часткою комбінованих оперативних втручань. У 4 (8,5%) випадках було виконано лівобічну гемігепатектомію, причому у 1 випадку вона супроводжувалася комбінованою геміколонектомією, спленектомією та дистальною геміпанкректомією; у 1 – реконструкцією товстої кишки з накладенням анастомозу і лише у 2 випадках була самостійною.

З метою визначення доцільності використання РЧТА в комплексному лікуванні метастатичних уражень печінки при колоректальному раку нами було обстежено 33 хворих, розподілених на дві підгрупи залежно від засобу лікування (використання тільки РЧТА та використання РЧТА в комбінації з резекцією печінки). У загальній кількості в даній групі руйнуванню були під-

дані 87 метастазів діаметром від 1,0 до 12,0 см у найбільшому вимірі. Черезшкірній РЧТА було піддано 12 метастазів. Інтра- і післяопераційних ускладнень при застосуванні даної методики виявлено не було. Лапаротомним шляхом було зруйновано 48 метастазів. В даній когорті досліджуваних також не відбулося інтраопераційних ускладнень.

Основним якісним показником проведеного лікування вважається частота повних некрозів. Цей показник становить, за даними літератури, 24-98% [36, 56]. Кращі результати отримані при абляції пухлин до 2 см в діаметрі; застосування РЧТА при пухлинах більшого розміру пов'язане з різким збільшенням частоти рецидивів. У нашому випадку частота повних некрозів після виконання РЧТА як у самостійному варіанті, так і в комбінації з резекцією печінки, сягала 90%. Сприятливими симптомами, що говорять про повноту зони некрозу, були лінійні ділянки підвищеної ехогенності, фіброзні змієнення паренхіми вогнища, змієни структури вогнища з переважанням відображення високої інтенсивності.

Частота післяопераційних ускладнень РЧТА, за даними літератури, не перевищує 7-9% [1, 11, 27].

Аналіз ускладнень, які були визначені нами у пролікованих хворих, показав наступне: після резекцій печінки незалежно від об'єму виконаного оперативного втручання різного роду ускладнення мали місце у 4 (12,9%) пацієнтів: у 1 (3,23%) пацієнта відбулося формування губовидної нориці шлунку після виконання герніотомії з резекцією правої долі печінки, що потребувало її наступного висічення; в 1 (3,23%) випадку комбінована правобічна геміколонектомія з резекцією правої долі печінки, холецистектомією та видаленням навколониіркової кисти ускладнилася розвитком жовчного перитоніту, що потребувало релапаротомної ревізії та санаційного дрєнування черевної порожнини; в 1 (3,23%) випадку після виконання лєвобічної гемігепатектомії з комбінованою геміколонектомією, спленектомією та дистальною геміпанкреатектомією мав місце піддіафрагмальний абсцес черевної стінки, що потребувало повторної релапаротомії з його розтином. Також в 1 (3,23%) випад-

ку у пацієнта був визначений тромбоз глибоких вен гомілки. При використанні методу РЧТА також біли виявлені: в 1 випадку (10%) – тромбоз глибоких вен гомілки; в 1 (10%) – нагноєння вогнища після абляції з утворенням абсцесу; в 1 (10%) – нижньодольова правобічна пневмонія. В однієї (10%) пацієнтки післяопераційний період ускладнився внутрішньочеревною кровотечею з кукси лівої частки печінки, що потребувало релапаротомії.

Аналізуючи ступень ускладнень, можна чітко визначити більш серйозний їх характер при резекційних методиках лікування, що можна зв'язати саме з фактом циторедуктивної операції, під час якої виконується не тільки резекція печінки, а й видалення її метастазів. Об'єм оперативного втручання несе за собою підвищення рівня крововтрати.

Литовські фахівці Т. Vanagas зі співавт. у своєму ретельному дослідженні клінічних проявів та виживаємості при радіочастотній абляції пухлин печінки повідомляють про частоту рецидивів (5,7%) після процедур РЧТА у порівнянні з анатомічною (12,5%) та клиноподібною резекцією (12,5%) у 88 пацієнтів з метастазами в печінку, отриману Elias et al. Також Т. Vanagas зі співавт. описують подібні показники 3-річної виживаємості з медіаною 55,4% проти 52,6% після процедур РЧТА та резекції печінки, вказуючи на те, що Abdalla et al., навпаки визначає більшу частоту рецидивів після РЧТА, ніж після резекції печінки (44% проти 11%); гіршою вони вважають і 3-х та 4-річну виживаність у пацієнтів після РЧТА у порівнянні з резекцією печінки (37% проти 73%) і 22% проти 65% відповідно [200].

Консервативне паліативне лікування шляхом хіміотерапії отримали 34 хворих, які в силу різних причин (поширеність процесу, вік, важкість супутньої патології, відмова від операції) не підлягали оперативному лікуванню. Ураження саме печінки було виявлене у 16 пацієнтів, причому, кількість метастазів була більше п'яти, їх розмір – також більше 5 см. Сполучене метастатичне ураження печінки і легенів було виявлене у 10; печінки і заочеревних лімфовузлів – у 5; печінки та кісток – у 3 пацієнтів даної групи. Всі хворі пройшли від 2 до 12 циклів хіміотерапії за схемами Folfox4, Folfiri, Сарох,

Meуо. Різні схеми і кількість циклів хіміотерапії обумовлені, крім перерахованих вище причин, високою вартістю хіміопрепаратів, що в умовах сучасного соціально-економічного становища відіграє важливу роль для певного контингенту онкологічних хворих.

Основним показником результатів лікування онкологічних хворих є показник виживаності пацієнтів [7, 38, 48]. Тому нами були вивчені найближчі та віддалені результати хірургічного лікування хворих на метастатичний колоректальний рак. Перебіг післяопераційного періоду в даному дослідженні трактувався лише як ускладнений або не ускладнений. При вивченні віддалених результатів лікування розглядалася середня тривалість життя після операції залежно від передопераційного статусу, перебігу післяопераційного періоду, обсягів перенесених хірургічних втручань і віку пацієнтів.

Нами були простежені особливості віддалених результатів лікування пацієнтів I групи (за підгрупами), в схему терапії яких, крім хірургічного лікування та хіміотерапії, було включено РЧТА (рис. 6.3).

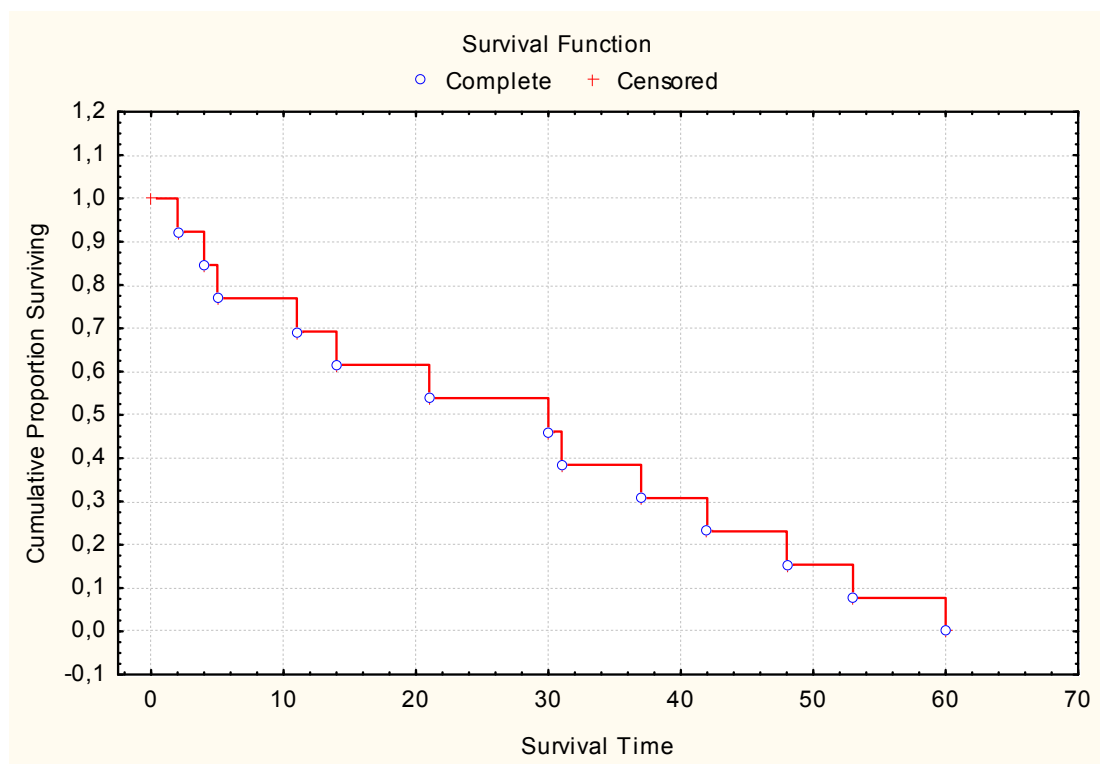


Рис. 6.3. Аналіз виживаності пацієнтів 1 групи (підгрупа А - тільки РЧТА).

Як видно з наведеного рисунку, виживаність пацієнтів після проведеної РЧТА протягом п'ятирічного періоду мала характерну динаміку. Найбільш важливою і об'єктивною характеристикою методу лікування є середня тривалість життя пацієнтів з моменту початку лікування або середня тривалість ремісії захворювання. В даному спостереженні показано, що значення функції виживаємості різко падає протягом перших 10 місяців з початку захворювання. Починаючи з 10 місяця, функція убуває менш різко. Тому, можемо зробити висновок, що перші 10 місяців після початку захворювання є найбільш критичними. Ймовірність прожити більше 6 місяців після проведеного втручання перевищує 0,77, більше 24 місяців – 0,55.

Певною мірою відрізняються показники віддалених результатів виживаємості пацієнтів підгрупи Б (рис. 6.4)

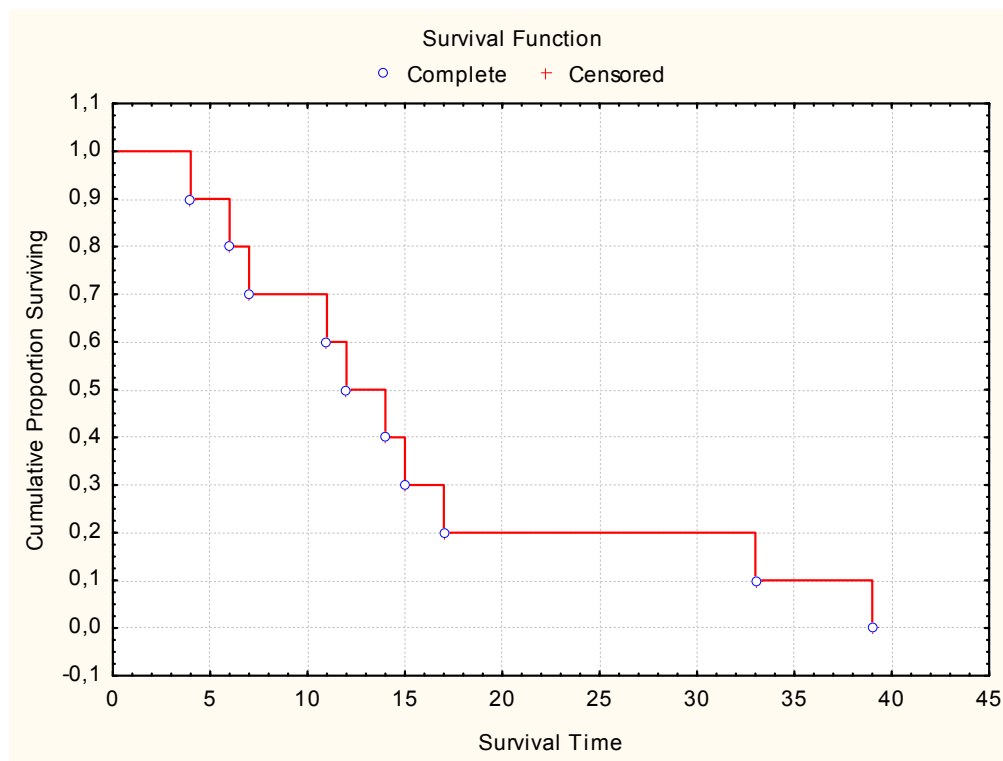


Рис. 6.4. Аналіз виживаємості пацієнтів 1 групи (підгрупа Б - РЧТА+резекція печінки).

Як видно з наведеного вище рисунку, вірогідність виживаємості пацієнтів у підгрупі, де виконувалася РЧТА з резекцією печінки, протягом 6 місяців після проведеного втручання складає 0,7, через 24 місяці – 0,2. Найбільш

критичне зниження кумулятивного показника відбувається протягом перших 16 місяців після виконаного втручання, що може бути пов'язаним з об'ємом резекції печінки та особливостями післяопераційного періоду у даної когорти хворих.

Довгострокові результати РЧТА при метастазах колоректального раку в печінку є спірними. Запорізькі дослідники Ковальов О.О. та співавтори виявили, що дворічна виживаність у хворих з резекцією печінки становитиме 39,1%, тоді як у групі хворих з РЧТА – 42,1%, трирічна – 5,6% та 4,7% відповідно. Медіана виживаємості склала 20 та 18,5 місяців відповідно ($p > 0,05$) [91].

Віддалені результати хірургічного лікування були простежені у 31 хворого, підданого резекції печінки з приводу метастазів коло ректального раку в печінку. Загальна виживаність хворих з цієї групи склала 1 рік - 77,8%, 3 роки - 43,13%, 5 років - 20%. Середня тривалість життя хворих склала ($26,15 \pm 2,8$) місяців.

Порівняльний аналіз віддалених результатів хірургічного лікування в залежності від кількості метастатичних вузлів показав, що однорічна виживаність при солітарних метастазах склала 88,9%, при одиничних - 75%, при множинних - 80%. Трирічна виживаність при солітарних метастазах склала 54,5%, при одиничних - 46,15% , при множинних - 33,35%. П'ятирічна виживаність при солітарних метастазах склала 33,3%, при одиничних - 30,76%, при множинних - 20%. У процесі аналізу віддалених результатів хірургічного лікування в залежності від розмірів метастатичних вузлів виявлено, що однорічна виживаність дещо вище серед хворих, у яких розмір метастазів не перевищував 3-х см на відміну від хворих з розмірами метастазів більше 5 см - 76,4% відповідно. Виявлені відмінності статистично недостовірні. Трирічна виживаність також вище серед хворих з розмірами метастазів до 3-х см і становить 50%. При порівняльному аналізі віддаленої виживаності залежно від термінів появи метастазів не виявлено достовірних відмінностей при хірургічному лікуванні хворих з синхронними і метакронними метастазами. Одно-

річна виживаність при синхронних і при метакронних метастазах була однаковою і дорівнювала 77,8%. Трирічна виживаність при синхронних метастазах склала 38,1%, а при метакронних - 48,3%. Виявлені розходження виявилися статистично недостовірними. П'ятирічна виживаність при синхронних і метакронних метастазах знову зрівнялася і склала 16,7%.

Через 6 місяців після проведеного лікування кумулятивний показник виживання у даній групі сягав 0,85, через 12 місяців – 0,63, через 24 місяці – 0,56 (рис. 6.5).

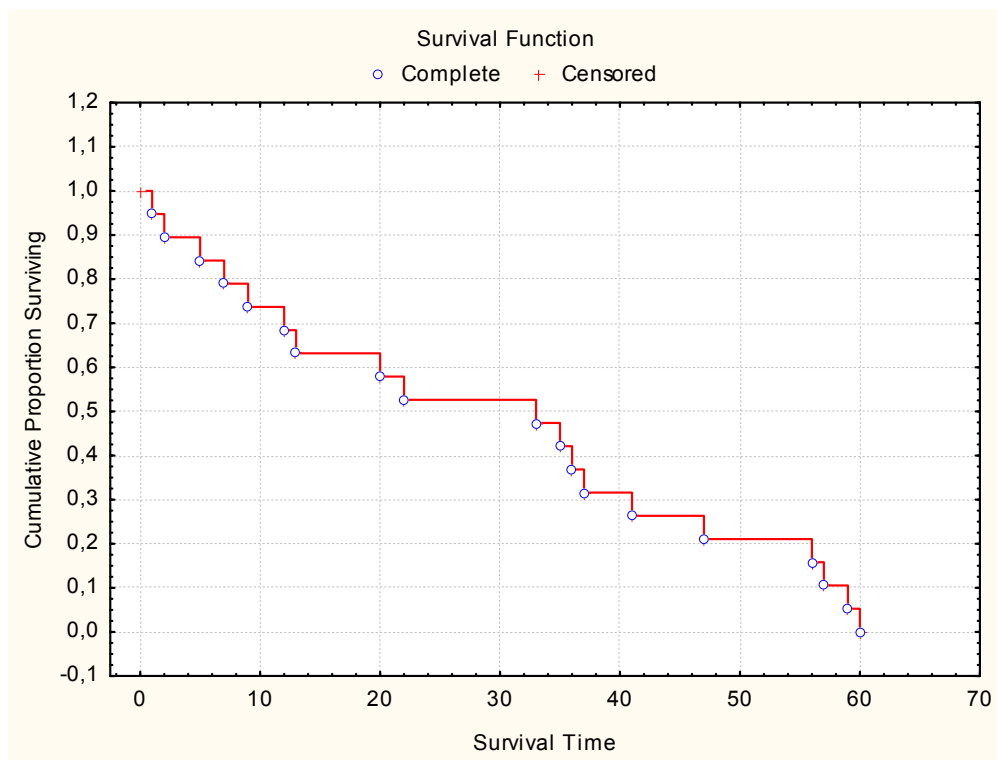


Рис. 6.5. Виживаність пацієнтів 2-ї групи (резекція печінки).

Таким чином, кількість хворих, що вижили, вірогідно розрізняється, причому критичним періодом являється другий рік після проведеного втручання.

Виживаність пацієнтів третьої групи вдалося прослідити лише до 30 місяців (рис. 6.6).

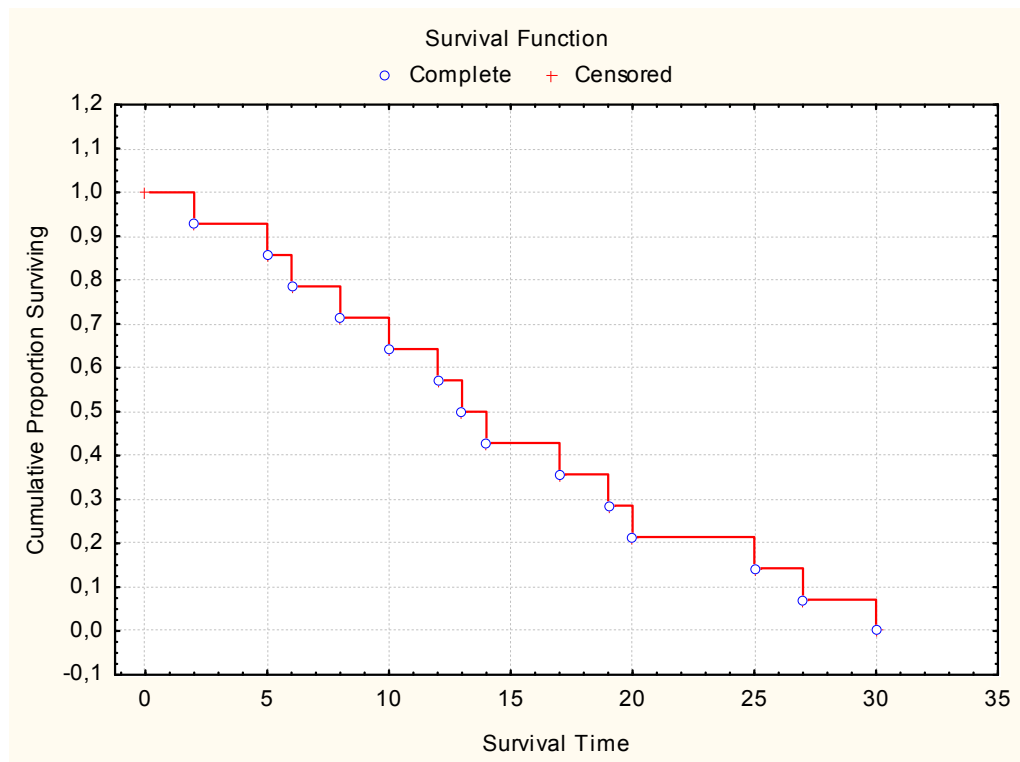


Рис. 6.6. Виживаність пацієнтів третьої групи (хіміотерапія).

Як видно з наведеного рисунку, через 6 місяців вірогідність виживання складає 0,78, через 12 місяців – 0,58, через 24 місяці – 0,21.

Результати 3 групи мають особливість - виражений спад когорти в перші три роки, а потім дані відсутні.

Проведений аналіз довгострокової виживаності досліджуваних нами хворих з метастатичними ураженнями печінки при колоректальному раку показав наступне (рис. 6.7): найкращі результати визначені у другій групі, до якої входили пацієнти, котрим було виконано резекцію печінки. Показники першої групи, пацієнтам котрої було виконано РЧТА та РЧТА в комплексі з резекцією печінки, свідчать про те, що метод локальної деструкції метастазів печінки, яким є радіочастотна термоабляція, не будучи альтернативою резекційним методикам видалення метастазів у печінку, є ефективним мініінвазивним методом хірургічного лікування, що дозволяє з найменшою наявністю ускладнень та крововтратою досягти очікуваного позитивного результату лікування хворих на метастатичний колоректальний рак, яким протипоказане хірургічне лікування.

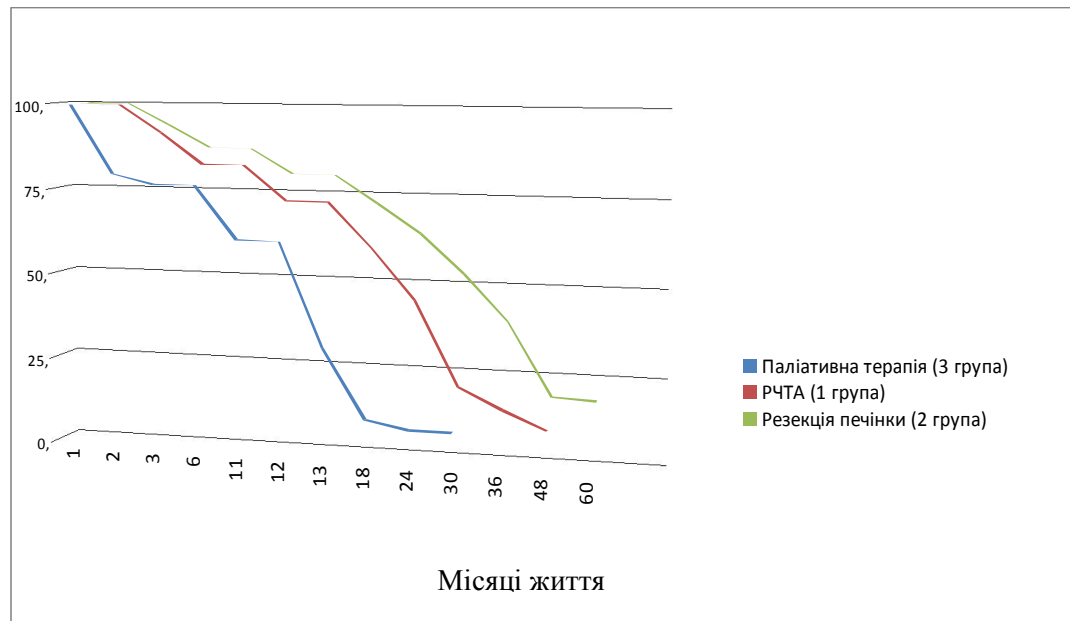


Рис. 6.7 Порівнювальний аналіз виживаності хворих

Таким чином, отримані нами результати дозволяють стверджувати що показанням до виконання РЧТА можуть бути множинні полісегментарні (в т.ч. білобарні) метастатичні ураження печінки при колоректальному раку; метастатичне ураження на тлі важкої супутньої патології, обмеженого функціонального резерву печінки. За наявності відповідних умов виконання РЧТА можливе в комбінації з операціями з видалення первинної пухлини, її МТС, а також різними варіантами резекцій печінки. За наявності множинного полісегментарного ураження печінки РЧТА доцільно виконувати в комбінації з усіма доступними і застосовними в конкретній ситуації методиками хірургічного лікування метастатичного колоректального раку печінки, доповнюючи оперативне лікування сучасними режимами системної / регіонарної хіміотерапії.

Процедура повинна бути запланована таким чином, щоб зони коагуляційного некрозу накладалися, гарантуючи повну деструкцію пухлини. Ідеальна зона абляції має ширину 1 см навколо пухлини для повної деструкції метастатичного вогнища. Пухлини, що примикають до великих судин, так само можуть бути безпечно зруйновані, так як кров у цих судинах діє як теп-

ловідвід, який захищає судинний ендотелій від термічного впливу, дозволяючи зробити повний коагуляційний некроз тканини навколо стінки судини. Однак тепловідвідний ефект великих судин може призвести і до неповної абляції, а відповідно і більш високому ризику місцевого рецидиву. РЧТА також не повинна застосовуватися для руйнування метастазів, розташованих близько рубцево-зміненої паренхіми. І хоча кровоносні судини можуть відводити тепло, в цій області можуть пошкоджуватися великі жовчні протоки, з утворенням жовчних стриктур або фістул.

Пацієнтам з операбельними метастазами КРР в печінку повинна виконуватися резекція, а не абляція. В цілому радіочастотна абляція метастатичного вогнища повинна розглядатися не як заміна резекції, але як додаткова можливість виконати радикальну операцію у первинно неоперабельних хворих. Головне показання для РЧТА - контингент хворих, склад якого не відповідає основним критеріям резектабельності. Локальна деструкція повинна проводитися тільки у тих пацієнтів, у яких може бути досягнута повна абляція з негативним пухлинним краєм; неповна ж або циторедуктивна абляція для лікування використовуватися не повинна.

Показання до радіочастотної абляції при пухлинах печінки можуть бути сформульовані наступним чином: попереднє радикальне хірургічне лікування первинної пухлини, неможливість радикального хірургічного лікування, відсутність позапечінкових проявів захворювання, наявність в печінці 5 і менш пухлинних вузлів, діаметр вузлів не більше 4 см кожен, залишкова пухлина після раніше проведеної РЧТА чи іншого методу лікування, місцевий рецидив після раніше проведеної РЧТА, резекції печінки або іншого методу лікування, метакронні метастази після раніше проведеної РЧТА, пухлини, які візуалізуються при УЗД, КТ.

Пацієнтам з метастатичним колоректальним раком, яким виконується РЧТА, слід перебувати під постійним наглядом у спеціалізованому медичному закладі. Післяопераційний моніторинг пацієнтів доцільно здійснювати протягом наступних 5 років з використанням УЗД, КТ органів черевної по-

рожнини, колоноскопії з інтервалом 3 місяці в перші 2 роки і 6 місяців в наступні 2-3 роки. У разі виявлення локальної пухлинної прогресії, рецидиву в печінці або інших органах, виправдано розгляд можливості подальшого хірургічного лікування, в тому числі проведення повторної РЧТА.

Комбінування резекції печінки з радіочастотною абляцією збільшує число пацієнтів, у яких можуть бути резектованими, в першу чергу, великі метастази, а невеликі осередки - піддані РЧТА. Додавання РЧТА до резекції печінки також не збільшує післяопераційні ускладнення і летальність прооперованих пацієнтів.

РЧТА є методом, який поширив межі хірургічної гепатології, оскільки дозволяє виконувати хірургічне лікування пацієнтам з множинним полісегментарним ураженням печінки і, на відміну від резекції органу, може застосовуватися багаторазово при появі нових вогнищ або при продовженні зростання обробленої пухлини. Перспективні напрями досліджень знаходяться в області ранньої діагностики метастазів печінки, розробці мультимодальних методів терапії, в тому числі і малоінвазивних методів лікування рецидивних метастазів в печінці.

Таким чином, комплексне сучасне лікування метастазів колоректального раку в печінку вимагає використання стратегії, заснованої на всьому арсеналі сучасних технологій, що включають в себе всі аспекти міждисциплінарного підходу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове розв'язання наукового завдання по підвищенню ефективності комплексного та комбінованого лікування хворих з метастазами колоректального раку в печінку шляхом застосування методики радіочастотної термоабляції. Проведені дослідження дозволили дійти наступних висновків.

1. За особливостями анатомічного розташування, розповсюдженості пухлинного процесу та соматичного статусу хворих резектабельність метастатичних утворень в печінці при колоректальному раку становила лише 31,6 %.

2. Використання радіочастотної термічної абляції показане при відсутності умов до резекції метастазів в печінці діаметром до 5 см. Одночасно доцільна абляція до 5 метастазів. При білобарному множинному ураженні показана атипова резекція найбільш ураженої долі печінки з абляцією поодиноких осередків іншої долі. У випадку множинного масивного неоперабельного ураження печінки, а також важкого соматичного стану хворого абляція або резекція печінки протипоказані, призначається паліативна хіміотерапія. Використання радіочастотної термічної абляції можливе як при черезшкірному оперативному доступі, так і при лапаротомії у випадках симультанних втручань на товстій кишці або проведенні резекції печінки.

3. Застосування радіочастотної термоабляції дозволило підвищити кількість хворих, яким можна ліквідувати метастази в печінці, у 2,1 рази (до 65,2%) за рахунок виконання її у пацієнтів з наявністю множинних метастатичних вузлів (23,5 % від загального числа обстежених), а також їх несприятливою анатомічною локалізацією (10,2 %).

4. Особливостями перебігу післяопераційного періоду при застосуванні радіочастотної термоабляції є відсутність важких ускладнень, летальності, а також більш короткий термін перебування пацієнтів у клініці: у підгрупі хво-

рих, яким виконувалась лише радіочастотна термічна абляція, тривалість післяопераційного ліжко-дня становила ($2,7 \pm 3,6$); у підгрупі хворих, яким РЧТА поєднували з резекцією печінки, тривалість післяопераційного періоду становила в середньому ($29,1 \pm 1,8$) днів і була обумовлена важкістю перенесеної резекції.

5. Значення функції виживаності при застосуванні радіочастотної термічної абляції метастазів в печінці різко падає протягом перших 10 місяців з початку захворювання. Ймовірність прожити більше 6 місяців після проведеного втручання склала 0,77, більше 24 місяців – 0,55. Виживаність пацієнтів у підгрупі, де виконувалася радіочастотна термоабляція з резекцією печінки, протягом 6 місяців склала 0,7, через 24 місяці – 0,2. Через 6 місяців показник виживання у пацієнтів після резекції печінки сягав 0,85, через 12 місяців – 0,63, через 24 місяці – 0,56. Вірогідність виживання після паліативної хіміотерапії через 6 місяців склала 0,78, через 12 місяців – 0,58, через 24 місяці – 0,21. В терміни спостереження у 24 місяці показник виживаності у хворих, яким виконано резекцію метастазів або їх радіочастотну абляцію (0,55 та 0,56), статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) та в 2,6 рази був вищим, ніж у хворих, які отримували лише хіміотерапію ($p < 0,05$).

6. При плануванні тактики лікування необхідно оцінювати кількість, розміри та локалізацію метастазів: при технічній можливості незалежно від розміру метастазу виконувати резекцію печінки; за наявності анатомічно-складного розташування метастазів виконувати радіочастотну термічну абляцію, при білобарному множинному ураженні - атипову резекцію найбільш ураженої долі печінки з абляцією поодиноких вогнищ іншої долі. У випадку множинного масивного неоперабельного ураження печінки, а також важкого соматичного стану хворого призначається паліативна хіміотерапія.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аблационные вмешательства при лечении больных с метастазами колоректального рака в печень / М. И. Царев, А. Г. Рожков, С. Н. Переходов [и др.] // Колопроктология. – 2008. – № 2. – С. 34–39.
2. Агаева З. А. Особенности данных лабораторных методов исследования функционального состояния гепатобилиарной системы в дифференцированной диагностике первичного и вторичного рака печени / З. А. Агаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 3–4 (117–118). – С. 10–13.
3. Агаева З. А. Совокупность лабораторных показателей при первичном и вторичном раке печени / З. А. Агаева, Н. А. Федичева, Л. В. Горбов : междунар. конгр. по онкохирургии : матер. // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 44.
4. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования желудочно–кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов, Т. И. Ушакова // Современная онкология. – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 1–12.
5. Аллахьяров Т. Ч. Особенности психологического статуса больных колоректальным раком / Р. Ч. Аллахьяров // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Прил. 1. – С. 10.
6. Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения больных метастазами колоректального рака в печени с использованием международной базы данных LiverMetSurvey / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук, А. Л. Беджанян [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – № 3. – С.17–26.
7. Артамонова Е. В. Метастатический колоректальный рак : как увеличить выживаемость пациентов / Е. В. Артамонова // Здоров'я України. – 2010. – № 4 (11). – С. 12–13.

8. Белый В. Я. Лапароскопическая криодеструкция метастазов в печень в комплексном лечении колоректального рака / В. Я. Белый, В. Н. Чернев // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 16–19.
9. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. – 2-е изд. – СПб. : Питер, 2003. – 688 с.
10. Вишнеvский В. А. Практические аспекты современной хирургии печени / В. А. Вишнеvский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 28–34.
11. Воздвиженский М. О. Радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печень : 5–летние результаты / М. О. Воздвиженский // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2013. – № 1 (41). – С. 94–96.
12. Возможности применения радиочастотной абляции при лечении опухолей печени / В. Л. Асташов, С. С. Кучиц, Ю. Н. Саморуков, Д. П. Семёнов // Военно–медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 4. – С. 69.
13. Возможности электротермической резекции печени по поводу метастазов колоректального рака / Г. В. Бондар, И. Е. Седаков, А. В. Борота [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – № 4 (4). – С. 26–28.
14. Высокоэнергетическая фокусированная ультразвуковая абляция – новый метод минимально–инвазивного лечения опухолей печени / С. В. Грачев, А. М. Казарян, Г. Б. Анчиков [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2008. – № 10. – С. 63–67.
15. Гальперин Э. И. Методика резекции печени «ad massam» при ее злокачественном поражении / Э. И. Гальперин, В. Г. Игнатюк // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 18–23.
16. Ганцев Ш. Х. Расширенная классификация метастатического поражения печени / Ш. Х. Ганцев, Р. Ш. Ишмуратова, Р. Д. Атнабаев // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5 (29). – С. 46–49.

17. Гастроэнтерология : национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 345 с.
18. Гуц О. В. Информативность интраоперационного ультразвукового исследования у пациентов с метастатическим колоректальным раком печени / О. В. Гуц // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Прил. 1. – С. 55–56.
19. Давыденко П. И. Современные принципы дифференциальной диагностики метастатического поражения печени по данным томографических методов исследования (лекция) / П. И. Давыденко, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 36–39.
20. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3(85) (прил.1). – 172 с.
21. Двухэтапные резекции печени при метастатическом колоректальном раке / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук, А. Ю. Бирюков [и др.] // Новые горизонты в лечении гепатопанкреатодуоденального рака и гастроинтестинальных стромальных опухолей : междунар. конф. и науч.–практ. школа : матер. – Москва, 2011. – С. 92–93.
22. Десятилетняя выживаемость больных злокачественными опухолями печени после хирургического лечения / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылев, И. В. Сагайдак [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 39–47.
23. Долгушин Б. И. Особенности проведения радиочастотной термоабляции злокачественных опухолей печени. Обзор литературы / Б. И. Долгушин, В. Ю. Косырев // Медицинская визуализация. – 2011. – № 2. – С. 13–18.

24. Долгушин Б. И. Радиочастотная абляция в онкологии / Б. И. Долгушин, В. Ю. Косырев, С. Рампрабанантх // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 219–227.
25. Егоренков В. В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции (химическая абляция, радиочастотная абляция, криодеструкция) / В. В. Егоренков // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 202–208.
26. Загайнов В. Е. Сверхвысокочастотная термоабляция в хирургии метастазов колоректального рака / В. Е. Загайнов // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 28–34.
27. Заривчацкий М. Ф. Радиочастотная термоабляция и ее осложнения в комплексном лечении больных со злокачественными опухолями печени / М. Ф. Заривчацкий, Е. Д. Каменских, И. Н. Мугатаров // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – № 5. – С. 30–33.
28. Захарченко А. А. Варианты комбинированного лечения больных с метастазами колоректального рака в печень / А. А. Захарченко, Л. В. Кочетова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 2. – С. 251–254.
29. Ивануса С. Я. Оценка функционального состояния печени при колоректальном раке с метастазами в печень / С. Я. Ивануса, И. А. Соловьев, И. И. Дзидзава, О. А. Арутюнян // Вестник национального медико-хирургического центра. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 122–128.
30. Ивануса С. Я. Современные подходы к диагностике и лечению больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени / С. Я. Ивануса, И. А. Соловьев, О. А. Арутюнян // Вестник национального медико-хирургического центра. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 130–135.
31. Изучение эффективности радиочастотной термоабляции в комплексе лечения больных с метастазами печени / В. В. Новомлинский, А. А. Глухов, А. П. Соколов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. IV, № 2. – С. 274–278.

32. Интервенционная радиология в онкологии (Пути развития и технологии) / Под ред. А. М. Гранова, М. И. Давыдова. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2013. – 545 с.
33. Интраоперационная радиочастотная термоабляция с внутритканевой химиотерапией на гепасферах в комбинированном лечении рака толстой кишки с метастазами в печень / Ф. Н. Гречкин, Ю. А. Геворкян, В. Е. Колесников [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Прил. 1. – С. 52.
34. Исламбеков З. А. Сравнительная оценка методов лечения гепатоцеллюлярного рака / З. А. Исламбеков, М. Д. Джураев // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т.14, № 2. – С. 59–63.
35. Использование криодеструкции в лечении метастатического поражения печени / А. В. Борота, А. В. Сидюк, Р. В. Ищенко : междунар. конгр. по онкохирургии : материалы // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 31–32.
36. Каганов О. И. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени и легких с применением радиочастотной абляции : автореф. дис. ... на соискание учен. степ. доктора. мед. наук / . – М., 2013; 45 с.
37. Каганов О. И. Показатели качества жизни больных с диагнозом колоректальный рак после циторедуктивных операций / О. И. Каганов, С. В. Козлов // Колопроктология. – 2011. – № 2. – С.18–22.
38. Каганов О. И. Сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов радиочастотной термоабляции и атипичной резекции легкого в лечении метастазов колоректального рака / О. И. Каганов, С. В. Козлов // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 6 (48). – С. 19–22.
39. Каганов О. И. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени (обзор) / О. И. Каганов, С. В. Козлов // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 3. – С. 115–118.

40. Класифікація TNM, 6-те вид. Довідник онколога / упорядник Я. В. Шпарик. – Львів, 2002. – С. 43–44.
41. Коваленко Ю. А. Выбор объема оперативного вмешательства при очаговых заболеваниях печени / Ю. А. Коваленко, А. В. Чжао, А. О. Чугунов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 79–87.
42. Кокудо Н. Резекции печени при метастатических опухолях (лекция) / Н. Кокудо, Й. Кавагучи // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 40–44.
43. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастазами в печень и механической желтухой / Г. В. Бондарь, Н. Г. Семикоз, Р. В. Ищенко, М. Л. Тараненко // *Новоутворення*. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 183–186.
44. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с применением циторедуктивных операций и различных режимов химиотерапии / Е. А. Колесник, Р. Р. Хворостовский, Г. В. Лаврик, В. З. Губская // *Здоров'я України*. – 2008. – № 17/1. – С. 36–37.
45. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень // Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, С. А. Авлентьев [и др.] // *Научный вестник Ужгородского университета. Медицина*. – 2011. – № 2 (41). – С. 126–132.
46. Корниецкая А. Л. Корреляция динамики опухолевых маркеров и эффективности проводимого лечения у больных колоректальным раком / А. Л. Корниецкая // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – Прил. 1. – С. 57–58.
47. Косырев В. Ю. Особенности проведения радиочастотной термоабляции злокачественных опухолей печени. Обзор литературы / В. Ю. Косырев, Б. И. Долгушин // *Медицинская визуализация*. – 2011. – № 2. – С. 13.

48. Косырев В. Ю. Радиочастотная термоабляция в лечении больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами колоректального рака в печени / В. Ю. Косырев, Б. И. Долгушин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 54–61.
49. Криохирurgia в лечении метастатического колоректального рака / Б. С. Запорожченко, В. И. Шишлов, И. Е. Бородаев [и др.] // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 9–11.
50. Куликовский В. Ф. Динамика морфологических изменений печени при радиочастотной термоабляции в эксперименте / В. Ф. Куликовский, Д. И. Набережнев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 51–59.
51. Лечение метастазов печени колоректальной этиологии (с обзором современной литературы) / Г. И. Воробьев, З. С. Завенян, П. В. Царьков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 95–103.
52. Локальная термодеструкция колоректальных метастазов в печень / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 80.
53. Лучевые методы диагностики в оценке изменений в зоне радиотермоабляции опухолей печени / В. Ю. Косырев, Б. И. Долгушин, Г. В. Молчанов [и др.] // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 2. – С. 35–42.
54. Лушников Е. Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека / Е. Ф. Лушников. – М. : Медицина, 1977. – 328 с.
55. Лядов К. В. Опыт использования радиочастотной абляции в комплексном лечении пациентов с опухолевым поражением печени / К. В. Лядов, А. А. Вишневский, Н. А. Ермаков : междунар. конгр. по онкохирургии : материалы // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 45.

56. Малоинвазивное лечение больных опухолевым поражением печени / Н. А. Добровольский, И. А. Воронов, А. А. Биленко [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 83–86.
57. Метастазы колоректального рака в легкие и печень – новые возможности хирургического лечения / М. Ю. Пикунов, А. А. Вишневский, В. А. Вишневский, Д. А. Ионкин // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2008. – Т. 3. – № 3. – С. 29–32.
58. Метастатический колоректальный рак печени. Особенности диагностики и хирургической техники / В. В. Бойко, А. М. Тищенко, Д. И. Скорый [и др.] // Український журнал хірургії. – 2013. – № 3 (22). – С. 14–24.
59. Метод радиочастотной абляции при циторедуктивном хирургическом лечении колоректального рака / В. И. Белоконев, С. В. Козлов, О. И. Каганов [и др.] : междунар. конгр. по онкохирургии : материалы // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 32.
60. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества клинической онкологии (ESMO). – М., 2010. – 436 с.
61. Возможности застосування доопераційної хіміопроменевої терапії у лікуванні хворих на резектабельний рак ободової кишки / В. Х. Башеев, Т. І. Терен, І. Ю. Костінський, В. Р. Романчук // Новоутворення. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 86–90.
62. Мультимодальный подход к лечению метастатического колоректального рака печени / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук, М. И. Секачева [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : XVIII междунар. конгр. хирургов–гепатологов стран СНГ : матер. – Москва, 2011. – С. 107–108.
63. Нерешенные вопросы применения чрескожной радиочастотной термоабляции у больных злокачественными поражениями печени / В. А. Вишневський, Д. А. Ионкин, А. В. Гаврилин [и др.] : междунар. конгр. по онкохирургии : матер. // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 43.

64. Обширные резекции в лечении злокачественных новообразований печени / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, С. А. Авлентьев [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2010. – 3 1. – С. 34–35.
65. Онкология / Под ред. Д. Касчиато. – М. : Практика, 2008. – 1039 с.
66. Опыт применения установки RITA 1500X (Angiodynamix) для лечения пациентов со злокачественной патологией печени / Н. А. Добровольский, А. Г. Лурин, А. А. Машуков [и др.] // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 362–368.
67. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени / В. А. Вишневский, А. В. Федоров, Д. А. Ионкин [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 2. – С. 18–29.
68. Отдаленные результаты обширных сегментарных резекций печени по поводу гепатоцеллюлярного рака / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 89.
69. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 43–52.
70. Отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака, прогностические факторы / Ю. И. Патютко, Н. Л. Лазаревич, И. В. Сагайдак [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 98.
71. Оценка безопасности и эффективности D-3 лимфодиссекции в лечении опухолей правой половины толстой кишки / П. В. Царьков, Б. Н. Башанкаев, И. А. Тулина, А. Ю. Кравченко // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 4. – С. 15-19.
72. Оценка эффективности проводимого лечения при метастатических поражениях печени с использованием динамической трепан-биопсии / Н.

- Г. Семикоз, А. Д. Зубов, Р. В. Ищенко, А. В. Мотрий // Новоутворення. – 2012. – № 1–2. – С. 303–305.
73. Оценка эффективности проводимого лечения с использованием динамической трепан–биопсии очаговых образований печени / Н. Г. Семикоз, А. Д. Зубов, Р. В. Ищенко, А. В. Мотрий // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : тезисы. – Астана. – 2012. – С. 52.
74. Паллиативные резекции при раке ободочной кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Э. Золотухин [и др.] // Новоутворення. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 116–122.
75. Патютко Ю. И. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака : ценность факторов прогноза и их классификация / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т.8. – № 1. – С. 10–18.
76. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. – М., 2005. – 312 с.
77. Первый опыт использования на Урале двухэтапной методики резекции печени (split in situ) при обширном метастатическом поражении / Д. В. Чайченко, А. В. Важенин, А. В. Привалов, Е. А. Надвикова // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 4 (58). – С. 66–68.
78. Применение метода термоабляции при паллиативных операциях / О. И. Каганов, С. В. Козлов, Ю. Г. Кутырева [и др.] // Врач скорой помощи – 2012. – № 3. – С. 62–65.
79. Применение радиочастотной абляции в комбинированном лечении злокачественных опухолей печени / Д. А. Гранов, В. Н. Польшалов, И. О. Руткин, О. А. Кротова // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – № 1. – С. 24–28.
80. Применение радиочастотной локальной термоабляции при метастазах печени / В. В. Новомлинский, А. А. Глухов, А. П. Соколов [и др.] // Актуальные проблемы хирургии в Центральном Федеральном округе России : науч.–практ. конф. : матер. – Орел, 2009. – С. 149–151.

81. Применение радиочастотной термоабляции при анатомических резекциях печени / О. И. Каганов, С. В. Козлов, Ю. Г. Кутырева, И. Г. Труханова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 4. – С. 39–41.
82. Прогрессирование метастатического колоректального рака после окклюзии правой ветви воротной вены / Л. О. Полищук, О. Г. Скипенко, А. Г. Абдуллаев [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 10. – С. 4–13.
83. Профилактика развития гепатоцеллюлярного рака / О. Т. Энгел, Е. А. Колесник, О. В. Васильев, И. Б. Щепотин // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 85–89
84. Радиочастотная абляция злокачественных опухолей печени / В. Д. Федоров, В. А. Вишневский, В. А. Кубышкин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – № 10. – С. 7–16.
85. Радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени / Б. И. Долгушин, Г. И. Воробьев, В. Н. Шолохов [и др.] // Колопроктология. – 2007. – Т. 2, № 20. – С. 22–26.
86. Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса (Обзор литературы) / К. Н. Петренко, Л. О. Полищук, С. В. Гармаева, О. Г. Скипенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – 2. – С. 10–18.
87. Радиочастотная абляция метастазов рака толстой кишки в печени / А. А. Ковалев, К. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов, И. Ф. Колесникова, А. Н. Рябошапка // Клінічна хірургія. – 2005. – № 10. – С. 23–27.
88. Радиочастотная термоабляция злокачественных новообразований печени / В. А. Вишневский, Д. А. Ионкин, М. Г. Ефанов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2008. – № 3. – С. 28–37.
89. Радиочастотная термоабляция опухолей печени / Б. И. Долгушин, Ю. И. Патютко, В. Н. Шолохов, В. Ю. Косырев. – М. : Практическая медицина, 2007. – 187 с.

90. Радиочастотная термоабляция в лечении метастазов колоректального рака печени / А. А. Ковалев, К. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов [и др.] // Новоутворення. – 2009. – № 3–4. – С. 145–148.
91. Радиочастотная термоабляция в лечении метастатического рака печени / А. А. Ковалев, К. А. Ковалев, Л. Ю. Смирнов [и др.] // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 1. – С. 41–49.
92. Радиочастотная термоабляция метастазов в печень под ультразвуковым контролем в комплексном лечении распространенного колоректального рака [Электронный ресурс] / В. Г. Бондарь, Р. А. Осипенков, Ю. В. Остапенко [и др.] // Актуальные проблемы ультразвуковой диагностики : науч.–практ. конф., 20 – 24 мая 2013 г., Судак : тез. докл. – Судак. – Режим доступа : <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zjizdiv/sudak-2013/>.
93. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцерреєстру України. – К., 2011. – № 14. – 116 с.
94. Рак печінки : сучасні погляди на діагностику та лікування. Огляд літератури та опис клінічного випадку. Частина 1 / О. О. Абагамович, Ю. О. Поспішіль, М. О. Абрагамович [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3 (65). – С. 81–88.
95. Резекция печени : современные технологии при опухолевом поражении / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 9–17.
96. Результаты радиочастотной абляции при лечении колоректальных метастазов в печени / К. Н. Петренко, Е. О. Барсукова, Л. О. Полищук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 84–89.
97. Роль методов диссекции в резекционной хирургии печени / В. В. Бойко, Д. И. Скорый, А. М. Тищенко, Т. В. Козлова // Клиническая онкология. – 2012. – № 8 (4). – С. 18–22.

98. Роль радиочастотной абляции в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень / Е. Гребенкин, У. Станоевич, В. Чхиквадзе, Б. Момджян // Врач. – 2012. – № 6. – С. 48–51.
99. Роль радіочастотної термоабляції в лікуванні первинного і метастатичного раку печінки / О. О. Ковальов, К. О. Ковальов, Л. Ю. Смірнов [та інш.] // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2011. – № 3 (42). – С. 32–36.
100. Руткин И. О. Роль радиочастотной абляции в комбинированном лечении злокачественных опухолей печени : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.12 «Онкология» / О. И. Руткин. – Санкт–Петербург, 2013. – 29 с.
101. Рядинская Л. А. Коморбидные заболевания при колоректальном раке / Л. А. Рядинская, Д. Г. Пащенко // Сибирский онкологический журнал. – 2010, прил. 1. – С. 87.
102. Селективная сосудистая изоляция печени при сегментарных резекциях : безопасность, влияние на объем кровопотери / В. А. Вишневский, М. Г. Епифанов, Р. З. Икрамов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 24–30.
103. Скипенко О. Г. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени / О. Г. Скипенко, Л. О. Полищук // Хирургия. – 2009. – № 5. – С. 15–22.
104. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. – Полтава : Дивосвіт, 2007. – 424 с.
105. Скрипник І. Рак печінки : сучасний стан проблеми / І. Скрипник, Г. Маслова // Внутрішня медицина. – 2008. – № 3. – С. 47–49.
106. Смірнов Л. Ю. Радіочастотна абляція нерезектабельних метастазів у печінці / Л. Ю. Смірнов // Молодь – медицині майбутнього : Міжнар. наук. конф. студ. та молод. вчених, присв. 150–річчю з дня народження проф. М. Ф. Гамалєї, 23 – 24 квітня 2009 р. : тези доп. – Одеса : Одес. держ. мед. ун–т, 2009. – С. 154–155.

107. Современные методы лечения больных с метастазами колоректального рака в печень / Е. Н. Гребенкин, В. Д. Чхиквадзе, У. С. Станоевич, Е. И. Дехисси // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 3. – С. 28–32.
108. Современные подходы к лечению метастазов колоректального рака в печени / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылев, И. В. Сагайдак [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 4. – С. 14–28.
109. Современные подходы к хирургическому лечению опухолей печени / С. В. Лунев, В. Ю. Сельчук, С. С. Чистяков [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 44–48.
110. Современный подход к хирургическому лечению гепатоцеллюлярной карциномы с опухолевой инвазией воротной вены / О. Г. Котенко, А. В. Гриненко, А. О. Попов [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – № 1 (1). – С. 20–25.
111. Соловьев И. А. Оценка функционального состояния метастатически пораженной печени при колоректальном раке / И. А. Соловьев, О. А. Арутюнян // Современные принципы диагностики и лечения колоректального рака : конф., посвящ. памяти проф. В. И. Кныша : матер. – М., 2011. – С. 39–40.
112. Сравнительный анализ синхронных и этапных резекций печени у больных метастатическим колоректальным раком / И. Б. Щепотин, Е. А. Колесник, А. В. Лукашенко [и др.] // Клиническая онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 32–37.
113. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих : затверджено наказом МОЗ України від 17.09.2007 № 554. – К., 2007. – 200 с.
114. Сучасні аспекти діагностики первинного та метастатичного раку печінки / Т. С. Головка, Г. В. Лаврик, Л. А. Шевчук [та ін.] // Клиническая онкология. – 2012. – № 5 (1). – С. 131–137.

115. Сучасні можливості лікування метастатичного колоректального раку / Т. Г. Фецич, А. П. Ревура, М. Г. Зубарев, Р. Р. Ярема // Онкологія. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 93–96.
116. Тактика лечения некрозов низведенной на промежность ободочной кишки после брюшно–анальной резекции / Г. В. Бондарь, Ю. В. Думанский, В. Х. Башеев [и др.] // Новоутворення. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 170–172.
117. Тащив Р. К. Первичный и метастатический рак печени / Р. К. Тащив. – К. : Изд. дом «Заславский», 2010. – 336 с.
118. Томенко К. Н. Возможности радиочастотной абляции при опухолевом поражении печени / К. Н. Томенко // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 50–53.
119. Томенко К. Н. Радиочастотная абляция при вторичном опухолевом поражении печени / К. Н. Томенко, А. Г. Башинджагян // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 12. – С. 11–14.
120. Томенко К. Н. Чрескожная радиочастотная термоабляция в лечении метастатических опухолей печени / К. Н. Томенко : междунар. конгр. по онкохирургии : материалы // Онкохирургия. – 2008. – № 1. – С. 47.
121. Топографо–анатомическое основание атравматического экстрапаренхиматозного выделения глиссоновых ножек в воротах печени / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, А. И. Щеголев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 58–66.
122. Торопова Н. Е. Контроль результатов выполнения радиочастотной абляции колоректальных метастазов печени с применением онкомаркеров / Н. Е. Торопова, С. В. Козлов, О. И. Каганов // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – № 4. – С. 123–126.
123. Трякин А. А. Тактика ведения больного метастатическим колоректальным раком с изолированными метастазами в печени / А. А. Трякин // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 173–176.

124. Ультразвуковой мониторинг колоректальных метастазов печени, подвергнутых радиочастотной абляции / В. А. Сандриков, Е. П. Фисенко, О. Г. Скипенко [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 24–30.
125. Хирургическое и комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Л. Пылев [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 1. – С. 24–30.
126. Хирургическое и комбинированное лечение больных с поражением печени и регионарных лимфатических узлов метастазами колоректального рака / Ю. И. Патютко, А. Л. Пылев, И. В. Сагайдак [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 7. – С. 49–54.
127. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Практическая онкология. – 2007. – № 8. – С. 29–33.
128. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака / В. Л. Полуэктов, В. Ю. Шутов, Е. Н. Подольский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 3. – С. 99–100.
129. Хирургическое лечение первичного рака печени / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, Е. С. Чучуев [и др.] // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 197–201.
130. Циммерман Я. С. Колоректальный рак : современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 5–16.
131. Циторедуктивная хирургия рака ободочной и прямой кишки с метастазами в печени : резекция или радиочастотная термоабляция / А. А. Ковалев, А. В. Бутаев, К. А. Ковалев [и др.] // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя, 2006. – С. 139–148.

132. Черная Н. Р. Эндоваскулярное лечение осложнения радиочастотной термоабляции метастатических очагов в печени / Н. Р. Черная, Л. С. Коков // *Диагностическая и интервенционная радиология*. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 79–82.
133. Чрескожная радиочастотная абляция колоректальных метастазов в печень / Б. И. Долгушин, В. Н. Шолохов, В. Ю. Косырев, С. Рампрабантх // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 133.
134. Экспериментальное обоснование и выбор способа радиочастотной абляции при солитарных опухолях / А. П. Кошель, Е. П. Зуева, С. С. Клоков [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – № 5 (41). – С. 42–46.
135. Эндолимфатическая химиотерапия на фоне крупнофракционного облучения резектабельного рака прямой кишки / Г. В. Бондарь, В. Х. Башеев, С. Э. Золотухин [и др.] // *Новоутворення*. – 2012. – № 1–2 (9–10). – С. 91–94.
136. Ярешко В. Г. Использование радиочастотной термоабляции при лечении опухолей печени и поджелудочной железы / В. Г. Ярешко, С. Г. Живица // *Український журнал хірургії*. – 2011. – № 2 (11). – С. 209–212.
137. Ярешко В. Г. Радиочастотная термоабляция опухолей печени и поджелудочной железы / В. Г. Ярешко, С. Г. Живица // *Клінічна хірургія*. – 2011. – № 5. – С. 57–58.
138. 18F–FDG PET/CT in Evaluation of Radiofrequency Ablation of Liver Metastasis / S. Thulkar, M. Chawla, P. Sharma [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2012. – Vol. 37, 5. – P. 498–501.
139. A case of long–term survival after repeated response to oxaliplatin–based chemotherapy and repeated thermoablation of liver metastases from colorectal cancer. Should we introduce the concept of oxaliplatin–resistant tumors?

- / A. Ottone, E. Bellini, A. Ferrero [et al.] // *Tumori*. – 2013. – Vol. 99, № 3. – P. 91–95.
140. A case of metastatic colon cancer effectively treated by XELOX and IRIS / T. Nishizawa, S. Kinoshita, T. Sakuno [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 807–809.
141. Ablation margin assessment of liver tumors with intravenous contrast-enhanced C-arm computed tomography / J. Iwazawa, S. Ohue, N. Hashimoto N, T. Mitani // *World J. Radiol.* – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 109–114.
142. Agrawal S. Oncologic resection for malignant tumors of the liver / S. Agrawal, J. Belghiti // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 89. – P. 656–665.
143. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer / S. L. Wong, P. B. Mangu, M. A. Choti [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 493–508.
144. Ammori J. Ā. Regiounal hepatic chemotherapies in treatment of colorectal metases in the liver / J. Ā. Ammori, N. E. Kemeny // *Semin. Oncol.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 139–148.
145. Baumgart J. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy : a report of three cases / J. Baumgart, S. Lang, H. Lang // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 71–72.
146. Carrion A. F. Radiofrequency ablation of esophageal lesions and recurrent fever / A. F. Carrion, S. Shah, J. S. Barkin // *Gastrointest. Endosc.* – 2012. – Vol. 75, 4. – P. 926–927.
147. Chua T. C. Therapeutic potential of surgery for metastatic colorectal cancer / T. C. Chua, D. L. Morris // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 258–268.
148. Colorectal Liver Metastases : CT, MR imaging and PET for Diagnosis – Meta-Analysis / S. Bipat, M. S. van Leeuman, E. F. Comans [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 237. – P. 123–131.

149. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases / K. H. Kim, Y. S. Yoon, C. S. Yu [et al.] // *J. Korean Surg. Soc.* – 2011. – Vol. 81, № 1. – P. 25–34.
150. Comparison of radiofrequency ablation and resection for hepatic metastasis from colorectal cancer / K. H. Lee, H. O. Kim, C. H. Yoo [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 59, 3. – P. 218–223.
151. Complete Pathologic Response After Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases : Myth or Reality / R. Adam, D. A. Wicheris, R. J. de Haas [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1635–1641.
152. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours / S. L. Mulier, P. Mulier, Y. Ni [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89, № 10. – P. 1206–1222.
153. Does postoperative complication have a negative impact on long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis? : a meta-analysis / A. Matsuda, S. Matsumoto, T. Seya [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 8. – P. 2485–2492.
154. Effects of Arsenic Trioxide on Radiofrequency Ablation of VX2 Liver Tumor : Intraarterial versus Intravenous Administration / N. J. Seong, C. J. Yoon, S. G. Kang [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2012. – Vol. 13, 2. – P. 195–201.
155. Efficacy of contrast-enhanced US versus CT or MRI for the therapeutic control of percutaneous radiofrequency ablation in the case of hepatic malignancies / M. Frieser, J. Kiesel, A. Lindner [et al.] // *Ultraschall. Med.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 148–153.
156. EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases / T. Ruers, F. Punt, I. Van Coevorden [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 15S. – Suppl. – Abstract 3526.

157. Extending indication for radiofrequency ablation (RFA) in cancer surgery / V. Prunoiu, C. Cirimbei, M. Marincaş [et al.] // *Chirurgia (Bucur)*. – 2011. – Vol. 106, № 5. – P. 585–589.
158. Fahy B. N. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis / B. N. Fahy, C. P. Fischer // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P.48–58.
159. Future Directions for Monitoring Treatment Response in Colorectal Cancer / A. S. Walker, N. P. Zwintscher, E. K. Johnson [et al.] // *J. Cancer*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 44–57.
160. Gamblin T. C. Ablation for hepatocellular carcinoma : validating the 3-cm breakpoint / T. C. Gamblin, R. T. Groeschl, K. K. Turaga // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20, № 11. – P. 3591–3595.
161. Gamblin T. C. Radiofrequency ablation of neuroendocrine hepatic metastasis / T. C. Gamblin, K. Christians, S. G. Pappas // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 273–279.
162. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide : IARC CancerBase No 10, Lyon, France [Electronic resource]. – [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
163. Greten T. F. Radiofrequency ablation for the treatment of HCC – Maybe much more than simple tumor destruction / T. F. Greten, F. Korangy // *J. Hepatology*. – 2010. – Vol. 53. – P. 775–776.
164. Guenette J. P. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases / J. P. Guinette, D. E. Dupuy // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 102, № 8. – P. 978–987.
165. Heizmann O. Assessment of intraoperative liver deformation during hepatic resection : prospective clinical study /O. Heizmann, S. Zidowitz, H. Bourquain [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 34, № 8. – P. 1887–1893.
166. Hemodynamic effects of laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors versus laparoscopic hepatic ultrasound examination / M. Shimonov, M.

- Protianov, M. Blecher [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2012. [Epub ahead of print].
167. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery / J. P. McGahan, P. D. Browning, J. M. Brock, H. Tesluk // *Invest. Radiol.* – 1990. Vol. 25. – P. 267–270.
168. High-powered gas-cooled microwave ablation: shaft cooling creates an effective stick function without altering the ablation zone / E. M. Knavel, J. L. Hinshaw, M. G. Lubner [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2012. – Vol. 198, № 3. – P. 260–265.
169. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases / L. H. Xu, S. J. Cai, G. X. Cai, W. J. Peng // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 42. – P. 4654–4659.
170. Impact of the Degree of Liver Resection on Survival for Patients with Multiple Liver Metastases from Colorectal Cancer / K. Tanaka, H. Shimada, C. Matsumoto [et al.] // *World J. Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 2057–2069.
171. Is gadoxetate disodium-enhanced MRI useful for detecting local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy? / H. Watanabe, M. Kanematsu, S. Goshima [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2012. – Vol. 198, 3. – P. 589–595.
172. Ismaili N. Treatment of colorectal liver metastases / N. Ismaili // *World J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 24, № 9. – P. 154.
173. Kele P. G. Increase in Volume of Ablation Zones during Follow-up Is Highly Suggestive of Ablation Site Recurrence in Colorectal Liver Metastases Treated with Radiofrequency Ablation / P. G. Kele, K. P. de Jong, E. J. van der Jagt // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 537–544.
174. Laparoscopic treatment of liver tumours using a two-needle probe bipolar radiofrequency ablation device / F. Alemi, E. Kwon, J. Chiu [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 656–664.
175. Liver damage detected after a hepatectomy for liver metastasis after 12 courses of FOLFOX6 therapy as an adjuvant chemotherapy for colorectal

- cancer / S. Makino, K. Murata, M. Murakami [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 2222–2224.
176. Liver resection for multiple colorectal liver metastases with surgery up–front approach: bi–institutional analysis of 736 consecutive cases / A. Saiura, J. Yamamoto, K. Hasegawa [et al.] // *World J. Surg.* – 2012. – Vol. 36, № 9. – P. 2171–2178.
177. Locally ablative non–surgical management of colorectal liver metastasis / A. Bahl, R. Kapoor, P. K. Singh [et al.] // *J. Gastrointest. Cancer*. – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 108–110.
178. Management of synchronous colorectal liver metastases / A. Dupré, J. Gagnière, Y. Chen, M. Rivoire // *Bull. Cancer*. – 2013. – Vol. 100, № 4. – P. 363–371.
179. Meriggi F. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases / F. Meriggi, P. Bertocchi, A. Zaniboni // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 138–145.
180. More than 7–year survival of a patient following repeat hepatectomy for total 20 colon cancer liver metastases / K. H. Yang, J. H. Ryu, K. M. Moon, C. W. Chu // *J. Korean Surg. Soc.* – 2012. – Vol. 82, № 2. – P. 128–133.
181. Muller M. K. Techniques of vascular control and protective strategies for parenchymal transaction / M. K. Muller, H. Petrowsky, P. A. Clavien // *World Scientific Publishing*. – 2008. – Singapore. – P. 507–528.
182. Muro K. Team medicine in chemotherapy for metastatic colorectal cancer / K. Muro // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013. – Vol. 40, № 4. – P. 435–439.
183. New method of hepatic regeneration / F. A. Alvarez, J. Intesta, J. lastiri [et al.] // *Cir. Esp.* – 2011. – Vol. 89. – P. 645–649.
184. Nishigaki T. A case of laparoscopic radiofrequency ablation for liver metastatic tumor from colorectal carcinoma / T. Nishigaki, K. Mikami, K. Murata // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2011. – Vol. 38, № 12. – P. 2289–2290.

185. Non–colorectal liver metastases : surgical treatment options / V. Treska, V. Liska, T. Skalicky [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – Vol. 59, № 113. – P. 245–248.
186. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically respectable colorectal liver metastases / C. W. Hammill, K. G. Billingsley, M. A. Cassera [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 7. – P. 1947–1954.
187. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment / K. M. Chan, J. M. Chiang, C. F. Lee [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 30, № 9. – P. 174.
188. Percutaneous radiofrequency ablation for malignant liver tumours in challenging locations / M. Kelogrigoris, F. Laspas, K. Kyrkou [et al.] // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 56, 1. – P. 48–54.
189. Percutaneous radiofrequency ablation using internally cooled wet electrodes for treatment of colorectal liver metastases / H. M. Yoon, J. H. Kim, Y. M. Shin [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2012. – Vol. 67, № 2. – P. 122–127.
190. Percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small centrally located hepatocellular carcinoma / W. X. Guo, J. X. Sun, Y. Q. Cheng [et al.] // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 602–607.
191. Portal vein arterialization as a salvage procedure during left hepatic trisectionectomy for hilar cholangiocarcinoma / A. L. Young, K. R. Prasad, R. Adair [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2008. – Vol. 207, № 5. – P. 1–6.
192. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. Is It Still a Contraindication to Surgery? / R. J. De Haas, D. A. Wicherts, E. Flores [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P. 626–637.
193. Radiofrequency (RF) ablation for liver metastases of colorectal cancer / Y. Shigemasa, T. Shimizu, K. Wakata [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2010. – Vol. 37, № 12. – P. 2291–2293.
194. Radiofrequency ablation for liver metastases – miniinvasive therapeutic option for patients with unresectable tumors / C. Cirimbei, V. Prunoiu, M.

- Marincaş [et al.] // *Chirurgia (Bucur)*. – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 465–473.
195. Radiofrequency ablation for treating liver metastases from a non-colorectal Origin / B. L. Yun, J. M. Lee, J. H. Baek [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 579–587.
196. Radiofrequency ablation in the treatment of liver tumors in children / S. van Laarhoven, R. van Baren, R. Y. Tamminga, K. P. de Jong // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 7–12.
197. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases : small size favorably predicts technique effectiveness and survival / A. Veltri, P. Sacchetto, I. Tosetti [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol. 31. – P. 948–956.
198. Radiofrequency ablation of hepatic metastases after curative resection of extrahepatic cholangiocarcinoma / S. Y. Park, J. H. Kim, H. J. Won [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197, № 6. – P. 1129–1134.
199. Radiofrequency ablation of liver tumors (I) : biological background / T. Vanagas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2010. – Vol. 46, № 1. – P. 13–17.
200. Radiofrequency ablation of liver tumors (II) : clinical application and outcomes / T. Vanagas, A. Gulbinas, J. Pundzius, G. Barauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2010. – Vol. 46, № 2. – P. 81–88.
201. Radiofrequency ablation of metastatic liver masses : recurrence patterns and prognostic factors based on radiologic features / M. J. Park, T. H. Kim, K. M. Lee [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2013. – Vol. 60, № 123. – P. 563–567.
202. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis / P. Abitabile, U. Hartl, J. Lange [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 67–71.
203. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller : a retrospective comparative study /

- Z. W. Peng, X. J. Lin, Y. J. Zhang [et al.] // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262, 3. – P. 1022–1033.
204. Radiofrequency ablation vs hepatic resection for solitary colorectal liver metastasis: a meta-analysis / Y. Z. Wu, B. Li, T. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 36. – P. 4143–4148.
205. Radiofrequency-assisted hepatic resection / M. Pai, C. Kyriakides, S. Mikhail [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 3391.
206. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases: an international multiinstitutional analysis of 1669 patients / M. C. De Jong, C. Pulitano, D. Ribero [et al.] // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 3. – P. 440–448.
207. Rossi S. Thermal lesion induced by 480kHz localized current field in Guinea pig and pig liver / S. Rossi, F. Fornari, C. Pathies // *Tumori*. – 1990. Vol. 76. – P. 54–57.
208. Santibañes de E. Playing Play-Doh to Prevent Postoperative Liver Failure. The “ALPPS” approach / E. de Santibañes, P. A. Clavien // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 255. – P. 415–417.
209. Schuttevaer H. A. Radiofrequency ablation for osteoid osteoma / H. A. Schuttevaer, P. C. Jutte // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2011. – Vol. 155, № 36. – A. 3553.
210. Seror O. Percutaneous radiofrequency and other liver ablation techniques : 2011 update / O. Seror // *J. Radiol.* – 2011. – Vol. 92, № 9. – P. 763–773.
211. Shirabe K. Risk Factors for Massive Bleeding during Major Hepatectomy / K. Shirabe, K. Kajiyama, N. Harimoto [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 34, № 7. – P. 1555–1562.
212. Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes / P. Goyer, M. Karoui, L. Vigano [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 47–55.

213. Sofocleous C. T. "How We Do it" – A Practical Approach to Hepatic Metastases Ablation Techniques / C. T. Sofocleous, P. Sideras, E. N. Petre // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 219–229.
214. Successful management of liver metastasis from gastric adenosquamous carcinoma with adjuvant chemotherapy and radiofrequency ablation / Y. Fukuda, F. Takeshima, K. Ogihara [et al.] // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* – 2012. – Vol. 109, № 4. – P. 606–614.
215. Sund M. Effects of tirapazamine on experimental colorectal liver metastases after radiofrequency ablation / M. Sund. // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, № 4. – P. 567–576.
216. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases / D. A. Bischof, B. M. Clary, S. K. Maithel, T. M. Pawlik // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100, № 11. – P. 1414–1420.
217. Surgical vs percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in dangerous locations / J. W. Huang, A. R. Hernandez, K. P [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 123–129.
218. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases : 10-year experience / A. E. Siperstein, E. Berber, N. Ballem, R. T. Parikh // *Ann. Surg.* – 2007. – № 246. – P. 559–565.
219. Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials of the Clinical Response and Outcomes of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases / T. C. Chua, A. Saxena, W. Liaw [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – № 17. – P. 492–501.
220. Tan M. C. Surgical management of non-colorectal hepatic metastasis / M. C. Tan, W. R. Jarnagin // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 109, № 1. – P. 8–13.
221. Targeted therapies in colorectal cancer : surgical considerations / C. Luu, A. K. Arrington, H. F. Schoellhammer [et al.] // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 328–336.

222. Tiong L. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma / L. Tiong, G. J. Maddern // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, № 9. – P. 1210–1224.
223. Tissue temperature feedback control of power : the key to successful ablation / D. K. Swanson, W. J. Smith, T. Ibrahim, A. S. Wechsler // *Innovations (Phila.)*. – 2011. – Vol. 6, 4. – P. 276–782.
224. Totally laparoscopic strategies for the management of colorectal cancer with synchronous liver metastasis / F. M. Polignano, A. J. Quyn, P. Sanjay [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26, № 9. – P. 2571–2578.
225. Treatment strategy for patients with multiple liver metastases of colorectal origin in the era of adjuvant chemotherapy / Y. Seyama, M. Matsuda, T. Nishikawa [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2013. – Vol. 40, № 12. – P. 1659–1661.
226. Ultrasound-guided, video-assisted transdiaphragmatic radiofrequency ablation for primary liver malignancy or metastatic nodules / N. Neshar, M. Ben Haim, D. Pevni [et al.] // *Innovations (Phila.)*. – 2011. – Vol. 6, 5. – P. 337–340.
227. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography (CEIOUS) in patients with colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy / A. Ruzzenente, S. Conci, C. Iacono [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 281–287.
228. Volumetric arterial enhancement fraction predicts tumor recurrence after hepatic radiofrequency ablation of liver metastases : initial results / A. H. Mahnken, E. Klotz, S. Schreiber [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196, № 5. – P. 573–579.
229. Wang J. P. Current status of the treatment of colorectal cancer in China – development and limitations / J. P. Wang // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 15, № 10. – P. 989–992.
230. Yamakado K. Ablation therapy – radiofrequency ablation / K. Yakamado // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* – 2011. – Vol. 112, № 6. – P. 404–407.