

© О.О. Ковальов, К.О. Ковальов, Л.Ю. Смірнов, А.Н. Рябошапка, Т.А. Семенова, І.Ф. Колеснік, Н.В. Котелевець, Шах Фероз, 2011

УДК 616.345.- 006.6-033.2

О.О. КОВАЛЬОВ, К.О. КОВАЛЬОВ, Л.Ю. СМІРНОВ, А.Н. РЯБОШАПКА, Т.А. СЕМЕНОВА, І.Ф. КОЛЕСНИК, Н.В. КОТЕЛЕВЕЦЬ, ШАХ ФЕРОЗ

Запорізька медична академія післядипломної освіти, кафедра онкології, Запоріжжя

РОЛЬ РАДІОЧАСТОТНОЇ ТЕРМОАБЛЯЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПЕРВИННОГО І МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Резекція метастазів печінки продовжує виживання пацієнтів і поліпшує якість життя. Але резекція печінки може бути використана тільки у 10% пацієнтів. Метод мініінвазивної радіочастотної термоабляції підвищує ефективність лікування і резектабельність метастазів. У роботі проведено порівняльний аналіз резекції печінки і методу радіочастотної термоабляції метастазів печінки.

Ключові слова: метастази печінки, резекція печінки, радіочастотна термоабляція, виживання

Вступ. Частота первинної гепатоцелюлярної карциноми на території України порівняно невисока, але метастатичний рак печінки трапляється практично у кожного третього онкологічного хворого, незалежно від первинної локалізації пухлинного процесу [4]. Особливостями сучасної терапевтичної стратегії таких хворих є обов'язкове (по можливості) видалення пухлинних вузлів з печінки у складі комбінованого протипухлинного лікування.

Резекція печінки, що є «золотим стандартом», дозволяє підвищити п'ятирічне виживання [5] до 25-38% (без операції цей показник складає 0-2,5%). У провідних клініках після етапного комбінованого (хірургічного і хіміотерапевтичного) лікування вже досягнуте десятирічне виживання, що дозволяє ставити реальні завдання вилікування таких хворих.

Клінічний досвід свідчить, що виконати резекцію при метастатичному ураженні печінки можна не більше ніж у 10-15% пацієнтів [4, 6, 8]. Причинами неоперабельності є [2] наявність нерезектабельних позапечінкових уражень, незадовільний соматичний стан хворого (шкала Карновського, ECOG або ASA) і низька (менше 3 місяців) очікувана тривалість життя пацієнта. Найбільш частими протипоказаннями до операцій є мала кількість залишкової після резекції печінкової паренхіми (менше 30%) і функціональна печінкова недостатність класу В і С (за Child) [2].

Поряд з резекцією первинної пухлини і метастазів печінки можуть бути застосовані нові мініінвазивні технології. До них відноситься: алкоголізація пухлини (сьогодні метод має лише історичне значення), кріодеструкція (може супроводжуватися важкими ускладненнями – кровотечею при розмороженні печінки, фібринолізом, міоглобінурією, в наш час застосовується дуже рідко), лазерна абляція і мікрохвильова абляція. Методи вивчаються і дозволяють руйнувати в експериментах невеликі, не більше 3 см в діаметрі метастази [3].

Найбільш перспективним методом деструкції первинних і метастатичних пухлин печінки є метод радіочастотної термоабляції (РЧТА) (від лат. “ablation” – руйнування). Метод відноситься до інтерстиціальної термотерапії [2, 7, 8, 10].

Матеріали та методи. В роботі проведено аналіз результатів обстеження, хірургічного лікування РЧТА і спостереження за 95 хворими з гістологічно підтвердженим діагнозом первинного раку печінки і метастазами в печінку злоякісних пухлин абдомінальної локалізації, які перебували на лікуванні в Запорізькому обласному онкологічному диспансері протягом 2006-2010 років. Чоловіків було 34 (35,8%), жінок 61 (64,2%). Вік хворих становив від 23 до 75 років.

У всіх пацієнтів діагноз був верифікований морфологічно. Відповідно до класифікації TNM (п'яте видання) у хворих з метастатичним ураженням печінки були наявні злоякісні новоутвори T1-4N0-2M1(hep)G1-4. У хворих з первинним гепатоцелюлярним раком пухлина класифікувалась як T1-2NxM0.

Спільною характеристикою всієї досліджуваної групи хворих, незалежно від локалізації, морфогенезу і ступеня диференціації злоякісної пухлини, була категорії M1 (hepar), яка відносить хворих до IV стадії ІІВ клінічної групи (тобто є можливим спеціальне лікування). Всього лікуванню підлягало 187 метастазів печінки діаметром від 1.0 до 8,0 см в найбільшому вимірі. У дослідження були включені пацієнти як із синхронними (57 хворих – 60,0%), так і з метахронними метастазами печінки (38 хворих, 40,0%). Поодинокі метастази в печінці були діагностовані у 42 пацієнтів (44,2%), множинні – у 53 (55,8%). У 12 (12,6%) хворих виявлені позапечінкові пухлинні ураження різних локалізацій, які у всіх випадках визначалися як операбельні. У всіх хворих з гепатоцелюлярним раком спостерігався уніцентричний ріст пухлини.

За класифікацією L.Gennari у 44 (48,4 %) пацієнтів метастатичне ураження печінки відповідало I стадії, у 46 (50,5 %) – II стадії, у 1 (1,1 %) хворого – III стадії. У дослідження були

включені пацієнти зі ступенем функціональної печінкової недостатності не гірше класу А за класифікацією Child-Pugh, соматичний статус прооперованих хворих відповідав 0-1 балу за шкалою Східної Онкологічної Організаційної Групи (ECOG), 80-100% за шкалою Карновського і менше 2 за класифікацією Американської Асоціації Анестезіологів (ASA).

У 4 пацієнтів з локалізованою гепатоцелюлярною карциномою (Т1-2) функціональна печінкова недостатність відповідала класу В за Child.

У дослідження не були включені хворі з поширеними нерезектабельними позапечінковими первинними і метастатичними пухлинами, у тому числі пацієнти з канцероматозом очеревини і злюкисним асцитом, метастазами Virchow, Schnitzler, метастазами в кістки, головний мозок, а також хворі з наявністю синхронного раку.

Характеристика пацієнтів у залежності від локалізації первинного пухлинного процесу представлена у таблиці 1. Переважали пацієнти з метастазами колоректального раку в печінку.

Таблиця 1

Характеристика хворих залежно від локалізації пухлини

Локалізація первинної пухлини	Кількість хворих абс., від. (%)
Первинний рак печінки	4 (4,2%)
Рак прямої і ободової кишки	74 (77,9 %)
Рак шлунка	8 (8,4 %)
Рак підшлункової залози	3 (3,2 %)
Рак великого дуоденального сосочка	1 (1,0 %)
Саркома тонкої кишки	2 (2,1 %)
Рак наднирника	1 (1,0 %)
Рак тіла матки	1 (1,0 %)
Нирковоклітинний рак	1 (1,0 %)
Всього	95 (100 %)

Позиціонування (імплантацію) аплікаторів здійснювали двома способами – з допомогою черезшкірної транспарієтальної пункції метастазів печінки під контролем сонографії з почерговим

виконанням абляції кожного метастазу або під час лапаротомії після візуальної, пальпаторної та інтраопераційної сонографічної оцінки пухлинного ураження печінки (рис.1).

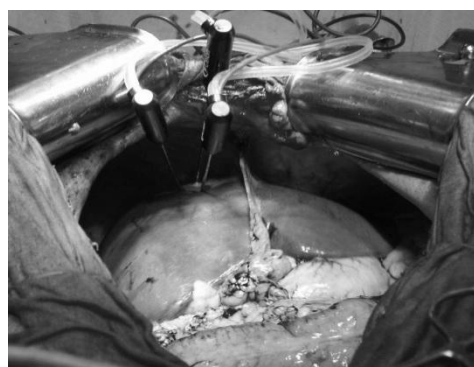


Рис.1. Позиціонування аплікаторів під час черезшкірної РЧТА (хворий Н., і/х № 1358) і під час лапаротомії (хворий С., і/х № 2628).

Характер хірургічних втручань, виконаних одночасно з РЧТА представлений у таблиці 2.

Техніка РЧТА. РЧТА виконували з використанням біполярного генератора CelonLab POWER і перистальтичного насосу Celon Aquaflow III для внутрішнього охолодження електродів (3 ротори з продуктивністю 3* 30 мл/хв). Використовувались аплікатори RFIT CelonProSurge 200-Т 20 – 40 діаметром 1,8 мм з внутрішнім контуром охолодження для підтримки середньої температури поверхності

електроду і попередження передчасної дегідратації тканин.

У залежності від об'єму пухлини протягом однієї процедури застосовували від 1 до 3 біполярних аплікаторів (2-6 електродів) з 3-мірним імпедансним зворотнім зв'язком і RSP-контролем подачі енергії (авторегуляція подання енергії по опору тканин). Програмне забезпечення для керування процесом термоабляції і документування результатів здійснювали з допомогою програми CelonPOWERMonitor.

Характер виконаних хірургічних втручань

Вид хірургічного втручання	Кількість хворих абс. (відн.)
Черезшкірна РЧТА	83 (87,3 %)
РЧТА + правобічна геміколектомія	2 (2,1 %)
РЧТА + лівобічна геміколектомія	1 (1,0 %)
РЧТА + передня резекція прямої кишки	2 (2,1 %)
РЧТА + резекція сигмовидної кишки	1 (1,0 %)
РЧТА + субтотальна резекція шлунка	1 (1,0 %)
РЧТА + бісегментектомія печінки	3 (3,2 %)
РЧТА + трисегментектомія печінки	1 (1,0 %)
РЧТА + правобічна гемігепатектомія	1 (1,0 %)
Всього	95 (100 %)

Кількість використовуваних аплікаторів (електродів) і їх розміщення в пухлині залежало від об'єму пухлинної маси і зони запланованого коагуляційного некрозу. Об'єм пухлини розраховували за формулою $V=1/6\pi d^3$, об'єм зони коагуляції: $V(\text{мл}) \sim 0,5 \times E$ (кДж). Загальна доза енергії, що використовувалась у тканині печінки складала 1 Вт/мм³ (мінімально 225 кДж), температура всередині метастатичного вогнища складала 80-90 °С. Під час процедури слідували також за імпедансом, значення якого автоматично відображалося у вигляді графіків і діаграм на дисплеї. При підвищенні імпедансу вище 900 Ом надана потужність знижувалась автоматично, попереджуючи процес карбонізації навколо електроду і вاپоризацію тканин. Задані параметри реєструвались на дисплеї монітору. Тривалість операції складала від 25 до 120 хвилин.

Після РЧТА вивчали лікувальний (термічний) патоморфоз (цитологічний і морфологічний). Спостереження, контроль рецидиву і пухлинної прогресії здійснювали за допомогою УЗД,

доплерографії, спіральної комп'ютерної томографії (критерії RECIST).

При оцінці ефективності методів враховували як віддаленні, так і безпосередні результати лікування. Вивчали загальну тривалість життя і час до прогресування. Криві загальної виживаності, часу до прогресування і медіану виживання вивчали з допомогою методу Каплана-Маєра; статистичну значимість відмінностей між кривими оцінювали з допомогою лонгрангового тесту.

Другорядними критеріями ефективності лікування були наявність ускладнень, потреба у медикаментозній терапії, у тому числі в анальгетиках, здатність хворого витримати ад'ювантну хімотерапію і терміни її початку після хірургічного втручання, а також терміни соціальної реабілітації пацієнта.

Результати дослідження та їх обговорення. З допомогою тонкогілкової аспіраційної біопсії після завершення процесу абляції у всіх хворих спостерігали появу безструктурних мас коагуляційного некрозу (рис.2).

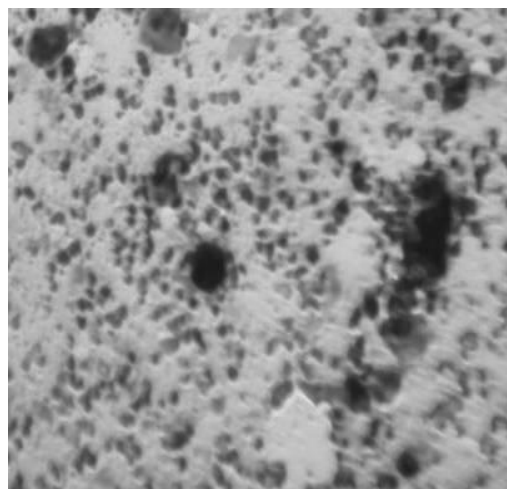
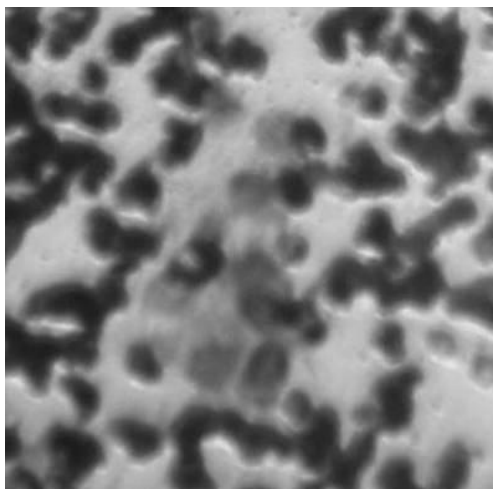


Рис.2. Хворий М., і/х №1072. Тонкогілкова аспіраційна біопсія. Метастаз епітеліального раку (аденокарциноми ободової кишки) в печінку і безструктурні маси коагуляційного некрозу після завершення процесу абляції.

Через 4 місяці на місці раніше виконаної РЧТА сформувалась зона фіброзної тканини (рис. 3).

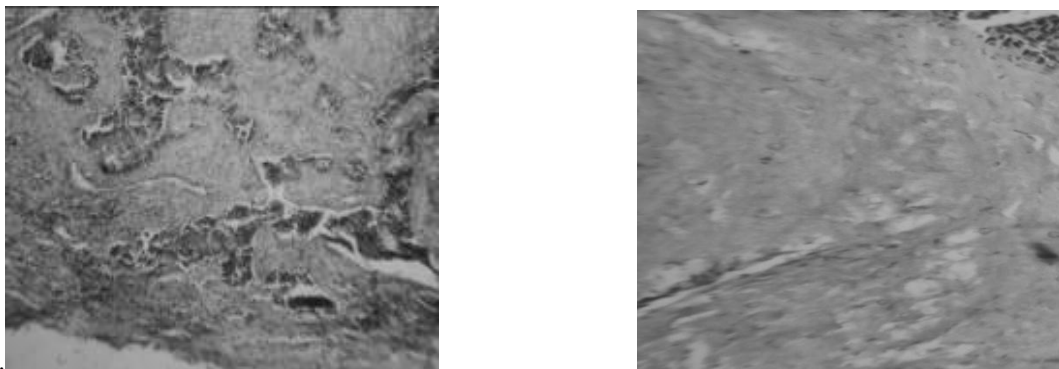


Рис.3. Хворий М., і/х № 1072. Метастаз низькодиференційованої аденокарциноми в печінку. Зона фіброзної тканини на місці раніше виконаної РЧТА (біопсія виконана через 4 місяці). Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x 200.

Характерна картина адекватно проведеної процедури РЧТА за даними спіральної КТ представлені на рисунку 4.

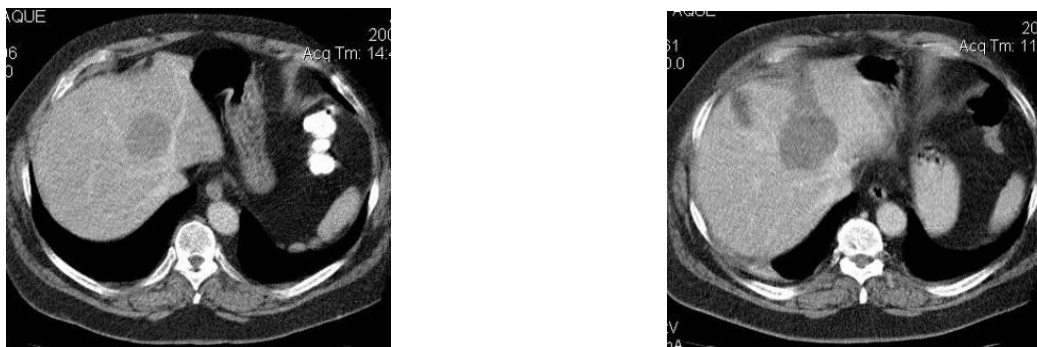


Рис.4. Хворий М., і/х № 1072. Спіральна КТ, виконана до і після процедури РЧТА. Зображено зону фіброзної тканини в ділянці коагуляційного некрозу через 6 місяців після процедури РЧТА.

Період реабілітації хворих після черезшкірної РЧТА становить $3,7 \pm 1,1$ ліжко-день (від 1 до 4 днів). У даний час при солітарних метастазах печінки, діаметр яких не перевищує 5 см, тривалість перебування пацієнта в клініці складає 1 добу. Цитотоксичну хімотерапію звичайно починали в терміни до 7 діб, що можливо могло вплинути на показники «часу до прогресування».

У ранньому післяопераційному періоді один хворий помер (розрив аневризми судин головного мозку). Ускладнення розвинулись у 3 (3,2%): у 2 – абсцеси печінки у зоні абляції, у 1 – транзиторна (до 4 діб) гіпербілірубунемія. Ускладнення усунуті консервативним шляхом (пункція абсцесу).

Віддалені результати лікування були досліджені у 80 (84,2%) хворих. Вивчали виживання до 36 місяців. Загальну тривалість життя вираховували як час від моменту включення хворого у дослідження до смерті з приводу будь-якої причини. При аналізі результатів стратифікацію пацієнтів за особливостями неoad'ювантного і ад'ювантного компонентів лікування не проводили.

Кумулятивне однорічне виживання після радіочастотної термоабляції складає 79,8%, 2 – річне виживання – 42,1%, 3-річне виживання – 4,7%. Медіана виживання складає 18,5 місяця. Результати лікування були значно кращими у хворих з метастазами колоректального раку в печінку і у пацієнтів з первинною гепатоцелюлярною карциномою (всі 4 пацієнти з первинним раком печінки живуть у терміни від 1 до 3 років).

Ризик пухлинної прогресії найбільш високий протягом перших 12 місяців хірургічного втручання. Ця обставина потребує проведення адювантного компоненту лікування і активного виявлення можливого рецидиву.

Висновки. Метод РЧТА є ефективним мініінвазивним методом протипухлинної дії. Будучи методом локальної деструкції первинних і метастатичних пухлин, він має значно меншу частоту ускладнень у порівнянні з резекцією печінки, короткий період медичної реабілітації і у ряді випадків дозволяє досягти віддалених результатів, які можна порівняти з результатами хірургічного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гранов Д. А. Рентгенэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени / Д. А. Гранов, П. Г. Таразов. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2002. — 288 с.
2. Долгушин Б. И. Эндобилиарная интервенционная онкорadiология / Б. И. Долгушин. — М.: МИА, 2004. — 222 с.
3. Криодеструкция в комплексном лечении очаговых образований печени / Б. С. Запороженко, В. В. Мищенко, О. Б. Зубков [и др.] // Хирургия Украины. — 2004. — № 3. — С. 19—23.
4. Патютко Ю. И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко // М.: Практическая медицина, 2005. — 312 с.
5. Хирургическое и комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печень / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. — 2004. — № 2. — С. 15-19.
6. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке / В. И. Чиссов, Л. А. Ватакмадзе, Д. В. Сидоров [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. — 2004. — № 2. — С. 7—11.
7. Bilchik A. J. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned / A. J. Bilchik, T. F. Wood, D. P. Allegra // Oncologist. — 2001. — № 6. — P. 24—33.
8. Curley S. A. Radiofrequency ablation of malignant liver tumours / S. A. Curley // Annals of Surgical Oncology. — 2003. — Vol. 10. — P. 338—347.
9. Khatri V. P. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? / V. P. Khatri, N. J. Petrelli, J. Belghiti // Journal of Clinical Oncology. — 2005. — Vol. 23, № 33. — P. 8490 — 8499.
10. Lee M. E. Radiofrequency Ablation for Cancer: current indications, techniques, and outcomes / Lee M. E., Curley S. A., Tanabe K. K. — Springer, New York, 2004. — 307 p.

O.O. KOVALEV, K.O. KOVALEV, L.Y. SMIRNOV, A.N. RYABOSHAPKA, T.A. SEMENOV, I.F. KOLESNIKOV, N.V. KOTELEVETS, FEROZ SHAH

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Chair of oncology, Zaporizhzhia

THE ROLE OF RADIOFREQUENCY THERMOABLATION IN TREATING PRIMARY AND METASTATIC LIVER CANCER

The surgical resection of liver metastases (mainly metastases of colon and rectum cancer) prolongs survival of the patients and improve quality of life. The resection can be use in only 10 % of the patients. The method of mini-invasive hyperthermic influence on the liver metastases (radiofrequency ablation) increase efficacy of the treatment and resectability of metastases. The article contains analysis the surgical resection of the liver in compared to radiofrequency ablation.

Key words: liver metastases, liver resection, radiofrequency ablation, survival

Стаття надійшла до редакції: 8.04.2011 р.