

ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ХІРУРГІЇ ТА  
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О.ШАЛІМОВА  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**КОСТИЛЄВА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА**

УДК 616.36-006.6-033.2-089.819-089.873-089.12616

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ ПЕЧІНКИ  
ДЛЯ КОНТРОЛЮ ВИКОНАННЯ ТА ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ  
РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО  
РАКА**

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_  
Н.М.Костилєва

*(підпис, ініціали та прізвище здобувача)*

Науковий керівник:

Усенко Олександр Юрійович

Генеральний директор ННЦХТ ім.О.О.Шалімова,

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

## АНОТАЦІЯ

*Костилєва Наталія Михайлівна.* Використання ультразвукової еластометрії печінки для контролю виконання та оцінки ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального рака. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222- «Медицина». – Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена покращенню лікування хворих на колоректальний рак (КРР) з метастатичним ураженням печінки із застосуванням радіочастотної абляції (РЧА) метастатичних вогнищ.

За розповсюдженістю КРР посідає третє, а по летальності друге місце в структурі злоякісних пухлин; при цьому захворюваність і смертність мають стійку тенденцію до збільшення. При первинній діагностиці КРР у 20% хворих виявляються віддалені метастази, третина яких вражає печінку. Основним методом їх лікування залишається резекція печінки, але все більшу увагу пригортають методи локальної девіталізації вогнищ шляхом термічного або хімічного впливу – аблятивні технології, суттєвою перевагою яких є мала травматичність. Проте їх здійснення потребує забезпечення оптимального розташування електроду, контролю за поширенням зони абляції в реальному часі та оцінки її ефективності. Це вимагає багато площинних зображень та їх тривимірних реконструкцій, які на сьогодні здатні забезпечити комп'ютерна томографія, магніто-резонансна томографія та ультразвукове дослідження (УЗД). Для підвищення інформативності УЗД вогнищевої патології печінки останнім часом використовують контрастні препарати та спеціальні методи обробки сигналу – в першу чергу еластометрію зсувної хвилі (ЕЗХ). Широкому клінічному розповсюдженню ЕЗХ для контролю РЧА метастазів КРР заважає брак інформації про жорсткість метастатичних вогнищ залежно від їх розміру і глибини розташування, динаміку значень модуля жорсткості Юнга (МЮ) під час

абляції та їх просторовий розподіл залежно від відстані до аплікатора, - що і склало зміст цього дослідження.

Експериментальна частина роботи базується на результатах еластометрії паренхіми моделі свинячої печінки *ex vivo* під впливом РЧА. Вага зразків печінки складала  $(1,630 \pm 0,187)$  кг (тут і надалі  $M \pm SD$ ). ЕЗХ під час РЧА здійснювали в трьох зонах, розташованих відповідно на відстані 1,0, 1,7–1,8 та 3,0 см від аплікатора на глибині, що приблизно відповідала середині його робочої зони. Вимірювання еластичності обраних зон печінки під час РЧА здійснювали щохвилини, а також через 15, 30 та 60 хвилин після її завершення, після чого робили розтин зразку по площині УЗ зображення, фотофіксацію вогнища абляції із визначенням його розмірів та взяття гістологічного матеріалу із ділянок, що відповідали зонам визначення еластичності. Впродовж РЧА максимальна потужність аплікатора на різних зразках печінки сягала  $(109,7 \pm 5,0)$  Вт. В усіх зразках під час виконання РЧА, починаючи з 3-4 хвилини процедури, формувалася гіперехогенна “хмара” з акустичною тінню поза нею, яка виникала ближче до кончику електрода, поступово поширювалася у проксимальному напрямку. На 12 хвилині абляції її поперечний розмір складав у середньому  $(18,0 \pm 1,4)$  мм. Через 15 хвилин по завершенні РЧА ця зона трансформувалася в гіперехогенну ділянку паренхіми без акустичного затінювання поза нею.

На розрізі препаратів ділянка печінки, що прилягала до робочої зоні електрода, відрізнялася зміною кольору; вона мала еліпсоїдну форму: довжина довгої та короткої осі у середньому складала  $(38,50 \pm 1,05)$  та  $(32,83 \pm 1,72)$  мм відповідно. Всі ділянки першого локусу ЕЗХ знаходилися в зоні зміненого забарвлення; за винятком одного зразка там же знаходилися всі ділянки другого локусу ЕЗХ; ділянки третього локусу не потрапляли до неї.

МЮ паренхіми ізольованої свинячої печінки складав  $(6,64 \pm 1,55)$  кПа та значно збільшувалася під час РЧА; залежно від відстані до електрода, ці зміни мали різний фазовий характер. Динаміка МЮ в першому та другому локусах еластометрії була майже однаковою: повільне поступове приблизно двократне

зростання впродовж перших 4-5 хвилин в подальшому змінювалося швидким збільшенням з виходом графіків на плато з 6-8 кратним перевищенням вихідного рівня на 10-11 хвилинах експерименту, після чого впродовж наступної години величини МЮ не зазнавали суттєвих змін. За результатами виконання двобічного парного тесту Стюдента вірогідне збільшення МЮ в першій зоні еластометрії відбувалося з першої хвилини РЧА і тривало до 11 хвилини абляції, суттєво не змінюючись на її 12 хвилині і в подальшому. В другій зоні вірогідне збільшення МЮ приблизно такої самої амплітуди тривало впродовж усього періоду абляції, але після її припинення зміни показника мали недостовірний характер. В третій зоні вірогідні зміни МЮ виникали лише через 3 хвилини від початку абляції і тривали до її завершення, але їх максимальні значення перевищували вихідні лише приблизно в 2 рази.

Клінічну частину роботи склали результати обстеження та лікування 38 хворих з печінковими метастазами КРР, які перебували у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалімова НАМН України» з 2012 до 2024 року включно. Діагноз КРР виставлявся на підставі даних попереднього обстеження, яке враховувало результати загально клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних візуалізуючих досліджень та обов'язковою морфологічною верифікацією. При формулюванні діагнозу використовували код МКХ-10, при визначенні стадії захворювання – клінічну класифікацію TNM 5-ї версії, відповідно до якої в хворих були злоякісні утворення T1-4N0-2M1(her)G1-4. Згідно з класифікацією L. Gennari (1982), стадія поширеності метастатичного ураження печінки була визначена як I у 21 (55,3 %) пацієнтів, II – у 16 (42,1 %) та III – у 1 (2,6 %); 20 (52,6 %) пацієнтів мали метакронні метастази у печінці та 18 (47,4 %) – синхронні. Чоловіків було 63,2 %, жінок – 36,8 %. Вік пацієнтів коливався від 43 до 84 років, складаючи у середньому  $(59,8 \pm 10,0)$  років. У дослідження були включені пацієнти зі ступенем функціональної печінкової недостатності не нижче класу A за класифікацією Child-Pugh, соматичний статус яких відповідав 0-2 бали за шкалою ECOG, 80 - 100 % за шкалою Karnofsky і був менше 2 за класифікацією ASA.

Для порівняльного аналізу всі пацієнти були розподілені на дві групи. До групи дослідження включено 20 хворих, яким впродовж 2020-2024 років було виконано черезшкірну РЧА метастазів під контролем традиційного УЗД та ЕЗХ (проспективна частина дослідження). До групи порівняння увійшли 18 пацієнтів які зазнали РЧА печінкових метастазів КРР впродовж 2012-2018 років та яким ЕЗХ печінкової паренхіми під час РЧА не виконувалася (ретроспективна частина дослідження). Групи виявилися співставними за основними демографічними показниками, кількістю, локалізацією та розмірами метастатичних вогнищ, супутньою патологією, іншими прогностичними факторами, змістом і термінами до операційного та післяопераційного обстеження та відрізнялися тільки за характером інтраопераційного моніторингу за процедурою РЧА. Середній вік хворих основної групи склав ( $61,2 \pm 9,9$ ) років, групи порівняння – ( $57,2 \pm 10,2$ ) років.

Локалізація первинної пухлини в досліджуваній групі була наступною: товстої кишки – 18 (90,0 %) хворих, з яких 10 (50,0 %) мали пухлину в сигмовидній кишці та 3 (15,0 %) – в ректосигмоїдній області; прямої кишки – 2 (10,0 %) хворих. За винятком 2 пацієнтів вони зазнали комбінованого лікування – хірургічної резекції ураженої пухлиною кишки та НПХТ, причому 6 з них (33,3 %) також виконувалися резекція або енуклеація печінкових метастазів, 3 (16,7%) – ще й РЧА печінкових вогнищ, а одному було проведено курс променевої терапії. В групі порівняння також переважали пухлини сигмовидної та прямої кишки: 5 пацієнтам було діагностовано рак попереково-ободової кишки, 11 – сигмоподібної кишки та ректосигмоїдної області, 2 – рак прямої кишки. Але на відміну від досліджуваної групи, вони не отримували комбінованого лікування – перед виконанням РЧА 14 з них (77,8 %) зазнали хірургічного лікування, а 3 (16,7 %) – хіміотерапії. В обох групах абсолютну більшість (85,0 та 61,1 % відповідно) склали метастази помірно диференційованої (G2) аденокарциноми товстої кишки, значно переважали метакронні (75,0 та 77,7 % відповідно). Більшість виявлених метастатичних

вогнищ в обох групах розташовувалася в межах V, VI та VII сегментів (71,4 та 57,9 % відповідно для досліджуваної групи та групи порівняння).

З використанням УЗ ЕЗХ в пацієнтів групи дослідження було оцінено жорсткість 31 метастазу КРР різної локалізації розмірами від 4 до 52 мм, середнім розміром ( $19,0 \pm 11,0$ ) мм. В структурі уражень домінували переважно гіпоехогенні вогнища (52 %) з чіткими контурами (74 %). МЮ метастазів КРР коливався від 9,1 до 31,6 кПа, у середньому складаючи ( $19,46 \pm 5,15$ ) кПа, що вірогідно ( $p < 0,0001$ ) перевищувало його значення для оточуючої паренхіми (в середньому ( $6,12 \pm 1,12$ ) кПа) у 1,6 – 6,9 разів (в середньому у  $3,23 \pm 0,94$  рази). Жорсткість паренхіми для пацієнтів з УЗ-ознаками стеатозу ( $n=12$ ) була вірогідно ( $p < 0,0005$ ) вищою ніж в решти ( $n=8$ ): ( $6,51 \pm 1,03$ ) проти ( $4,98 \pm 0,27$ ) кПа відповідно. За даними кореляційного аналізу між жорсткістю вогнищ та їх розміром при використанні моделі лінійної регресії було виявлено помітний (за шкалою Чеддока) зворотній зв'язок ( $r = - 0,38$ ). Між жорсткістю незміненої оточуючої паренхіми та МЮ метастатичних вогнищ виявлено прямий, проте ще менш щільний зв'язок ( $r = - 0,30$ ). Такий самий зворотній зв'язок виявлено між жорсткістю вогнища та глибиною його розташування ( $r = - 0,30$ ). Використання моделей нелінійної регресії не супроводжувалося збільшенням значення  $r$ .

На підставі отриманих даних в хворих групи дослідження було застосовано розроблений спосіб інтраопераційного моніторингу за РЧА із визначенням МЮ краю абляції - суміжної з метастатичним вогнищем ділянки незміненої паренхіми на відстані 0,5 – 1,0 см від його контуру на глибині, що відповідає середині робочої зони аплікатору. Критерієм досягнення цільового значення жорсткості краю абляції при здійсненні РЧА було обрано перевищення вихідного (до початку абляції) МЮ суміжного з ним метастатичного вогнища; при недосягненні цього критерію за 12 хвилин першого сеансу РЧА проводилося повторення абляції. Технічну ефективність виконаної РЧА в обох групах оцінювали за загальними критеріями: повне/неповне перекриття УЗ зображення вогнища гіперехогенною «хмарою»

під час абляції; повне/неповне перекриття зони метастазу ділянкою, що не накопичує контрастний препарат під час СКТ на 1-2 добу після РЧА; повне-неповне перекриття зони метастазу ділянкою з пониженим вмістом рідини під час МРТ на 1-2 добу після РЧА. При співставності середньої кількості пролікованих за одне втручання вогнищ ( $1,44 \pm 0,78$  проти  $1,5 \pm 0,7$ ) кількість сеансів абляції в групі дослідження склала 59 проти 36 в групі порівняння, що призвело до подовження тривалості як безпосередньо РЧА ( $p = 0,033$ ), так і операції в цілому ( $p = 0,042$ ). Первинна ефективність РЧА склала 94,1 проти 74,1 % ( $p = 0,026$ ), загальна (після повторних утручань) – 100,0 та 92,6 ( $p = 0,068$ ), рецидивування в зоні абляції – 2,9 та 11,1 % ( $p = 0,057$ ) в групах дослідження та порівняння відповідно. За результатами одно факторного дисперсійного аналізу безпосередній негативний вплив на первинну ефективність РЧА в групі порівняння мали локалізація вогнища ( $p = 0,012$ ), його структура ( $p = 0,012$ ) та відстань до судин великого діаметру ( $p = 0,038$ ) – на відміну від розміру вогнищ та їх кількості.

Найближчі результатів лікування хворих обох груп не відрізнялися між собою та характеризувалися відсутністю летальності і важких некерованих ускладнень. За класифікацією Dindo-Clavien ступінь їх тяжкості в групі дослідження не виходила за межі IIIb, в групі порівняння спостерігався один випадок пневмотораксу (IVa). Вихідні значення МЮ краю абляції коливалися від 4,6 до 9,2, складаючи у середньому ( $6,12 \pm 1,12$ ) кПа; через 1 та 3 доби вони склали відповідно ( $37,8 \pm 3,21$ ) і ( $25,4 \pm 2,71$ ) кПа. В якості додаткового критерію ефективності здійсненої РЧА запропоновано характерну динаміку МЮ краю абляції впродовж перших 3 діб після втручання: відбувається його поступове зменшення, на відміну від життєздатної паренхіми, МЮ якої зростає через реактивний набряк тканини. Застосування розроблених критеріїв ефективності РЧА дозволило зменшити частоту рецидивування з 11,1 до 2,9 %; безпосередній негативний вплив на частоту рецидивування в групі дослідження оказували: розмір вогнища понад 3 см ( $p = 0,023$ ) та відстань до крупної судини

менша за 1 см (0,014), в групі порівняння – тільки наближеність до судини великого діаметру ( $p = 0,022$ ).

Ризик пухлинної прогресії був найбільшим впродовж перших 12 місяців після РЧА: нові вогнища метакронних метастазів в печінці було виявлено в 20,0 та 33,3 % хворих; метастази в легені було діагностовано в 10,0 та 16,7 % хворих груп дослідження та порівняння відповідно. Середній час до прогресування захворювання вірогідно не відрізнявся і відповідно складав ( $9,1 \pm 4,7$ ) та ( $7,4 \pm 5,9$ ) місяців; медіани виживаності без прогресування – 11,2 та 8,4 місяців. При виявленні пухлинної прогресії (рецидив у зоні абляції або поява нових метакронних осередків) перевагу надавали повторній РЧА, резекції печінки не виконували. Виконання повторних багатократних РЧА в таких випадках сприяло вирішенню головного завдання лікування онкологічних хворих – подовженню їх життя. Показники 1- та 2-річної кумулятивної цензурованої виживаності та її медіана склали: 80,0 %, 32,5 % та 21 місяць та 72,2 %, 27,7 % і 17,9 місяців для груп дослідження та порівняння відповідно.

Серед показників якості життя до РЧА фізична працездатність і когнітивна функція показали кращі оцінки по відношенню до рольової, соціальної і емоційної функцій, яка була найбільш постраждалою сферою. Найбільше турбували хворих безсоння, втома і біль; найменш вираженим симптомом була задишка. За доволі короткий інтервал часу після РЧА (від 3 до 7 діб, в середньому через ( $3,2 \pm 1,6$ ) діб) спостерігалось покращення емоційної та соціальної функцій, зменшення ознак втоми та безсоння.

Таким чином, експериментально доведено, що МЮ печінки значно збільшується під час РЧА за умов її достатньої тривалості; залежно від відстані до електроду, ці зміни мають різний фазовий характер, що може бути використаним для контролю краю абляції під час РЧА. В якості цільового значення МЮ краю абляції експериментально обґрунтовано перевищення ним вихідного модулю жорсткості суміжного метастазу; при здійсненні РЧА в автоматичному режимі недосягнення цього критерію за 12 хвилин першого сеансу має спонукати до повторення процедури. Встановлено, що при

ефективній абляції впродовж перших трьох діб відбувається поступове зменшення модулю жорсткості - на відміну від життєздатної паренхіми, модуль жорсткості якої зростає через реактивний набряк тканини. Врахування цих критеріїв дозволяє збільшити первинну ефективність абляції з 74,1 до 94,1 %, та зменшити частоту рецидивування з 11,1 до 2,9 %, що сприяло подовженню медіани без рецидивної (11,2 проти 8,4 міс) та загальної виживаності (21 проти 17,9 міс) хворих групи дослідження.

**Ключові слова:**

НОВОУТВОРЕННЯ ПЕЧІНКИ, ПЕЧІНКОВІ МЕТАСТАЗИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ, ЧЕРЕЗШКІРНА РАДІОЧАСТОТНА АБЛЯЦІЯ, УЛЬТРАЗВУКОВА ЕЛАСТОМЕТРІЯ

## SUMMARY

*Kostyleva Natalia.* Application of liver's ultrasound elastometry for radiofrequency ablation of colorectal cancer metastases performance monitoring and its effectiveness evaluation. – Qualification work in manuscript form. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - "Medicine". – State Institution "National Scientific Center for Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to improving the treatment of patients with colorectal cancer (CRC) with metastatic liver damage using radiofrequency ablation (RFA) of metastatic foci.

In terms of prevalence, CRC ranks third, and in terms of mortality second in the structure of malignant tumors; At the same time, morbidity and mortality have a steady tendency to increase. At the initial diagnosis of CRC, 20% of patients have distant metastases, a third of which affects the liver. The main method of their treatment remains liver resection, but more and more attention is paid to methods of local devitalization of foci by thermal or chemical exposure - ablative technologies, the significant advantage of which is low trauma. However, their implementation requires ensuring the optimal location of the electrode, monitoring the spread of the ablation zone in real time and evaluating its effectiveness. This requires many planar images and their three-dimensional reconstructions, which computed tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound (ultrasound) are currently capable of providing. To increase the information content of ultrasound of focal liver pathology, contrast agents and special signal processing methods have recently been used - first of all, shear wave elastometry (ECH). The wide clinical distribution of ECD for the control of RFA metastases of CRC is hindered by the lack of information on the rigidity of metastatic foci depending on their size and depth, the dynamics of Young's modulus of stiffness (MU) values during ablation and their spatial distribution depending on the distance to the applicator, which was the content of this study.

The experimental part of the work is based on the results of elastometry of the parenchyma of the ex vivo model of pork liver under the influence of RFA. The weight of liver samples was  $(1.630 \pm 0.187)$  kg (hereinafter referred to as  $M \pm SD$ ). The samples were placed in a plastic container on a flat surface. After the insertion of the active electrode to minimize compression and movements of the ultrasound sensor, it was fixed to the walls of the container in such a way that contact with the surface of the liver was carried out only under the influence of its weight. Then three zones were selected for the implementation of the SWE: the first at a distance of 1.0 cm, the second - at a distance of 1.7-1.8 cm, the third - 3.0 cm from the applicator at a depth approximately distant from the middle of its working area. Measurement of the elasticity of the selected areas of the liver during RFA was carried out every minute, as well as 15, 30 and 60 minutes after its completion, after which the sample was dissected along the ultrasound scanning plane, photographic fixation of the focus of ablation with the determination of its size and histological material was taken from the areas corresponding to the zones of elasticity determination. During RFA, the maximum power of the applicator on various liver samples reached  $(109.7 \pm 5.0)$  W. In all samples, during RFA, starting from 3-4 minutes of the procedure, a hyperechoic "cloud" was formed with an acoustic shadow outside it, which appeared closer to the tip of the electrode, gradually spread in the proximal direction. At 12 minutes of ablation, its transverse size averaged  $(18.0 \pm 1.4)$  mm. 15 minutes after the completion of RFA, this zone was transformed into a hyperechoic area of the parenchyma without acoustic shading behind it. On the section of the preparations, the area of the liver adjacent to the working area of the electrode was distinguished by a change in color. It had an ellipsoidal shape: the length of the long and short axis averaged  $(38.50 \pm 1.05)$  and  $(32.83 \pm 1.72)$  mm, respectively. The YM of isolated pork's liver parenchyma was  $(6.64 \pm 1.55)$  kPa and it increased significantly during RFA. Depending on the distance to the electrode, these changes had a different phase character. The dynamics of the YM in the first and second loci of elastometry was almost the same: a slow, gradual approximately twofold increase during the first 4-5 minutes was subsequently replaced by a rapid increase with the release of the graphs

to a plateau with a 6-8-fold excess of the output level at 10-11 minutes of the experiment, after which during the next hour the MU values did not undergo significant changes. According to the results of the Student's bilateral pairwise test, the probable increase in YM in the first zone of elastometry occurred from the first minute of RFA and lasted until the 11th minute of ablation, without significantly changing at its 12th minute and in the future. In the second zone, the probable increase in the MU of approximately the same amplitude continued throughout the entire period of ablation, but after its cessation, changes in the indicator were unreliable. In the third zone, probable changes in the mu occurred only 3 minutes after the onset of ablation and continued until its completion, but their maximum values exceeded the baseline only by about 2 times.

The clinical part of the work consisted of the results of examination and treatment of 38 patients with hepatic metastases of CRC, who were in the State Institution "National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from 2012 to 2024 inclusive. The diagnosis of CRC was made on the basis of the data of the preliminary examination, which took into account the results of a general clinical examination, laboratory and instrumental imaging studies and mandatory morphological verification. When formulating the diagnosis, the ICD-10 code was used, when determining the stage of the disease - the clinical classification of TNM version 5, according to which patients had malignant tumors T1-4N0-2M1(hep)G1-4. According to the classification of L. Gennari (1982), the stage of prevalence of metastatic liver damage was defined as I in 21 (55.3%) patients, II in 16 (42.1%) and III in 1 (2.6%); 20 (52.6%) patients had metachronic liver metastases and 18 (47.4%) had synchronous metastases. Males were 63.2%, females – 36.8%. The age of patients ranged from 43 to 84 years, with an average ( $59.8 \pm 10.0$ ) years. The study included patients with a degree of functional liver failure of at least class A according to the Child-Pugh classification, whose somatic status corresponded to 0-2 points on the ECOG scale, 80 - 100% on the Karnofsky scale and was less than 2 on the ASA classification.

For comparative analysis, all patients were divided into two groups. The study group included 20 patients who underwent percutaneous RFA metastases under the control of traditional US and SWE during 2020-2024 (prospective part of the study). The comparison group included 18 patients who underwent RFA, hepatic metastases, CRC during 2012-2018 and who did not perform SWE of the hepatic parenchyma during US (retrospective part of the study). The groups were comparable in terms of basic demographic indicators, number, localization and size of metastatic foci, concomitant pathology, other prognostic factors, content and timing of preoperative and postoperative examination, and differed only in the nature of intraoperative monitoring of the RFA procedure. The average age of patients in the main group was  $(61.2 \pm 9.9)$  years, in the comparison group –  $(57.2 \pm 10.2)$  years.

The localization of the primary tumor in the study group was as follows: colon – 18 (90.0%) patients, of which 10 (50.0%) had a tumor in the sigmoid colon and 3 (15.0%) – in the rectosigmoid region; rectum – 2 (10.0%) patients. With the exception of 2 patients, they underwent a combined treatment - surgical resection of the tumor-affected intestine and NPCT, and 6 of them (33.3%) also underwent resection or enucleation of hepatic metastases, 3 (16.7%) also underwent RFA of hepatic foci, and one underwent radiation therapy. Tumors of the sigmoid and rectum also prevailed in the comparison group: 5 patients were diagnosed with cancer of the lumbocolon, 11 - sigmoid colon and rectosigmoid region, 2 - rectal cancer. But unlike the study group, they did not receive combined treatment – before performing RFA, 14 of them (77.8%) underwent surgical treatment, and 3 (16.7%) underwent chemotherapy. In both groups, the absolute majority (85.0 and 61.1 %, respectively) were metastases of moderately differentiated (G2) adenocarcinoma of the colon, metachronic ones significantly prevailed (75.0 and 77.7 %, respectively). Most of the detected metastatic foci in both groups were located within segments V, VI and VII (71.4 and 57.9 %, respectively for the study group and the comparison group).

Using ultrasound SWE in patients in the study group, the rigidity of 31 CRC metastases of various localization with sizes from 4 to 52 mm, medium size  $(19.0 \pm 11.0)$  mm was assessed. The structure of lesions was dominated mainly by hypoechoic

foci (52%) with clear contours (74%). The YM of CRC metastases ranged from 9.1 to 31.6 kPa, averaging (19.46 (5.15) kPa, which was probably ( $p$  (0.0001) higher than its value for the surrounding parenchyma (average (6.12 (1.12) kPa) by 1.6 – 6.9 times (average 3.23 (0.94 times). ( 6.51 ( 1.03 ) versus ( 4.98 ( 0.27 ) kPa, respectively. According to the correlation analysis between the stiffness of the foci and their size, when using the linear regression model, a noticeable (on the Chaddock scale) feedback ( $r = - 0.38$ ) was revealed. A direct, but even less dense relationship was found between the rigidity of the unchanged surrounding parenchyma and the mu of metastatic foci ( $r = - 0.30$ ). The same feedback relationship was found between the stiffness of the focus and the depth of its location ( $r = - 0.30$ ). The use of nonlinear regression models was not accompanied by  $r$  value increasing.

As intraoperative monitoring for the RFA procedure in the main group, the determination the YM at the edge of the ablation was used (adjacent to the metastatic focus of the area of the unchanged parenchyma at a distance of 0.5 - 1.0 cm from its contour at a depth corresponding to the middle of the working area of the applicator). The criterion for achieving the target value of the stiffness of the ablation edge during RFA was the excess of the initial YM level of the adjacent metastatic focus; failure to achieve this criterion in 12 minutes of the first RFA session prompted a repeat of the procedure. The technical efficiency of the performed RFA in both groups was evaluated according to general criteria: complete/incomplete ultrasound overlap of the lesion image with a hyperechoic "cloud" during ablation; complete/incomplete overlap of the metastasis zone with an area that does not accumulate contrast agent during CT for 1-2 days after RFA; complete or incomplete overlap of the metastasis zone with an area with a low fluid content during MRI 1-2 days after RFA. With a comparison of the average number of foci ablated per intervention ( $1.44 \pm 0.78$  versus  $1.5 \pm 0.7$ ), the number of ablation sessions in the study group was 59 versus 36 in the comparison group, which led to a prolongation of the duration of both RFA ( $p = 0.033$ ) and the operation as a whole ( $p = 0.042$ ). The primary effectiveness of RFA was 94.1 versus 74.1 % ( $p = 0.026$ ), the total effectiveness (after repeated interventions) was 100.0 and 92.6 ( $p = 0.068$ ), recurrence in the ablation zone – 2.9 and 11.1 % ( $p =$

0.057) in the study and comparison groups respectively. According to the results of a single-factor analysis of variance, the location of the focus ( $p = 0.012$ ), its structure ( $p = 0.012$ ) and the distance to large vessels ( $p = 0.038$ ) had a direct negative impact on the primary effectiveness of RFA in the comparison group - in contrast to the size of the foci and their number.

The immediate results of treatment of patients of both groups did not differ from each other and were characterized by the absence of mortality and severe uncontrollable complications. According to the Dindo-Clavien classification, their severity in the study group did not go beyond IIIb, in the comparison group there was one case of pneumothorax (IVa). The initial values of the mu of the ablation edge ranged from 4.6 to 9.2, amounting to an average of ( 6.12 ( 1.12) kPa; after 1 and 3 days they were ( 37.8 ( 3.21) and ( 25.4 ( 2.71) kPa, respectively. whose MU grows due to reactive tissue edema. The recurrence rate was 2.9 and 11.1% for the study and comparison groups; A direct negative effect on the frequency of recurrence in the study group was: the size of the focus is more than 3 cm ( $p = 0.023$ ) and the distance to the large vessel is less than 1 cm (0.014), in the comparison group - only proximity to a large vessel ( $p = 0.022$ ).

The risk of tumor progression was highest during the first 12 months after RFA: new foci of metachronic metastases in the liver were detected in 20.0 and 33.3% of patients; lung metastases were diagnosed in 10.0% and 16.7% of patients in the study and comparison groups, respectively. The mean time to disease progression probably did not differ and was ( $9.1 \pm 4.7$ ) and ( $7.4 \pm 5.9$ ) months, respectively; median progression-free survival is 11.2 and 8.4 months

. When tumor progression was detected (recurrence in the ablation zone or the appearance of new metachronic foci), preference was given to repeated RFA, liver resection was not performed. The performance of repeated multiple RFAs in such cases contributed to the solution of the main task of treating cancer patients - prolonging their life. The 1- and 2-year cumulative censored survival rates and its median were: 80.0%, 32.5%, and 21 months, and 72.2%, 27.7%, and 17.9 months for the study and comparison groups, respectively.

Among the indicators of quality of life before RFA, physical performance and cognitive function showed better scores in relation to role, social and emotional functions, which was the most affected area. Most of all, patients were worried about insomnia, fatigue and pain; the least pronounced symptom was shortness of breath. In a fairly short time interval after RFA (from 3 to 7 days, on average after  $(3.2 \pm 1.6)$  days), an improvement in emotional and social functions, a decrease in signs of fatigue and insomnia was observed.

It has been experimentally proven that the MU of liver parenchyma increases significantly during RFA under conditions of its sufficient duration; depending on the distance to the electrode, these changes are of a different phase nature, which can be used to control the edge of ablation during RFA. As a target value of the MU of the ablation edge, it is experimentally substantiated that it exceeds the initial modulus of rigidity of adjacent metastasis; when performing RFA in automatic mode, failure to achieve this criterion in 12 minutes of the first session should prompt the procedure to be repeated. It has been established that with effective ablation during the first three days, there is a gradual decrease in the modulus of stiffness - in contrast to a viable parenchyma, the modulus of stiffness of which increases due to reactive edema of the tissue. The use of these criteria allows to increase the primary efficiency of ablation from 74.1 to 94.1 %, and reduce the recurrence rate from 11.1 to 2.9 %, which contributed to the prolongation of the median without relapse (11.2 versus 8.4 months) and overall survival (21 versus 17.9 months) of patients in the study group.

**Keywords:**

LIVER NEOPLASMS, HEPATIC METASTASES OF COLORECTAL CANCER, PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY ABLATION, ULTRASOUND ELASTOMETRY

## **НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Юсупов Т.А., Костишева Н.М. Радіочастотна абляція в лікуванні печінкових метастазів колоректального раку // Клінічна хірургія. – 2022. – Т. 89, № 7-8. – С.62-65. DOI: 10.26779/2522-1396.2022.7-8.62
2. Костишева Н.М., Юсупов Т.А. Використання абляційних технологій для лікування печінкових метастазів колоректального раку // Український журнал клінічної хірургії.-2023.-Т.90, №5.- С.54-62. DOI: 10.26779/2786-832X.2023.5.54
3. Костишева Н.М., Коршак О.О. Використання методів медичної візуалізації для забезпечення черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку // Український журнал клінічної хірургії.-2023.-Т.90, №6.- С.35-43. DOI: 10.26779/2786-832X.2023.6.44
4. Костишева Н.М. Моніторинг черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку із застосуванням ультразвукової еластографії // Український журнал клінічної хірургії.-2024.-Т.91, №1.- С.52-57. DOI:10.26779/2786-832X.2024.1.52
5. Костишева Н.М. Зміни показників ультразвукової еластометрії паренхіми печінки під час її радіочастотної абляції (експериментальне дослідження) // Український журнал клінічної хірургії. - 2024. - Т.91, №5. - С.60-67. DOI:10.26779/2786-832X.2024.5.60
6. Костишева Н.М., Трачук В.І. Оцінка жорсткості печінкових метастазів колоректального раку та навколишньої паренхіми за даними ультразвукової еластометрії // Український журнал клінічної хірургії. 2025. - Т.92, №1. - С. 36 – 44. DOI:10.26779/2786-832X72025.1.36
7. Костишева Н.М., Усенко О.Ю. Оцінка ефективності радіочастотної абляції метастазів колоректального раку // Український радіологічний та онкологічний журнал.- (індексується SCOPUS) - 2025. - Т.33. - № 2. - С. 200–211. DOI: 10.46879/ukroj.2.2025.200-211

## ТЕЗИ НАУКОВИХ ДОПОВІДЕЙ

1. Юсупов Т.А., Кости́лева Н.М. Радіочастотна абляція в лікуванні колоректальних метастазів у печінку. Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations: collection of scientific papers “SCENTIA” with Proceeding of the I International Scientific and Theoretical Conference (Vol.2), April, 9,2021, Amsterdam, The Netherlands: European Scientific Platform. PP. 122-123. UDC 001(08) A20 ISBN 978-1-63848-597-1 00002 DOI 10.36074/scentia-09.04.2021
2. Кости́лева Н.М. Зсувнохвильова еластографія як метод оцінки жорсткості печінкових метастазів колоректального раку. IX CISP Conference “An Integrated Approach to Science Modernization: methods, models and multidisciplinary” - International Scientific Journal Grail of Science. – 2025.- N50.- PP.800-802. DOI 10.36074/grail-of-science.21. 03.2025.110.
3. Кости́лева Н.М., Усенко О.Ю. Вивчення впливу радіочастотної абляції метастазів колоректального раку з використанням еластометрії зсувної хвилі на якість життя пацієнтів. Тези доповідей XXV з’їзду хірургів України (Київ, 18-19 вересня 2025 року) - Збірник наукових робіт.- К., «Ліга-Інформ». - С. 283-284.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	21
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	28
1.1. Використання аблятивних технологій для лікування печінкових метастазів колоректального раку .....	28
1.2. Методи медичної візуалізації у забезпеченні черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку .....	43
1.3. Показники ультразвукової еластографії у моніторингу черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку .....	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	69
2.1. Експериментальні дослідження .....	69
2.1.1. Експериментальна модель печінки .....	69
2.1.2. Створення вогнища радіочастотної абляції .....	71
2.1.3. Ультразвукове дослідження із визначенням еластичності паренхіми печінки .....	73
2.1.4. Гістологічне дослідження .....	73
2.2. Клінічні дослідження .....	74
2.2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика пацієнтів та їх розподіл .....	74
2.2.2. Методи обстеження .....	80
2.2.2.1. Ультразвукове дослідження .....	81
2.2.2.2. Ультразвукова зсувно-хвильова еластографія .....	82
2.2.2.3. Комп'ютерна томографія .....	83
2.2.2.4. Магніторезонансна томографія .....	84
2.2.2.5. Ендоскопічні дослідження .....	85
2.2.2.6. Черезшкірна біопсія .....	85

2.2.2.7. Морфологічне дослідження .....	86
2.2.2.8. Процедура радіочастотної абляції .....	87
2.2.2.9. Статистична обробка даних.....	89
РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ ПАРЕНХИМИ ПЕЧІНКИ ПІД ЧАС ЇЇ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....	91
РОЗДІЛ 4. ПЕЧІНКОВІ МЕТАСТАЗИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ ТА ОЦІНКА ЇХ ЖОРСТКОСТІ У ПОРІВНЯННІ З ОТОЧУЮЧОЮ ПАРЕНХІМОЮ .....	103
РОЗДІЛ 5. КОНТРОЛЬ ВИКОНАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕЛАСТОМЕТРІЇ ЗСУВНОЇ ХВИЛІ .....	114
ВИСНОВКИ .....	134
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ .....	138

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– аблятивні технології
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ЕЗХ	– еластографія зсувної хвилі
ЕМВ	– електромагнітне відстеження
ЕХЛ	– електрохімічний лізис
КРР	– колоректальний рак
КПКТ	– конусна променева комп'ютерна томографія
КТ	– комп'ютерна томографія
МКХ	– міжнародна класифікація хворіб
МРТ	– магніторезонансна томографія
МХА	– мікрохвильова абляція
МЮ	– модуль жорсткості Юнга
НЕ	– незворотна електропорація
НПХТ	– неоад'ювантна поліхіміотерапія
РЧА	– радіочастотна абляція
УЗД	– ультразвукова діагностика
УЕ	– ультразвукова еластографія
ЦП	– цироз печінки
ARFI	– acoustic radiation force imaging
ASA	– American Society of Anesthesiologists
CRC	– colorectal cancer
CT	– computed tomography
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	– European Organization of Research and Treatment of Cancer
HIFU	– high intensity focused ultrasound
HMI	– harmonic motion imaging
HU	– Hounsfield units
MRI	– magnetic resonance imaging
RFA	– radiofrequency ablation
SDUV	– Shearwave dispersion ultrasound vibrometry
SMURF	– space modulated ultrasound radiation force
SSI	– supersonic shear impulse
SWEI	– shear wave elastography imaging
TE	– transient elastography
US	– ultrasound
VCTE	– vibration-controlled transient elastography
VA	– vibroacoustography
YM	– Young's modulus

## ВСТУП

**Актуальність теми.** За розповсюдженістю у світі колоректальний рак (КРР) посідає третє місце у структурі злоякісних пухлин після раку молочної залози і легень, а по летальності є другим після раку легень. За даними сумісного проекту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної агенції з вивчення раку (IARC) GLOBOCAN 2020 у 2020 році у світі виникли понад 1,9 млн нових випадків КРР та понад 930 тис людей померло внаслідок нього; рівень захворюваності був найвищим у Європі, Австралії то Новій Зеландії, а летальності – у Східній Європі [65, с.1]. При цьому захворюваність і смертність від нього мають стійку тенденцію до збільшення [9, с.689]. За прогнозами до 2040 року захворюваність збільшиться до 3,2 млн нових випадків на рік (зростання на 63 %) а кількість смертей зросте до 1,6 млн випадків (зростання на 73 %) [24, с.1]. За даними Національного канцер-реєстру України у 2020 р. в Україні було виявлено 7883 та 6572 нових випадків захворюваності на рак ободової і прямої кишки відповідно [24].

На момент первинної діагностики приблизно у 20% хворих КРР виявляють віддалені метастази, третина з яких вражає печінку. Згідно з опублікованими даними, у 50% пацієнтів з вперше виявленим КРР метастази в печінку виявлятимуться протягом їхнього подальшого життя [184, с.237]. Тривалість життя хворих з синхронними метастазами КРР без лікування становить 6-12 міс з моменту встановлення діагнозу [184, с.241]. Раніше такі хворі були приреченими на паліативне лікування з обмеженими можливостями, оскільки ще десятиріччя тому хірургічне лікування забезпечувало середню тривалість життя на рівні 9 місяців, а загальну 5-річну виживаність в межах 10% ; наявність 3 і більше метастатичних вогнищ вважалася додатковим фактором ризику, істотно погіршуючи показники виживаності пацієнтів; через наявність множинного білобарного ураження печінки, залучення магістральних судин та проток або наявність серйозної супутньої патології резектабельними вважалися 10-15% випадків [143, с.227].

Впровадження сучасних режимів неоад'ювантної полі хіміотерапії (НПХТ) і таргетної терапії моноклональними антитілами дозволило підвищити резектабельність уражень до 50 % та спричинило зсув парадигми лікування в бік його більшої агресивності, не зважаючи на значну ймовірність рецидиву [105, с.1279]. Проте існує ризик втрати можливості хірургічного лікування при прогресуванні захворювання на фоні НПХТ у хворих з початково резектабельними метастазами в печінці при появі нових нерезектабельних поза печінкових вогнищ (21-26% випадків) [109, с.188]. Також слід брати до уваги можливість розвитку патологічних змін печінки внаслідок токсичної дії хіміопрепаратів, що значно знижує функціональний резерв залишкової печінкової паренхіми після резекції і, за деякими даними, підвищує рівень ранніх післяопераційних ускладнень [90, с.99].

Незважаючи на те, що основним методом лікування метастатичного ураження печінки КРР є хірургічний, останнім часом все більшу увагу хірургів та онкологів пригортають методи локального впливу на вогнищеві ураження переважно паренхіматозних органів – аблятивні технології (АТ) [26,59,61,71,212,218]. АТ – методики малоінвазивної хірургії, спрямовані на мінімізацію обсягу втручання та його травматичності для локальної деструкції об'ємних пухлинних утворень. Їх метою є локальна девіталізація тканини, тобто спрямоване її руйнування, яке досягається шляхом термічного або хімічного впливу [71].

Основними стимулюючими факторами стрімкого розвитку АТ явилися не тільки розповсюдженість патології та зростання захворюваності, але й висока питома вага випадків із відсутністю можливості здійснення радикального лікування внаслідок нерезектабельності уражень, неоперабельності пацієнта або його відмови від проведення традиційного втручання [212]. Причому роль останнього фактору прогресивно зростає в умовах правового суспільства, що має на увазі активну участь пацієнта у виборі методу лікування на підставі інформованої згоди з урахуванням наслідків лікування, можливих побічних ефектів та ускладнень, а не радикальність АТ в значній мірі компенсується їх

малою травматичністю та гарною переносимістю. Додатковий стимулюючий вплив на розвиток АТ спричинюють їх добра відтворюваність, нетривалий (у порівнянні з хірургічними методиками) період навчання персоналу, порівняно невисока вартість обладнання, витратних матеріалів та усього технологічного процесу [4]. Внаслідок цього останні три десятиріччя ознаменувалися проривом в галузі деструкції печінкових метастазів КРР з використанням міні інвазійних через шкірних методів переважно термічного впливу під контролем візуалізуючих методів дослідження, найбільшого поширення набула радіочастотна абляція (РЧА) під контролем сонографії. Однак використання суто візуалізуючих режимів роботи ультразвукового (УЗ) сканера не здатне забезпечити адекватний контроль за ходом девіталізації тканини та оцінку ефективності абляції, що стимулює пошук інших критеріїв оцінки життєздатності паренхіми печінки під час РЧА.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційна робота виконана в рамках продовження науково-дослідних робіт відділу променевої та функціональної діагностики ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О.Шалімова» НАМН України за темами «Розробити та впровадити методи черезшкірної абляції метастатичних уражень печінки у хворих на коло-ректальний рак» (номер державної реєстрації 0111U009339, термін виконання 2012-2014 рр.) та «Розробити та впровадити малоінвазивний метод лікування первинних та метастатичних уражень печінки з використанням ехоконтрольованої радіочастотної абляції та віртуальної навігації» (номер державної реєстрації 0114U007142, термін виконання 2015-2017 рр.).

**Мета роботи.** Покращити результати РЧА печінкових метастазів колоректального раку шляхом розробки і впровадження нових методів контролю за ходом втручання та оцінки його ефективності.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити вплив радіочастотної абляції на в'язко-пружні властивості паренхіми печінки залежно від відстані до електроду, глибини розташування його робочої зони та експозиції в експерименті.

2. Вивчити в експерименті зміни еластичності, які відбуваються під час РЧА, з урахуванням ступеню патоморфозу та визначити значення показників в зоні незворотного пошкодження паренхіми.
3. Визначити особливості відображення та кількісні показники еластометрії метастатичних уражень печінки та інтактної паренхіми у хворих на колоректальний рак залежно від розміру та глибини розташування, при до операційному обстеженні та під час РЧА.
4. Розробити та впровадити метод контролю за проведенням радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку заснований на визначенні еластичних властивостей паренхіми краю абляції.
5. Провести порівняльний аналіз результатів застосування ультразвукової еластометрії та інших візуалізуючих методик в оцінці ефективності радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше в експерименті вивчено зміни еластичних властивостей незміненої паренхіми печінки та печінкових метастазів колоректального раку під впливом радіочастотної абляції залежно від відстані до електроду та експозиції. Вперше кількісно визначені зміни ультразвукової еластичності тканин під впливом РЧА з урахуванням ступеню патоморфозу та визначенням відповідних значень в зоні незворотного пошкодження паренхіми; вперше встановлено що за умов достатньої тривалості абляції зміни еластичності залежно від відстані до електроду мають різний фазовий характер.

Доведено, що жорсткість печінкових метастазів КРР значно перевищує таку для незміненої паренхіми; між нею та розміром вогнищ виявлено зворотній кореляційний зв'язок.

Розроблений новий спосіб оцінки ефективності РЧА метастатичного раку печінки, який полягає у визначенні модулю жорсткості краю абляції наприкінці процедури та через 1 та 3 доби по її завершенні, та проведений порівняльний аналіз ефективності різних методів контролю за ходом РЧА та оцінки її ефективності.

### **Практичне значення результатів роботи.**

Застосування запропонованого способу контролю, що полягає у визначенні модулю жорсткості краю абляції методом ультразвукової еластометрії дозволяє значно підвищити первинну ефективність РЧА, зменшити частоту рецидивування, подовжити медіану без рецидивної та загальної тривалості життя пацієнтів.

Врахування факторів, що мають безпосередній негативний вплив на рецидивування пухлині дозволяє обирати оптимальну трасу при плануванні втручання.

Застосування запропонованої методики дозволяє неінвазивно отримувати дані про стан некротичних процесів в метастазі та по краю абляції а також про ступень вираженості пери фокального гепатиту з отриманням результатів у кількісному вираженні.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел, анкетування пацієнтів. Автором самостійно виконано експериментальну частину роботи. Здобувач брала особисту участь у здійсненні РЧА пацієнтам з печінковими метастазами КРР, самостійно провела аналіз медичних карток та екстракцію даних. Статистичний аналіз отриманих даних автор здійснила самостійно. Автором написано всі розділи роботи та здійснено підготовку наукових матеріалів до публікації. Разом з науковим керівником визначено мету та завдання дослідження, проведено аналіз результатів та сформульовано висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені та обговорені на I міжнародній науково-теоретичній конференції “Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations” (Amsterdam, April, 9, 2021) та IX конференції CISP Conference “An Integrated Approach to Science Modernization: methods, models and multidisciplinary” (Вінниця, 21 березня 2025р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць: 7 статей опубліковано в наукових фахових виданнях України.

3 тез опубліковано в матеріалах міжнародних науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація написана українською мовою на 163 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Дисертація містить 26 малюнків та 14 таблиць.

Список використаних джерел містить 243 посилання: 6 - кирилицею та 237 – латиницею.

## 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Використання аблятивних технологій для лікування печінкових метастазів колоректального раку

Основною відмінністю АТ від традиційних хірургічних методів є те, що патологічне вогнище після руйнування не вилучається, а залишається в організмі. У зв'язку з чим термін «абляція» в його класичному медичному значенні (від пізно латинського *ablatio* – видалення), що застосовувався спочатку для визначення процесу лікування як вилучення хвороби, а згодом для опису хірургічного вилучення частини тіла, навряд чи можна вважати вдалим. В сучасне значення він трансформувалася з фізичного терміну, який означає процес виносу речовини з поверхні твердого тіла під впливом опромінення або обтікаючого потоку гарячого газу. Слід окремо зазначити, що, незважаючи на зовнішню схожість, до АТ не відносяться методи лікування, що використовують променеве ураження зони впливу – дистанційна променева терапія, брахітерапія, 3D-конформне опромінення, кіберніж та ін. Розвиток АТ здійснюється в двох напрямках – пошук нових енергій для руйнування тканин та вдосконалення методів візуалізації їх впливу та контролю ефективності.

На цей час загальноприйнятим є розподіл АТ на хімічні і термічні з подальшим уточненням способу генерації руйнівного впливу [4,71,212,218], проте він не охоплює всієї сукупності АТ, оскільки деякі з них (наприклад, електрохімічний лізис та незворотна електропорація) не можуть бути віднесені ані к першим, ані к останнім.

В якості агентів для *хімічної абляції* розповсюдження отримали етиловий спирт та оцтова кислота. Механізмами руйнівного впливу етанолу на біологічні тканини є дегідратація цитоплазми й денатурація білкових структур із розвитком коагуляційного некрозу а також виникнення ішемічного некрозу через тромб емболічні наслідки пошкодження ендотелію під час дифузії алкоголю [181]. Через шкірне місцеве введення етилового спирту під ультразвуковим (УЗ) контролем для лікування гепатоцелюлярних карцином (ГЦК) невеликих розмірів

вперше було описано N. Sugiura та співавт. у 1983 році [196]. Через простоту та дешевизну хімічна абляція первинних та метастатичних уражень печінки отримала широке розповсюдження, проте її ефективність виявилася залежною від багатьох факторів – типу пухлини та її локалізації, кількості вогнищ та їх розмірів, наявності та ступеня печінкової недостатності. Найкращі результати досягаються при алкоголізації ГЦК діаметром до 3 см в пацієнтів з ЦП – повна деструкція таких вогнищ спостерігається у понад 80 % випадків [44], що пояснюється більш-менш рівномірним розподілом та високою концентрацією етанолу в пухлині внаслідок її однорідності і порівняно незначної щільності та ускладненою дифузією етанолу до зміненої цирозом оточуючої паренхіми печінки [4]. Основними недоліками методу є порівняно повільний розвиток некрозу, виражений больовий синдром, обмежений обсяг спирту для введення (не більше 30 мл) та необхідність багаторазових ін'єкцій [23]. Ускладнення при цьому виникають як внаслідок самої пункції новоутворення, так і через локальний та загальний вплив етанолу; в останньому випадку вони мають транзиторний характер. Частота ускладнень коливається у межах 10-15% [46], серед найбільш поширених – больовий синдром, лихоманка, зсув клінічних та біохімічних показників крові (лейкоцитоз із зсувом формули ліворуч, гіпоглікемія, гіперферментемія), кровотечі в черевну порожнину, субкапсулярні гематоми, алкогольна інтоксикація; пов'язана із ними летальність не перевищує 0,1% [185]. При інших злоякісних ураженнях печінки алкогольна абляція вогнищ виявилася менш ефективною: досягненню рівномірної та достатньої для ініціювання некрозу концентрації етанолу в аденокарциномах перешкоджають більша твердість пухлини та, як правило, її більші розміри, а в метастатичних ураженнях – їх неоднорідність з наявністю ділянок фіброзної тканини та некротичних розм'якшень [63]; на результат склеротерапії етанолом впливають також метахронність і синхронність метастазування та стадії супутнього ЦП [23]. Оскільки розчини оцтової кислоти у фіброзній тканині демонструють більшу дифузійну здатність при тому ж механізмі ушкоджуючої дії, вона має певні переваги над етанолом [153,208]. Проте, незважаючи на достатньо високу

ефективність хімічної абляції метастатичних вузлів як КРР, так і нейроендокринного раку, продемонстровану в цілому ряді досліджень [62,63], на теперішній час безсуперечним показом до її застосування в гепатології вважається лише ГЦК I-II стадії на тлі ЦП. При іншій локалізації пухлинного процесу вона частіше застосовується для деструкції поверхнево розташованих утворень невеликих розмірів (наприклад, пухлин щитоподібної залози), доброякісних утворень (бронхогенних кіст, ендометріом, кіст молочних залоз та ін.) або в якості методу ад'ювантної терапії при ускладненнях у застосуванні термоабляції [4,23,83,144].

Руйнація біологічних тканин під впливом постійного електричного струму отримало назву *електрохімічного лізису* (ЕХЛ). В результаті електролізу води та слабого електроліту біля аноду формується зона коагуляційного некрозу за рахунок дії протонів, хлору та кисню, а навколо катоду – колікваційного некрозу, обумовленого іонами  $\text{OH}^-$ . Однак ушкоджуюча дія при цьому не обмежується впливом вищезгаданих продуктів електрохімічних реакцій, складаючись ще й з ефектів гальванічного струму, фарадичного струму, струму зміщення а також безпосередніх та віддалених ефектів взаємодії електричних та магнітних полів з електрохімічною системою тіла. Через це зона остаточного пошкодження тканини при ЕХЛ помітно перевищує ділянку первинного некрозу. Віддалені ефекти електромагнітного поля на пухлинну тканину пов'язані із блоком мікроциркуляції: в полі катода він обумовлений електроосмотичним перенесенням рідини з подальшим зростанням тургорного тиску і звуженням судин, а поблизу аноду – капілярним мікро тромбозом внаслідок активації перенесення електронів через білки ендотелію та руйнації клітин крові. Крім того, ЕХЛ при достатній напрузі струму приводить до розділення заряджених елементів сполучної тканини і створює сприятливі умови для локальної ХТ за рахунок відкриття іонних каналів клітинних мембран для хіміотерапевтичних препаратів, а також індукує активацію імунної системи накопиченням негативно заряджених лейкоцитів в полі аноду [25, с.5-6].

В наш час ЕХЛ застосовується переважно для лікування первинних та метастатичних уражень печінки, проте наявний досвід його використання в лікуванні злоякісних уражень молочної, щитоподібної та передміхурової залоз, нирок, стравоходу, легень, лімфатичних вузлів, шкіри, сарком м'яких тканин тощо [148]. Основним проти показом до застосування методу є генералізація пухлинного процесу. До безперечних переваг методу належать:

- відсутність обмежень розмірами вогнищ, їх кількістю, наявністю поруч розташованих судин (обсяг абляції залежить від кількості застосованих електродів, а визначальним критерієм є кількість поданої електрики;
- можливість зміни полярності електродів та послідовного формування коагуляційних та колікваційних уражень в одній ділянці тканини;
- відсутність істотного підвищення температури в зоні впливу, що дозволяє здійснювати процедуру під місцевим знеболенням;
- невисока вартість обладнання, витратних елементів та втручання в цілому [25, с.8].

Проте, його недоліки у вигляді нездатності забезпечити повну ремісію при певних видах пухлин, відсутності проспективних клінічних досліджень з достатньою доказовою базою, відсутності рекомендацій по оптимальному розташуванню електродів та стандартизованих методик обмежують застосування ЕХЛ у широкій клінічній практиці [25, с.8; 32,с.131]., де зараз серед АТ безумовно панують методи термічного впливу.

Методи *термічної абляції* полягають у спробі руйнування пухлинної тканини збільшенням або зниженням температури, достатнім для ініціації незворотного пошкодження клітин. У найбільш широкому сенсі ці методи можна поділити на кріоабляцію та гіпертермічну абляцію. В останньому випадку джерелом тепла можуть бути ультразвукова або електромагнітна енергія (радіочастотні, мікрохвильові або лазерні хвилі); описані й інші способи термічного впливу на тканини [43], проте вони не знайшли широкого застосування. Повна та адекватна деструкція пухлини при термічній абляції вимагає, щоб весь об'єм пухлини, включаючи крайові ділянки, зазнав впливу

цитотоксичної температури. При цьому можливість охолодити або зігріти великі обсяги тканини в різному оточенні залежить від кількох факторів: "... ступінь коагуляційного некрозу, викликаного в даній ділянці тканини, дорівнює кількості доставленої енергії, модифікованій локальними тканинними взаємодіями мінус термовтрати до початку ушкодження клітин" [68, с.323]. Тому при великих обсягах пухлинного вогнища гетерогенність розподілу температури в ньому і, отже, різний ступінь ушкодження клітин є скоріше правилом, ніж винятком. У зв'язку з цим, вдосконалення методів термічної абляції відбувається у напрямку збільшення кількості енергії, що доставляється в тканину, зміни тканинних характеристик і клітинних взаємодій та обмеження тканинного кровотоку як основної причини втрати тепла [4, с.360-361].

Основним недоліком перших систем для *кріоабляції* була громіздкість обладнання, що вимагала відкритих хірургічних втручань; при цьому основний наголос робився на лікування вогнищевих уражень печінки та підшлункової залози. Технічний прогрес останніх років сприяв зменшенню розмірів кріозондів та вдосконаленню технології охолодження, що визначило можливість лапароскопічного та через шкірного виконання втручань. Метод загалом характеризується високою ефективністю, прийнятними значеннями частоти ускладнень та локальної пухлинної прогресії у лікуванні пухлинних уражень печінки, нирок, молочної залози, кісткової системи [4, с.354]. Ці величини залежать від типу пухлини, її локалізації та розмірів. Наприклад, для 299 первинних та метастатичних уражень печінки розмірами від 0,3 до 7,8 см D. Glazer et al.(2017) повідомляють про середню ефективність на рівні 89,5%, а при пухлинах діаметром менше 4 см – 93,4%, локальної пухлинної прогресії через 2.5 роки спостереження на рівні 23,3%, частоту суттєвих ускладнень – 10,9% [64, с.1384].

Однак слід зазначити, що розмір зони некрозу при кріовпливі прямо корелює з діаметром кріозонду, що є джерелом холоду, тому датчик меншого діаметра викликає некроз меншого об'єму тканини. Наприклад, при використанні техніки одного і того ж виробника – компанії Endocare (США), застосування

кріозонду діаметром 13G (2,4 мм), викликає некроз ділянки печінки та легені діаметром близько 2,5 см, а датчика діаметром 15G (1,7 мм) - зменшення діаметра зони некрозу в тих же тканинах до 1,5-1,7 см [157, с.1030]. З цієї причини при великих обсягах ураження багато авторів вважають за краще одночасне використання відразу декількох кріозондів, хоча це може супроводжуватися появою ущелин з неушкодженою тканиною на поверхні зони промерзання, не завжди помітних при візуалізації у різних площинах. Перевагами кріоабляції у порівнянні гіпертермічними методами впливу є менша болючість втручання та кращий контроль за краями абляції (принаймні для КТ та МРТ, оскільки УЗ не забезпечує адекватної візуалізації глибокої частини крижаної кулі через акустичну тінь); в той же час недоліком методу є більша тривалість процедури, оскільки вона потребує декілька циклів заморозки та відтавання [112, с.555-556].

У сучасних системах використовуються два принципи кріоабляції. Перший ґрунтується на ефекті Джоуля-Томсона, який описує зміну температури газу при його розширенні або компресії. При цьому різні гази поведуться по-різному: наприклад, аргон при розширенні охолоджується, а гелій нагрівається. У серійному устаткуванні для заморожування використовується аргон, а для розморожування – гелій, розрідження яких здійснюється в порожнині на кінці кріозонду, корпус якого є джерелом холоду при заморожуванні та тепла – при відтаванні. Розширення аргону супроводжується втратою до 9 кДж теплової енергії та дозволяє знизити температуру на поверхні датчика до мінус 140°C. Діапазон незворотного пошкодження різних тканин становить від мінус 20 до мінус 40°C, методи візуалізації демонструють зону промерзання з негативною температурою, про що завжди слід пам'ятати, перевищуючи діаметр зони абляції над розмірами пухлини на кілька міліметрів [95].

У системах для кріоабляції другого типу використовується циркуляція рідкого азоту при температурах, близьких до точки його кипіння (-195°C), що забезпечують хорошу плинність холодоагенту навіть у трубках малого діаметра. Явною перевагою систем такого типу є менші габарити за рахунок відсутності

емностей для аргону та гелію. Однак застосування через шкірних датчиків такого типу поки що робить перші кроки з експериментальних операційних у клінічну практику [27,91].

**Гіпертермічна абляція.** Механізми клітинного гомеостазу здатні функціонувати при нетривалих підвищенні температури клітин навіть до 45°C. Вважається, що незворотні пошкодження клітин виникають при підвищенні температури до 46°C експозицією понад 1 годину або швидше при вищій температурі [206]. Безпосередньо ці ушкодження полягають у коагуляції білків цитозолу, мітохондріальних ензимів та білково-нуклеїнових комплексів [66, с.2455]. Ці пошкодження детермінують загибель клітин протягом декількох наступних днів. Зазвичай для опису уражень при застосуванні методів термічної абляції використовується термін *коагуляційний некроз*, хоча ці зміни не повністю відповідають таким гістологічним критеріям: незважаючи на те, що при нагріванні цитозольні та мітохондріальні ферменти практично відразу втрачають активність, класичні прояви некрозу виявляються в осередках впливу лише через добу [186, с.65] або навіть через кілька днів [66, с.2459], у зв'язку з чим використання біопсії зі стандартною гістопатологічною інтерпретацією як метод контролю якості абляції в ранньому періоді є невиправданим.

Після опублікування роботи S.N.Goldberg та співавт. (1996) [67] достатнім для проведення термічної абляції вважається вплив температури 50°C впродовж не менше 5 хвилин; однак їм не можна керуватися у всіх випадках - значення температури незворотного впливу залежить в першу чергу від типу тканини і може варіювати в діапазоні від 30 до 77 °C для нормальної тканини та від 41 до 64°C - для пухлинних клітин [140]. Експериментальними визнано наявність залежності швидкості теплового ушкодження тканин від температури, для опису якої запропоновано одиницю еквівалента дози  $SEM_{43}$  або сукупний еквівалент хвилин при 43°C [139, с.551], проте широкого визнання він не отримав і в клінічній практиці не використовується.

Найбільш поширеним та добре вивченим гіпертермічним методом є РЧА. Принцип її дії полягає у створенні електричного ланцюга, що складається з генератора електромагнітних коливань, кабелів, активного та дисперсійного електродів та біологічної тканини як ділянки опору. Змінний струм високої частоти (в діапазоні 375 - 500 кГц) за рахунок фрикційних зміщень у тканині на іонному рівні викликає нагрівання тканини (ефект Джоуля). Максимальний нагрів тканини відбувається у області найбільшої щільності струму – тобто в ділянках, що безпосередньо контактують з активним електродом, після чого теплова енергія шляхом дифузії поширюється далі в тканини, а глибина її проникнення залежить від теплопровідності тканини та тепловідведення, що, наприклад у печінці, здійснюється по великих судинах [31].

«Ахіллесовою п'ятою» РЧА є критичне збільшення опору тканин і розрив ланцюга за рахунок випарювання, висушування та обвуглювання тканин при нагріванні понад 100°C. У зв'язку з цим робочою температурою, що примусово використовується для проведення абляції, є діапазон від 60 до 100°C, що, з одного боку, обмежує розміри зони абляції, а з іншого – робить її вкрай чутливою до ефекту тепловідведення. В даний час компаніями-виробниками обладнання для РЧА використовуються різні способи зниження залежності методики від згаданих вище обмежень, а саме: застосування пульсуючої енергії на вході; використання біполярної РЧА (два активні електроди на одному аплікаторі або на двох аплікаторах) замість монополярної (активний електрод та дисперсійний електрод або заземлююча пластина); використання електродів із внутрішнім охолодженням; використання кластерних електродів (паралельне розташування кількох електродів); збільшення поверхні контакту з тканиною за рахунок електродів, що висувуються у вигляді парасольок, або регулювання довжини робочої зони ковзною ізоляційною оболонкою; безперервна подача у тканини фізіологічного розчину (перфузія електродів); постійний контроль імпедансу та температури в зоні абляції [26,с.6; 112,с.546-551; 202,с.509; ]. Проте, обмеженнями РЧА, як і раніше, залишаються:

- невелика зона некрозу від 3 до 6 см, що дозволяє вплив на пухлини розміром до 3 см;
- висока залежність від ефекту тепловідведення (неможливість абляції ділянок, що належать до судин діаметром понад 3 мм);
- складність лікування пухлин, розташованих у тканинах з високим імпедансом та низькою теплопровідністю (наприклад, легень та кісток);
- необхідність використання дисперсійного електрода та пов'язані з ним опіки;
- погано передбачувана зона абляції;
- більша тривалість процедури;
- утруднена візуалізація під контролем УЗД у зв'язку з пароутворенням [130, с.9].

Тим не менш, РЧА залишається стандартом, з яким прийнято порівнювати ефективність інших видів через шкірного енергетичного впливу. Крім того, механізми впливу РЧА на тканини мають ряд особливостей, що сприяють стимуляції протипухлинного системного імунітету.

При проведенні РЧА (як і у всіх інших гіпертермічних методах абляції) у тканинах формуються три зони впливу: центральна зона коагуляційного некрозу, периферична зона сублетальної гіпертермії, в якій клітини можуть відновлюватися, так і піддаватися апоптозу і зона неушкоджених клітин [31]. Загибель пухлинних клітин виникає внаслідок як *прямого*, і *непрямого* їх ушкодження. Основними компонентами першого є: денатурація протеїнів клітинних та мітохондріальних мембран з порушенням їхньої транспортної функції, порушення реплікації ДНК та синтезу РНК, вивільнення лізосомальних ензимів, пошкодження комплексу Гольджі. *Прямий ушкоджуючий ефект* визначається температурою впливу, його тривалістю та термочутливістю тканини (загалом вважається, що пухлинна тканина є більш термочутливою порівняно зі здоровою). При температурах дії 40-45 °С пошкодження мембран виникає через 30-60 хвилин безперервного прогріву, при підвищенні температури до 45-60 °С час індукції клітинної загибелі експоненційно скорочується. При температурах понад 60°С денатурація клітинних білків відбувається досить швидко, проте не повністю: клітини, що гинуть, містять

значну кількість частково збережених протеїнових структур, у тому числі і пухлинні антигени. *Непряме пошкодження* клітин та тканин є відстроченим і визначається індукцією апоптозу, порушеннями мікроциркуляції та імунною відповіддю. Численними експериментальними дослідженнями продемонстровано, що в транзиторній зоні після РЧА виникає виражена запальна реакція з інфільтрацією нейтрофілами, макрофагами, дендритними клітинами, В та Т-лімфоцитами. При цьому в ряді випадків така ж реакція виникає у віддалених метастазах, які не були схильні до абляції, що свідчить про розвиток загальної імунної відповіді з експресією протеїну В1, прозапальних цитокінів, хемокінів, інтерлейкінів та фактору некрозу пухлин. В даний час прийнято вважати, що основна роль у стимулюванні протипухлинного імунітету після РЧА належить білку теплового шоку HSP70 [138, с.2-3]. Тому всупереч наведеним вище обмеженням, саме РЧА у поєднанні з імунотерапією розглядається нині як один із найперспективніших способів лікування раку [4, с. 363-364; 138, с.8].

**Мікрохвильова абляція (МХА)** як метод була запропонована практично водночас із РЧА, проте її впровадження в клінічну практику зайняло значно більше часу внаслідок необхідності створення аплікаторів досить великої потужності при їх малому діаметрі. На відміну від РЧА, при МХА аплікатор виконує роль антени, що випромінює електромагнітні хвилі в діапазоні 915 МГц-2,45 ГГц. Випромінювана енергія викликає обертання диполів води, що знаходяться в тканині, кінетична енергія яких під дією сили тертя переходить в теплову (ефект обертання диполів або ефект діелектричного гістерезису). Мікрохвилі здатні проникати в будь-які тканини організму, у тому числі зневоднені та обвуглені структури і тому МХА не залежить від ефекту випарювання та теплопровідності тканин, внаслідок чого застосування методики можливе на об'єктах великого розміру (до 8 см), не залежить від тепловідведення (можлива повна деструкція пухлин прилеглих до судин діаметром до 10 мм), може здійснюватися за порівняно короткий час і з досягненням температур, що перевищують 150°C [31]. Крім того, впливу можуть бути піддані пухлини, що розташовуються як в органах з низьким імпедансом - печінки, так і з високим

імпедансом (кістки, легені); вважається також, що внаслідок чутливості до ефекту тепловідведення РЧА притаманна більша частота місцевих рецидивів [26, с.35]. Ще однією перевагою є можливість одночасного використання кількох антен, що дозволяє абляцію пухлини великого розміру, неправильної форми або кількох пухлин одночасно [4, с.357-358].

Недоліки МХА типові для всіх гіпертермічних методик – необхідність охолодження аплікаторів та антен визначає досить великі їх діаметри, ризикованим є здійснення процедур поблизу термочутливих органів (ниркова миска, ободова кишка і т.д.), погана ультразвукова візуалізація в ході процедури за рахунок внутрішньо тканинного пароутворення [31].

Механізм прямого ушкоджуючого ефекту МХА, на відміну від РЧА, полягає у повній та швидкій денатурації білка за рахунок більш високої температури, продукти якої не можуть бути розпізнані імунною системою – тому МХА не стимулює місцевого запалення та не впливає на розвиток протипухлинного імунітету. Експресія протеїну HSP70 та інтерлейкінів IL-1 IL-6 є мінімальною [225]. Тем не менш, на наш час РЧА та МХА є двома найбільш розповсюдженими методами лікування метастазів КРР [235].

Незважаючи на те, що перше клінічне застосування *інтерстиціальної лазерної абляції* відбулося ще в 1983 році, даний метод не набув широкого поширення у зв'язку з невеликою глибиною впливу внаслідок вираженої абсорбції лазерної енергії в тканинах (максимальна глибина абляції становить 1-1.5 см), а також через неможливість його використання у зневоднених чи обвуглених структурах. Тим не менш, перевагами методики є малий діаметр світловоду, невисока вартість обладнання і прецизійність, що дозволяє руйнувати пухлини невеликих розмірів, розташовані по небезпечному сусідству з термочутливими органами або судинами [4,с.358]. Для абляцій метастазів КРР використовуються переважно діодні лазери із довжиною хвилі 800-980 нм або неодимовий лазер із довжиною хвилі 1064 нм [26, с.14]. Практичне застосування методики нині здійснюється лише у кількох європейських центрах [41].

**Ультразвукова абляція** базується на використанні енергії ультразвукових коливань високої інтенсивності (HIFU). Сфокусовані у невеличкому об'ємі (3 x 15 мм) поздовжні ультразвукові хвилі частотою 0,8 – 3,5 МГц викликають швидке нагрівання прилеглих тканин до 60-90°C з розвитком коагуляційного некрозу у всьому обсязі тканин, що зазнали впливу. Принципи електронного відхилення ультразвукового пучка дозволяють формувати конусоподібні зони абляції досить великого об'єму, а головка датчика здатна забезпечувати і отримання УЗ зображень. При цьому глибина впливу залежить не тільки від інтенсивності випромінювача, а й обернено пропорційна частоті перетворювача [26, с.11]. Другою складовою руйнуючого впливу є *кавітація* – утворення мікро пухирців із газу, що міститься у тканинах під час розповсюдження УЗ хвилі [107]. Переваги методики полягають у дуже короткому терміні результативної дії (в експерименті зона некрозу печінки величиною 2 см розвивається після 20 секундної дії [6], при цьому швидке прогрівання знижує дифузію та конвекцію тепла, що сприяє формуванню чіткої зони некрозу. За результатами ряду досліджень застосування HIFU супроводжується гострою запальною відповіддю по краях зони некрозу зі швидкою інфільтрацією макрофагами, В лімфоцитами та антиген-презентуючими клітинами включно із дендритними клітинами, що сприяє посиленню як системної імунної відповіді, так і місцевого протипухлинного імунітету [37; 226]. Оскільки інтенсивність УЗ коливань зменшується пропорційно відстані від трансдюсера, одним із завдань є його максимальне наближення до зони абляції, у зв'язку з чим застосовуються екстракорпоральні, трансректальні та інтерстиціальні датчики [98]. Головним обмеженням HIFU є значне відбиття хвиль від меж розподілу середовищ із різним акустичним імпедансом (типу “газ – паренхіма” або “паренхіма – кістка”) що може суттєво ускладнювати наприклад через шкірне лікування печінкових метастазів КРР через міжреберні проміжки [201].

Як згадувалося вище, ряд методів може бути віднесено ні до хімічної ні до термічної абляції. Одним із них є *фотодинамічна абляція*. В основі методу лежить вплив на клітини пухлини фотосенсибілізатора та квантів світла, в

результаті якого в молекулах ліпідів та білків клітинних мембран утворюється синглетний кисень, наслідком якого є поява великої кількості вільних радикалів. Другим механізмом ушкодження є ішемія внаслідок руйнування епітелію судин, агрегації тромбоцитів та тромбозом мікроциркуляторного русла. При цьому джерелом квантів світла є лазер з довжиною хвилі 630 нм, проте механізмом впливу на тканину даний метод не може бути віднесений до лазерної абляції. Ключовими характеристиками сили впливу є кількість фотосенсибілізатора, інтервал часу між введенням сенсибілізатора та початком випромінювання, інтенсивність випромінювання, довжина хвилі та світлова доза. Безперечними перевагами методу є менша болючість у порівнянні з інтерстиціальною лазерною абляцією. Крім того, наявність у загиблих клітинах великої кількості білкових структур, у тому числі пухлинних антигенів, може свідчити на наявність у даного методу впливу на клітинний і гуморальний імунітет. Основним недоліком є мінімальний розмір зони некрозу [217].

**Незворотна електропорація** (НЕ) також не може бути віднесена ні до хімічних, ні до термічних методів абляції. Термін електропорація свого часу запропонований для опису тимчасових або оборотних змін проникності клітинних мембран під дією електричного струму. Одним із перших застосувань оборотної електропорації було перенесення генів у клітину миші E. Neumann та співавторами у 1981 році. У 1991 році її було запропоновано використовувати для покращення доставки хіміотерапевтичних препаратів до клітин пухлини, що поклало початок такому медичному напрямку як електрохіміотерапія. Тоді ж було виявлено побічний ефект методики – незворотні зміни проникності у певному діапазоні частоти імпульсів та їх інтенсивності. На основі цього принципу була створена і в 2007 році випущена на ринок серійна система, що отримала назву Наноніж, яка підкреслює суть впливу - утворення в клітинній мембрані пор нанорозміру під впливом електричного імпульсного струму з тривалістю імпульсів наносекунди [170]. Дефекти мембрани, які у електричному полі напруженістю до 3 кВ/см, не можуть бути усунуті клітиною самостійно, призводять до порушення гомеостазу та її загибелі шляхом апоптозу [114].

Оскільки виконання НЕ не супроводжується підвищенням температури, вона практично не пошкоджує сполучнотканинні структури і може застосовуватися в лікуванні пухлин, що належать до вкрай термочутливих органів – кишок, жовчних проток, органів середостіння. Незалежність від тепловідведення дозволяє використовувати її в абляції пухлин, розташованих у безпосередній близькості від великих судин, навіть магістральних. Після НЕ немає зони транзиторного пошкодження тканин, що дозволяє безпосередньо після абляції визначати розмір зони некрозу [177]. Потенційними недоліками методики на сьогоднішній день є тривалість та невеликий розмір зони некрозу, що змушує застосовувати відразу кілька електродів та технічні складності паралельного розміщення в тканині більш ніж трьох електродів – у зв'язку з чим максимальна зона некрозу в даний час не перевищує 4 см. Крім того, вплив електричним струмом викликає потужні скорочення м'язів, що потребує повної міорелаксації пацієнта та ендотрахеального наркозу, а для зниження розвитку ризику аритмій – ще й синхронізації впливів із серцевим ритмом – імпульси наносяться лише у фазу абсолютної серцевої рефрактерності, що визначає високу вартість як обладнання, так і самої процедури [104].

Таким чином, останні три десятиріччя ознаменувалися проривом в галузі деструкції печінкових метастазів КРР з використанням міні інвазійних через шкірних методів переважно термічного впливу під контролем візуалізуючих методів дослідження. В даний час для більшості печінкових метастатичних уражень практично будь-яких розміру та локалізації вже можна розглядати в якості оптимальної одну з аблятивних технологій – саме технологій, а не методів, оскільки технологія включає:

- вибір джерела руйнівної енергії,
- способу її доставки до патологічного вогнища (включаючи оптимальний типорозмір зонду, антени або електроду та їх кількість),
- збільшення енерговиділення (шляхом охолодження електроду, використання імпульсного режиму його роботи [72]),

- заходи по збільшенню теплопровідності тканин (попередня інфузія фізрозчину [125]) та зниженню толерантності клітин пухлини до термічного впливу (попередня оклюзія судин або пригнічення ангиогенезу ендостатином [183]),
- заходи по забезпеченню найбільш безпечної траси для проведення зонду (укладки пацієнта, штучні пневмоперитонеум, гідроперитонеум та гідроторакс [80]),
- зменшення втрат тепла під час процедури за рахунок дій по тимчасовому обмеженню перфузії печінки (від прийому Прінгла під час інтраопераційної абляції до ангиографічних балонної оклюзії, емболізації саморуйнуючимися емболами або навіть абляції живлючої артерії перед через шкірними утручаннями [147;122]),
- вибір інформативного візуалізуючого методу контролю за ходом процедури,
- вибір надійного способу оцінки ефективності абляції.

Проте, подальші дослідження у цьому напрямі продовжуються зі збільшеною інтенсивністю і ми не можемо впевнено передбачити, яка саме технологія у майбутньому виявиться домінуючою для лікування печінкових метастазів КРР. Основною вимогою до конкуруючих технологій є здатність досягати девіталізації бажаного об'єму тканини відтворюваним та передбачуваним чином. Однак інші фактори, у тому числі простота клінічного використання та вартість, відіграватимуть роль у визначенні того, якій з цих технологій приділятиметься найбільша увага.

**Кінцева мета лікування пухлин полягає у повному знищенні всіх злоякісних клітин, але було б занадто оптимістичним вважати, що всі пухлини можна знищити лише за допомогою одного методу. Враховуючи високу ймовірність неповного лікування методами, що ґрунтуються суто на локальному руйнуванні тканин, не можна переоцінити необхідність поєднання термічної абляції з іншими методами лікування, такими як**

**хіміотерапія або хіміоемболізація. В наш час лікування печінкових метастазів КРР потребує міждисциплінарного підходу, що включає хірургічне втручання, застосування методів локального енергетичного впливу, променевої та хіміотерапії, тому ключовим напрямом сучасних досліджень у галузі абляції є комбіноване використання АТ з ад'ювантною променевою та хіміотерапією.**

## **1.2. Методи медичної візуалізації у забезпеченні черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку**

Із усього наведеного у попередньому розділі різноманіття методів абляції метастатичних вогнищ печінки для викладення цього фрагменту в якості джерела руйнівної енергії було обрано РЧА. При цьому керувалися наступним:

- РЧА на сьогодні є найбільш вивченим та розповсюдженим методом локальної деструкції тканин, до того ж реалізованим у численних зразках комерційного обладнання;
- Не зважаючи на певні обмеження, РЧА залишається стандартом, з яким прийнято порівнювати ефективність інших видів черезшкірного енергетичного впливу;
- У методів термічної абляції є багато спільного і окремі напрацювання та технічні рішення, пов'язані із використанням методів медичної візуалізації для контролю наприклад за МХА можуть певною мірою бути екстрапольовані на РЧА, і навпаки.

Перед методом медичної візуалізації в аспекті забезпечення АТ стоять три окремих, але пов'язаних завдання: 1) забезпечення оптимального для проведення процедури розташування електроду (антени, зонду, світловоду, аплікатора тощо); 2) забезпечення в реальному часі контролю за поширенням зони абляції; 3) оцінка ефективності виконаної абляції [67, с.326]. Оскільки вирішення цих завдань потребує отримання багато площинних зображень та їх тривимірних

реконструкцій, то претендентів не так вже й багато – ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магніто-резонансна томографія (МРТ) [112, с.546]. Однак жодний з них не здатний з однаковим успіхом розв'язати всі ці завдання, бо кожний з методів має власні переваги й недоліки, а кожне завдання формує власний рейтинг вимог. Тому кожне із завдань на разі вирішується незалежно від інших, і досі тривають спроби або вдосконалення діагностичних методів або поєднання переваг різних методів в одному технологічному рішенні.

Контроль за через шкірним просуванням аплікатору до пухлинного вогнища потребує адекватної візуалізації зонду та мішені в реальному часі. В абсолютній більшості випадків адекватна якість візуалізації може бути досягнутою з використанням будь-якого із зазначених методів [72;122], але контроль у реальному часі здатне забезпечити лише УЗД [112]. Додатковими перевагами якого є портативність, можливість використання внутрішньо порожнинних датчиків, невелика вартість та широка доступність; більш того, в радіології УЗ вважається *тераностичною* (тобто методом, який поєднує *терапевтичні* та *діагностичні* якості) технологією для рака [235,с.1157-1158]. Проте якість візуалізації цього методу найгірша, бо його розподільча здатність визначається довжиною ультразвукової хвилі (тобто робочою частотою трансдюсеру). Вона може бути збільшеною за рахунок використання високочастотних датчиків, але на невеликій відстані, оскільки глибина проникнення УЗ хвилі зворотно пропорційна її частоті; тому для обстеження печінки дорослої людини на всій її глибині потрібно використовувати датчики частотою приблизно 3,5 МГц. Крім того, через завіdomу хибність постулатів про розповсюдження УЗ хвиль в цілісному організмі, можлива наявність артефактів у вигляді хибних зображень неіснуючих об'єктів або відсутності зображень реальних структур (бо для отримання зображення об'єкту необхідно: а) щоб його акустична щільність відрізнялася від оточуючої тканини; б) щоб відбиток хвилі мав достатню енергію щоб повернутися до трансдюсеру, а УЗ хвилі атенуюють з відстанню). Тому наприклад до 25 % невеликих гепатоцелюлярних карцином

(ГЦК) на тлі цирозу печінки не візуалізуються під час УЗД [117]. Не слід також забувати, що ця методика дуже залежить від досвіду оператора, а окремі ділянки печінки під час УЗД відносяться до так званих “сліпих” зон, візуалізація яких вкрай важка (купол печінки, латеральний край лівої долі та ділянки, що прилягають до ребр), а ультразвукове вікно може бути додатково обмеженим прилеглими товстою кишкою або сальником [96; 112]. Дивно що з таким тягарем недоліків більшість РЧА у світі, особливо в азіатських країнах, й досі здійснюється під УЗ контролем. Можливим поясненням є широке застосування в цьому регіоні контрастного агенту на основі мікро сфер з перфлуоробутаном Sonazoid розробленого у 2007 році (Daiichi Sankyo, Токіо, Японія). На відміну від попередніх контрастних речовин (Levovist<sup>®</sup>, Shering, Берлін, Німеччина; SonoVie<sup>®</sup>, Bracco Imaging, Мілан, Італія), які посилюють безпосередньо судини з кров'ю і мають доволі коротке часове вікно (найбільш інформативна артеріальна фаза триває приблизно з 30-ї по 50-ту секунду після введення), Sonazoid ще й активно фагоцитують клітини ретикулоендотеліальної системи і він має додатково ще одну «купферівську» фазу контрастування (орієнтовно 10 хвилина після введення), на якій пухлини печінки або метастази в печінку виглядають як дефекти накопичення на тлі підсиленої навколишньої паренхіми (оскільки в пухлинах кількість купферівських клітин значно менша), що спрощує позиціонування аплікатору [181].

На відміну від сонографії, МРТ печінки зазвичай забезпечує максимальну якість зображення і чітко демонструє межу розподілу між пухлиною та незміненою тканиною [81;120]. Проте отримання МР-зображення потребує максимального часу і наявності не тільки власне МР томографу (а то і двох – високопольного 1.5Т для планування та 0.2-0.4 Т для лікування), але й спеціального амагнітного обладнання для абляції, спроможного працювати в умовах потужного магнітного поля [154], нестандартних укладок та спеціального набору послідовностей [162], що робить РЧА під МРТ надбанням вузького кола спеціалізованих клінік.

КТ контроль за заведенням аплікатору для РЧА у всіх сенсах обіймає проміжну позицію між УЗД та МРТ – і за якістю візуалізації, і за часом отримання зображення, і за доступністю обладнання, і за складністю процедури, і за вартістю [33; 167]. На відміну від УЗД, КТ дозволяє отримати тривимірне зображення пухлини та навколишніх структур, а внутрішньо венне контрастування полегшує візуалізацію судин та дозволяє оцінювати васкуляризацію тканин. Її використання необхідне при абляції утворень пухлин, яких не видно під час УЗД або розташованих в куполі печінки, що вимагає застосування через плеврального доступу [146]. До недоліків КТ належать наявність іонізуючого опромінення та обмеження у розміщенні абляційного датчика в площині гентрі. Цікаво, що дехто відносить до обмежень навіть тривале блокування КТ пристрою для діагностичних процедур під час абляції, просуваючи концепцію використання для АТ гібридних операційних де один ковзний рейками гентрі пересувається за потреби між двома столами, що можуть бути відокремленими свинцевою переборкою [191]. Але головним обмеженням КТ для застосування в АТ є неможливість отримання зображень в реальному часі.

Цієї вади позбавлений сучасний різновид КТ – конусна променева КТ (КПКТ), реалізована на базі пласко детекторних ангіографічних систем та вдосконаленими алгоритмами реконструкції зображень. При обертанні рентгенівського генератора та детектора зображень навколо тіла пацієнта отримуються осьові КТ-подібні зображення та здійснюється їх тривимірне (3D) реконструкція [2]. Причому доза опромінення значно поступається такий для звичайного КТ дослідження, оскільки опромінюється значно менший об'єм. Оскільки для отримання рентгеноскопічного зображення використовується та саме С-дуга, що й для КПКТ, можливо накладання її зображення на зображення рентгеноскопії у реальному часі; це дозволяє виявляти пухлини, здійснювати їх напівавтоматичну сегментацію, планування та контроль за АТ [229], в тому числі з використанням навігаційного програмного забезпечення для планування шляху голки, маркування зон абляції та злиття зображень [13]. X.S. Yao та

співавт. (2021) повідомили про повне забезпечення візуального контролю за РЧА фактично на всіх етапах в 48 хворих на ГЦК. КПКТ виконувалася під час кожної процедури перед РЧА для планування шляху голки та зони абляції, а також після РЧА для негайної оцінки відповіді на лікування. Під час черезшкірної пункції та введення голки використовувалося поєднання зображень КПКТ та рентгеноскопії у реальному часі. За даними авторів, результати РЧА збіглися із даними планування з точністю 91,7 % (за критеріями mRECIST планувалося досягнення повної відповіді на процедуру у 87,5%, а часткової – у 12,5% пацієнтів, за даними підсиленої контрастом КТ або МРТ через тиждень після РЧА повну відповідь було досягнуто у 79,2%, часткову - у 20,% пацієнтів) [111]. Можна тільки додати, що в дослідженні використано одну з найдорожчих ангиографічних систем - Allura Xper FD20 з програмно-апаратним забезпеченням XperCT та XperGuide виробництва Philips Healthcare, вартість якої несуттєво поступається кращім зразкам МР томографів.

Ще на початку 90-х переваги, а скоріше недоліки окремих методів, стимулювали переосмислення медичної візуалізації та створення нових гібридних технологій під загальною назвою “*Fusion Imaging*” (або Злиття Зображень), які спочатку мали об’єднувати зображення структури органу та його функціонування [178]. Перший прототип, створений на початку 90-х у Каліфорнійському університеті під керівництвом В.Н.Нasegawa у вигляді поєднання КТ із одно фотонною емісійною комп’ютерною томографією (ОФЕКТ), був представлений General Electrics (GE) під назвою “Hawkeye” («Соколине око») в 1999 році, ще до комерційного впровадження ПЕТ/КТ наступного року [83]. За гібридом ОФЕКТ-КТ у 2001 році в GE з’явилася більш вдала і найбільш поширена на сьогодні у світі комбінація ПЕТ-КТ, де позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) поєднувалася з КТ-зображенням, - “Discovery LS” («Відкриття»), ідея створення якої виникла в Женеві у 1991 році в інженерів D.Townsend та R.Nutt та хірурга-онколога R.Egeli, який запропонував на моделі ПЕТ сканеру проміжки між обертовими блоками детекторів з окисами

вісмуту та германію “...заповнити чим-небудь корисним, наприклад КТ, який би міг надавати анатомічну інформацію, більш зрозумілу для хірургів” [206].

Для подальшого розвитку АТ неабияке значення мало поєднання діагностичної точності та ортогональності КТ або МРТ з УЗ дослідженням за рахунок злиття їх зображень в реальному часі в будь-яких довільних площинах (фактично програмне забезпечення УЗ сканеру разом із УЗ зображенням в реальному часі має згенерувати із попередньо отриманого на КТ або МРТ масиву даних та надати на другій половині екрану або “підкласти” під сонограму реформатоване відповідне зображення КТ або МРТ) [116]. Для цього необхідно забезпечити масштабування зображень за рахунок збігу орієнтирів та відстеження змін положення УЗ трансдюсера у системі координат КТ або МРТ. Для технології *fusion imaging* доступні як оптичне відстеження, засноване на аналізі зображень, яке найчастіше використовується для хірургічних процедур, так і електромагнітне відстеження (ЕМВ), що найчастіше використовується при втручаннях під УЗ контролем [136]. Для реалізації злиття зображень на основі ЕМВ до УЗ сканеру додаються принаймні 3 компоненти: генератор магнітного поля (зовнішній пристрій), датчик положення (який розміщується на рукоятці трансдюсера) та блок датчика положення (який розташований в УЗ сканері). Генератор магнітного поля, розташований поруч із пацієнтом, створює магнітне поле, тим самим індукуючи струми в датчику положення, встановленому на УЗ-датчику. Під час пересувань УЗ трансдюсеру величина електричного струму датчика положення змінюється щодо магнітного поля; ці зміни фіксує блок датчика положення, він обчислює точне розташування датчика положення, а, отже, й і, розташування, напрям і величину пересувань датчика УЗД [48].

Злиття зображень за допомогою ЕМ-відстеження можна виконати з використанням зовнішніх реперних маркерів та/або внутрішніх анатомічних орієнтирів. Спочатку виконується КТ або МРТ із *зовнішніми реперними маркерами*, прикріпленими до поверхні тіла навколо зони розташування печінки, і дані КТ/МРТ завантажуються до УЗ системи, потім УЗ трансдюсер фіксує їх розташування у просторі дотиком датчика положення, після чого злиття

зображень виконується автоматично – отримуються площина. Найчастіше після цього поєднуються ще й *внутрішні* маркери, які являють собою анатомічні орієнтири у печінці пацієнта, - наприклад розгалуження печінкових або ворітної вен, кісти, кальцинати тощо. Вимірюються координати кожного маркера та розраховується відповідна матриця перетворення. Якщо маркери є анатомічними, наприклад судини або певні точки в органах, зображення повинні мати високу просторову розподільчу здатність, щоб гарантувати, що на кожному зображенні позначено одну і ту ж точку. Майже всі методики злиття зображень базуються на концепції “твердого тіла” – тобто на припущеннях, що: 1) відносні просторові відношення між усіма структурами в об’ємі даних є ідентичними на обох зображеннях; 2) рухи є *афінними перетвореннями* (тобто зберігаються прямі лінії та співвідношення відстаней між елементами). Насправді ж дані змінюються через деформації тканин через дихання, рухи пацієнта або неспівпадіння укладок пацієнта під час досліджень, що може спричинити спотворення, яке вплине на все зображення. Щоб врахувати деформації тканини, потрібне набагато складніше *неафінне перетворення*, яке іноді називають “викривленням зображення”, що має базуватися на теоретичній фізичній моделі тканини, яка описує її гнучкість, жорсткість і міцність на розрив. Цей підхід, званий “моделюванням кінцевих елементів”, широко використовується в техніці, де фізичні властивості матеріалів добре задокументовані, але у медичних застосуваннях він вкрай обмежений через надзвичайну складність тіла та мінливість властивостей тканин [48]. На наш час запропоновано доволі багато методів обчислення автоматичної спільної реєстрації, огляд яких є предметом скоріш інформатики та обчислювальної техніки ніж медицині, яку цікавить в першу чергу точність співставлень, час на злиття та реалізація технології в серійному обладнанні [48,108,190,221].

Перша серійна реалізація УЗ датчиків та інструментів для біопсії з ЕМВ відбулася ще у 1996 році в Ізраїлі в УЗ системі “Ultraguide 1000” виробництва однойменної компанії [193], проте вона виявилася незатребуваною і компанія була змушена у 2003 році залишити ринок. Більш вдалою стала доля схожих

продуктів - *Virtual Navigator* (виробництва Esaote S.p.a., Генуя, Італія) та *Real-time Virtual Sonography* (виробництва Hitachi Medical Systems, Токіо, Японія), які також використовували ЕМВ як УЗ датчика, так і електроду для РЧА, зливаючи з УЗ зображення КТ та МРТ [14; 35]. Розробка *PercuNav* канадської компанії Traxtal Inc. (Торонто, Канада) в 2006 році була реалізована на базі УЗ діагностичної платформи EPIQ7 Philips Healthcare (Бест, Нідерланди) і використовує мініатюрні електромагнітні датчики стеження, вбудовані в кінчики голки для абляції та біопсії, забезпечуючи точну навігацію навіть для гнучких інструментів. Відомі: американська система *Volume Navigation*, німецька *eSie*, корейська *S-Fusion*, японські *Smart Fusion* та *Smart Navi* реалізовані відповідно на УЗ платформах LOGIQ E9 (виробництва GE Healthcare, Мілуокі, США), ACUSON S3000 (Siemens, Ерланген, Німеччина), RS80A (Samsung Medison, Сеул, Корея), Aplio Platinum (Canon Medical Systems, Точігі, Японія); деякі з них також забезпечують точну (CIVCO Medical Solutions, Коралвіль, США) або *eSi Guide Needle Tracking* (Siemens, Ерланген, Німеччина) [30,128,129].

Просторова точність візуалізації оцінювалась за допомогою цих систем в багатьох експериментальних та клінічних дослідженнях [35;48; 79;106;108;222]. Середня похибка відстеження склала близько 8 мм [48], сягаючи найбільших значень у куполі печінки та латеральній частині лівої долі [108], а максимальну точність у  $1,9 \pm 1,4$  мм вдалося досягти при проведенні УЗД відразу після КТ під загальною анестезією [48].

Основним обмеженням цих систем є відсутність компенсації дихання та рухів пацієнта, які викликають невідповідність даних. Щоб оптимізувати злиття зображень, сумісну реєстрацію слід проводити в тій же фазі дихання, що і раніше отриманий набір даних, і пацієнт повинен знаходитися в тому ж положенні, що і при виконанні КТ або МРТ (тобто на затримці дихання), особливо при дослідженні органів, що активно рухаються під час дихання, а саме печінки [37;48; 128]. Можливим рішенням для компенсації дихальних рухів пацієнта може бути впровадження зовнішніх електромагнітних датчиків положення на його тілі, що реалізовано в УЗ сканері Resona 7 на платформі ZST+ (сумісній

розробці американської компанії Zonar та китайської Mindray) [57;242]. Іншим недоліком є гірша візуалізація периферично розташованих невеликих вогнищ, обумовлена як їх віддаленістю від великих печінкових судин, які найчастіше використовуються як внутрішні маркери для злиття, так і більш вираженим впливом дихальних рухів на периферію печінки [125]. На думку M.W.Lee та співавт. (2014) нівелювати ризики має допомогти використання контрастного УЗ дослідження замість традиційного сіро шкального [118].

Технологія злиття зображень не тільки дозволила значно підвищити ефективність АТ під сонографічним контролем, але й стимулювала розвиток КТ як методу контролю, поєднавши просторову розподільчу здатність, тривимірну систему координат та безрамні стереотаксичні навігаційні системи КТ з реальним часом УЗ спостереження під назвою *стереотаксичної термічної абляції* [12,13]. Найбільший внесок в її розвиток зроблено у відділенні інтервенційної онкології університетської клініки м. Інсбрук (Австрія), де вперше у стереотаксичному варіанті були виконані РЧА (2001), МХА (2008), НЕ (2013) та кріоабляція (2014) [111]. Візитною карткою цієї групи дослідників є: 1) використання оптичних 3D навігаційних систем (S8 виробництва Medtronic Inc., США або CAS-ONE, CAScination AG, Швейцарія) з плануванням численних траєкторій на багато площинних переформатованих перерізах; 2) застосування прицілу ATLAS (Interventional Systems Inc., Кітцбюель, Австрія) та коаксіальних голок 15G/17,2 см; 3) накладення після розміщення голок КТ зображення на первинну «планувальну» КТ; 4) введення крізь коаксіальні голки до 3 електродів для РЧА з водяним охолодженням; 5) контроль дихальних рухів пацієнта (повна м'язова релаксація під час анестезії, високочастотна потокова вентиляція легень, або трансназальна зволожена швидка інсуфляція [12;13]. Це дозволяє виконувати абляції великих (до 8 см в діаметрі) та численних (до 24) вогнищ в одну сесію [111] з середньою величиною похибки дихальних рухів  $1,98 \pm 0,93$  мм (діапазон 0,44–4,02 мм) [223] та точністю націлювання для 145 голок на кінчику  $3,6 \pm 2,5$  мм [222]. Незважаючи на явні переваги МХА над РЧА [87], вони залишаються принциповими прихильниками останньої, мотивуючі це можливістю кращого

модулювання зони некрозу меншими за об'ємом ділянками термічного впливу, меншою вартістю електродів для РЧА та більшими діаметрами антен (зазвичай 13G для МХА проти 17G для РЧА), що унеможлиблює їх введення крізь коаксіальні голки [111].

Слід зазначити, що стереотаксична термоабляція печінкових метастазів КРР з аналогічним програмним забезпеченням для планування, навігації та злиття зображень окрім вищезгаданої групи у світі використовується лише в двох центрах – університетських клініках Берна (Inselspital) та Стокгольму (Danderyd Hospital, Karolinska Institute). Основні відмінності полягають у застосуванні МХА, невикористанні коаксіальних голок, інших методиках вентиляції та використанні стерильних відбиваючих маркерів для відстежування рухів пацієнта. За даними першого центру при лікуванні 301 первинної та вторинної пухлин печінки за 191 сеанс абляції середня похибка позиціонування на зонд склала  $2,9 \pm 2,3$  мм, але середній діаметр вогнищ складав лише 1,5 см [205]; в другій клініці повідомляли про середню латеральну похибку вусиків антени у  $4,0 \pm 2,5$  мм, похибку глибини  $3,4 \pm 3,2$  мм та загальну похибку у  $5,8 \pm 3,2$  мм при середньому діаметрі пухлин  $14,9 \pm 5,9$  мм [27;47].

Проте навіть при ідеальному розташуванні аплікатору руйнівної енергії радикально важливим є співвідношення розмірів пухлини та зони абляції: для запобігання недостатньої або надмірній руйнації необхідно мати надійний – тобто точний і швидкий контроль за ходом абляції. Всупереч початковому ентузіазму, дані сіро шкального УЗД під час гіпертермічної абляції, недостатньо точні для прогнозування ступеня коагуляції [188]. Гіперехогенна зона, що виникає навколо дистальної частини аплікатора під час докладання енергії, обумовлена мікробульбашками газу, які утворюються в нагрітій тканині, не вказує на її коагуляцію тканини. Ця ділянка може бути різною за розміром, формою та контуром; вона прогресивно збільшується і часто може приховувати аплікатор енергії та пухлину [73]. Звичайна кольорова доплерографія та енергетична доплерографія також не виявилися корисними для оцінки ступеня індукованої коагуляції, проте застосування УЗ контрастів відразу після

завершення абляції рекомендується багатьма авторами – у випадку реєстрації контрастного підсилення по краю пухлини рекомендується ще один цикл прогріву [135;189]. Відомі спроби використання для контролю за ходом РЧА накладання інтраопераційних УЗ зображень гіперехогенної зони на доопераційні 3D УЗ контури вогнища за допомогою різних прикладних пакетів програмного забезпечення [142] (наприклад, RFA-Guardian [219]). Дехто пропонує способи моделювання дальнього контуру зони абляції, який візуалізується найгірше – з використанням так званої моделі активного контуру по обрисам переднього краю на зливних зображеннях УЗ в реальному часі та 3D УЗ[115].

Але нові модальності УЗ обладнання, які заявили впродовж останніх років якщо ще не розпочали новий період його розквіту в якості методу контролю за здійсненням термічної абляції, то вселяють серйозні надії. Справа у тому, що нагрівання біологічної тканини супроводжується не тільки тепловим розширенням, але й зміною цілої низки її механічних (а отже й акустичних) властивостей, що можуть бути зафіксовані під час обробки відбитого УЗ сигналу – від швидкості хвилі до інтенсивності її розсіювання через зміни структури тканини внаслідок денатурації білків. Відомі спроби використання характеристик часової та частотної складових необроблених ультразвукових сигналів зворотного розсіювання ділянки нагріву, включаючи: часовий зсув, частотний зсув, коефіцієнт згасання, зміни енергії зворотного розсіювання, розподіл його ймовірностей, зміни текстури зображення в В-режимі та відстеження спеклів, які виконувались у всьому діапазоні температур під час термоабляційної терапії на біологічних тканинах як *ex vivo* так і *in vivo* та фантомах [132;203;209;235]. Як методи оцінки теплових пошкоджень після термічної абляції на сьогодні запропоновані: декореляція еха та інтегроване зворотне розсіювання [194], визначення параметрів згасання [172], параметр Накагами [236], визначення середньої відстані між розсіювачами [240], коефіцієнт згасання в А-режимі сонографії [132], оцінка часового зсуву із визначенням адаптивного  $k$  [126].

Доволі популярними виявилися спроби оцінки згасання численними методами аналізу його часової та частотної складових: метод піку огинаючої, коефіцієнт посилення, методи спектрального зсуву, методи спектральної різниці, коефіцієнт затухання, диференційний коефіцієнт затухання [123]. У літературі велика кількість експериментальних робіт присвячена різниці акустичного згасання між термічно коагульованою та необробленою тканиною печінки через нагрівання або термічну абляцію: збільшення коефіцієнта загасання було продемонстровано *ex vivo* в печінці великої рогатої худоби, свиней, собак, щурів [235]. Так, коефіцієнт згасання на ділянках термічного ураження, яке було згенероване в посіченій свинячій печінці за допомогою системи ультразвукової терапії, збільшився з 3,72 до 7,22 дБ/см, [22]. Різке збільшення коефіцієнта згасання з 1,9 до 6,9 дБ/см спостерігалось після термічної коагуляції в бичачій печінці *ex vivo* [234], а в свинячій печінці *in vivo* під час виконання МВА він зростав з 0,2 до 0,9 дБ/см [230]. Проте, незважаючи а ні на такі результати, ані на доволі довгу історію, для контролю за РЧА печінки всі ці методи й досі використовуються лише в експерименті; в клініку деякі з них проникли переважно як метод оцінки ступеня стеатозу печінки.

Порівняно новим методом, що пригортає до себе все більшу увагу дослідників черезшкірної абляції пухлин печінки, є *ультразвукова еластографія (UE)*, яка забезпечує якісний або кількісний вимір еластичності тканин [10;39]. Фізичний сенс її використання полягає у тому, що тепло індукований некроз клітин призводить до підвищення жорсткості тканини та підвищення пружності, а отже й до зростання модулів Юнга та зсуву [99;175]. Вимірювання еластичних властивостей на тканині печінки свині, що зазнала РЧА *in vivo*, свідчать, що жорсткість паренхіми доволі тісно корелює з морфологією абляції, на що вказує колір тканини на розтині – з центральною «білою зоною» коагуляційного некрозу, оточену перехідною «червоною зоною» гіперемії (36,2 кПа та 3,1 кПа відповідно) [39;71]. На сьогодні запропоновано декілька різновидів UE і більшість з них вже реалізовано в серійному медичному обладнанні. Оскільки саме розробці технології використання UE в забезпеченні РЧА печінкових

метастазів КРР присвячена наша робота, більш ретельний огляд цієї перспективної методики буде надано в наступному розділі.

Відомі й доволі несподівані способи контролю за розташуванням аплікатору та моніторингу РЧА. Kalloor Joseph F. та співавт. (2020) пропонують фото акустичну візуалізацію як потенційне доповнення до УЗД під час абляції – позиціонування аплікатору контролюється за рахунок його розташування всередині кільцевого оптоволоконного зонду, а для диференціації коагульованої та нативної тканини печінки на підставі досліджень *ex vivo* обґрунтовують використання інтерстиціального освітлення [91].

Нативна КТ печінки, виконана відразу після абляції, зазвичай виявляє підвищену щільність у центрі зони лікування, найчастіше оточену областю гіпоаттенуації; за винятком інкапсульованих уражень (таких як ГЦК), межі цієї зовнішньої гіподенсивної зони надто розмиті, щоб забезпечити достатню чутливість для оцінки терапії [179]. Однак КТ з контрастним посиленням також здатна виявити залишки життєздатної пухлини відразу після термічної абляції, оскільки вона має продемонструвати на місці абляції зону гіпоаттенуації, позбавлену характерного пухлинного або паренхіматозного посилення. При внутрішньопечінкових метастазах диференціювати коагуляційний некроз від гіпоаттенуючої пухлини зазвичай найлегше на зображеннях у рівноважній фазі контрастного посилення (5-10 хв після введення йодовмісного контрасту). На цій фазі стійка гіпоаттенуація спостерігається в коагульованих тканинах, але не в життєздатній пухлині. Зображення артеріальної фази найбільш корисні при ГЦК з раннім посиленням. Візуалізація під час артеріальної фази також може виявити хало з контрастною речовиною, що відповідає ранній запальній реакції на термічне пошкодження; цей запальний обідок можна побачити одразу після абляції, він регресує впродовж першого місяця після лікування [239].

Окрім неперевершеної якості візуалізації тканин, яка на тривимірному зображенні забезпечує точне позиціонування аплікатору у вогнищі, ключовою перевагою використання МРТ при термічній абляції печінкових метастазів КРР є здатність допомагати у визначенні ступеня коагуляції тканин під час

застосування енергії шляхом неінвазійного вимірювання температури у тривимірному об'єкті з високою просторовою та часовою роздільною здатністю, що дозволяє ефективно контролювати досягнення коагуляції пухлин та запобігати пошкодженню оточуючої незміненої паренхіми [243]. На сьогодні запропоновано декілька методів МР-термометрії (визначення часу релаксації молекул води T1, МРТ зображення коефіцієнтів дифузії тканинних молекул води, спінової щільності протонів, зсуву резонансної частоти протонів (PRFS), хімічного зсуву протонів, термочутливі контрастні речовини тощо [119;129;173;231]), але найвищу чутливість до змін температури у широкому діапазоні з точністю, що не поступається інвазійним вимірюванням продемонструвала методика визначення зсуву резонансної частоти протонів [243]. Слід правда зазначити, що традиційні методи МР-термометрії, такі як PRFS, чутливі до радіочастотної поміхи, артефактів руху та дрейфу магнітного поля, але завдяки технічним вдосконаленням ці недоліки вдалося здолати; були навіть запропоновані термочутливі послідовності, що дозволяють адаптувати енерговиділення [192] та імпульсні перемикачі для подолання перешкод, що виникають при використанні радіочастот під час збору даних, закодованих MR-RF [237]. МР-зображення після РЧА виявляють характерно змінений сигнал як на T1-, так і на T2-зважених зображеннях; зони абляції також позбавлені посилення гадолінієм. Дехто з дослідників звертають особливу увагу на зниження сигналу на T2-зважених зображеннях як маркер індукованої коагуляції [20].

Хоча початкова візуалізація може бути хорошим показником адекватності абляції, дозвіл і точність сучасних методів візуалізації не дозволяють ідентифікувати залишкові мікроскопічні осередки злоякісних клітин, особливо на периферії ураження (де найбільший кровообіг). Вони неминуче продовжуватимуть зростати і призведуть місцевого рецидивування, що диктує необхідність довгострокове спостереження. Довгострокове спостереження за наслідками РЧА за допомогою сонографії має обмежену цінність. Часто спостерігається затемнення характерного перитуморального ореолу, що

спостерігається до лікування, а варіабельність сонографічних змін у відтінках сірого не дозволяє точно оцінити індуковану коагуляцію [73]. Використання УЗ контрастів може полегшити диференціювання аваскулярної зони абляції від рецидиву пухлини через півроку після РЧА [189].

Основою довгострокового спостереження в більшості центрів залишається КТ з контрастуванням. Коагульовані області без посилення стають помітнішими і набувають більш чітких країв через 2 тижні після абляції [69]. Візуалізація через 6-12 місяців може показати виражену регресію ураження та область індукованого коагуляційного некрозу. Найчастіше зона абляції, яка не підсилюється при контрастуванні, зменшується в обсязі приблизно на 20%. Часто зону коагуляції оточує периферичне хало, що щільно посилюється на зображеннях із відстроченим контрастом; його не слід інтерпретувати як залишкову пухлину, оскільки експериментальні та клінічні дослідження показали, що цей обідок є запальною реакцією на термічне пошкодження клітин [69]. В той же час громіздкий нерівний обідок на краю місця лікування є найчастішим проявом неповністю пролікованого ураження. При використанні для довгострокового спостереження МРТ звертають увагу на наявність або відсутність посилення гадолінієм зони абляції [69;187]. Порівняно з результатами, отриманими впродовж 3 діб після РЧА, на непідсиленних T1 та T2-зважених зображеннях зазвичай реєструються гетерогенні зміни. Ця варіабельність інтенсивності сигналу у всій зоні абляції, швидше за все, викликана нерівномірною еволюцією області некрозу та реакцією органу на термічне пошкодження. Слід зазначити, що надмірна різноманітність зображень, як і безліч запропонованих послідовностей для їх реєстрації практично виключає використання МРТ у віддаленому періоді для доведення ефективності лікування. Ефективним методом довгострокового контролю для виявлення активних вогнищ залишкової пухлини є ПЕТ-КТ з 18-фтордезоксиглюкозою [149]. Лікування вважається адекватним якщо впродовж 12 місяців не спостерігається ознак повторного зростання периферичної пухлини.

Таким чином, необхідність забезпечення ефективної черезшкірної абляції печінкових метастазів колоректального раку стимулює останнім часом розвиток методів медичної візуалізації переважно в двох напрямках, а саме – у злитті зображень різних методів у реальному часі за рахунок використання спеціалізованого програмного забезпечення та у розробці нових модальностей УЗД на основі аналізу певних характеристик відбитого акустичного сигналу. В першому випадку найкращих онкологічних результатів з дуже низькими загальними показниками локальної пухлинної прогресії, високою технічною ефективністю, а також значною тривалістю життя хворих стереотаксична термоабляція печінкових метастазів фактично кидає виклик резекції як лікуванню першої лінії при пухлинах печінки. В другому напрямку в останні роки домінує ультразвукова еластографія, яка в експериментальних та клінічних дослідженнях демонструє потенціал стати основним методом візуалізації для моніторингу черезшкірної термоабляції.

### **1.3. Моніторинг черезшкірної радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку із застосуванням ультразвукової еластографії**

Незважаючи на значний прогрес у використанні візуалізуючих методів дослідження для контролю РЧА печінкових метастазів КРР, в абсолютній більшості установ ця процедура й досі виконується під сонографічним контролем в режимах сіро шкального або дуплексного сканування, що викликає певні труднощі у візуалізації зони втручання під час абляції, а саме - виникнення гіперехогенної зони з акустичною тінню поза нею внаслідок утворення пухирців при нагріві тканини. Оскільки денатурація білків внаслідок нагріву тканини змінюють швидкість ультразвукової хвилі та параметри її відбиття, розсіювання та затухання, інформативність УЗД у спостереженні за ходом абляції може бути значно підвищена за рахунок використання методів додаткової обробки відбитого нативними або коагульованими тканинами акустичного сигналу.

Серед численних способів такої обробки останнім часом домінують методи оцінки еластичності (або жорсткості) та пружності тканин, або еластографічні методи, які досліджують пружну природу податливої тканини, відстежуючи поздовжню деформацію тканинних елементів шляхом ультразвукової оцінки одновимірних локальних зміщень. Інтенсивний розвиток цих методів відбувався впродовж двох останніх десятиріч зусиллями декількох дослідницьких груп, які ставили перед собою різні завдання, - отже УЕ на сьогодні існує у декількох різновидах, які можуть бути розподілені на групи залежно від способу утворення і типу механічного навантаження та алгоритму обробки даних – статична (квазістатична, компресійна), динамічна (еластографія акустичною радіаційною силою (дистанційна), транзиторна (в окремих перекладах транз'єнтна), зсувохвильова, віброакустографія) [34;241] та аплікатор-індукована еластографія [241].

Методи *статичної еластографії* – оцінка нормальної (осьової) деформації, зсувної деформації, коефіцієнт Пуассона і візуалізація модулю еластичності [102;155] оцінюють реакцію тканини на стиск шляхом порівняння відбитих УЗ сигналів тканини до та після стискання: оскільки деформація тканини обернено пропорційна її жорсткості, візуалізація її деформації може відображати розподіл еластичності цільової області. Компресія тканини може здійснюватися шляхом застосування зовнішньої сили (постійної тобто статичної або змінної з частотою до 10-50 Гц – тобто квазістатичної) оператором, використанням природних рухів органів (дихання, серцебиття). Модулі статичної еластографії було інтегровано рядом виробників в серійне УЗ обладнання експертного рівня (HI-RTE, Hitachi (Токіо, Японія); eSie Touch, Siemens (Ерланген, Німеччина); Elastography, General Electric (Мілуокі, США); Elasto, Philips (Ейндховен, Нідерланди); ElastoQ, Toshiba (Токіо, Японія); Elastoscan, Samsung-Medison (Корея). При цьому генерується зображення з двовимірним (або трьохвимірним) розподілом кольорових пікселів, що кодують значення жорсткості тканини в зоні зацікавленості по шкалі модулю Юнга, яке в реальному часі накладається на

сірошкальне зображення. На противагу простоті та наочності основними недоліками цієї групи методів є :

- неможливість отримати кількісну оцінку жорсткості тканини за модулем Юнга, оскільки величина деформуючої сили невідома і можна лише порівнювати величини деформації у певному вогнищі та навколишніх тканинах;
- чутливість методу зменшується з глибиною, оскільки через в'язкість біологічних тканин відбувається демпфування - зниження рівня статичного тиску з глибиною і, отже, до зменшення величини деформацій більше глибоко лежачих тканин;
- залежність результату від сили, напряму та частоти стиснення (оптимальною є відносна величина аксіальної деформації в зоні зацікавленості на рівні 1-2%), отже від досвіду оператора;
- невисоке значення співвідношення «сигнал-шум» та наявність артефактів [241].

Ці недоліки частково компенсуються виробниками обладнання за рахунок вищої частоти кадрів, та додаткової обробки сигналу (динамічне програмування, відстеження масштабно-інваріантних ключових точок, використання багаторівневого алгоритму, низькочастотного цифрового диференціатору та оцінки деформації методом найменших квадратів) [127;164;228].

Для візуалізації термічних пошкоджень паренхіми печінки під час РЧА в експерименті квазістатичну еластографію було вперше застосовано у 2003 році Т. Varghese та співавт., які повідомили про щільну кореляцію ( $r = 0,979$  ( $p < 0,00001$ )) між вимірюваннями розмірів, площ та обсягів термічних уражень, створених *in vitro*, на еластограмах, та вимірюваннями на оцифрованих зображеннях препаратів [214]. Здатність квазістатичної еластографії контролювати через шкірну РЧА печінки свині *in vivo* та відкриту РЧА злякисних новоутворень печінки *in vivo* досліджували M.G.Van Vledder та співавт. (2010). Порівняно із зображеннями в В-режимі, межі термічних поразок були значно помітнішими на еластограмах. Дослідження на тваринах

продемонстрували сприятливу кореляцію між діаметром абльованих уражень на еластограмах та загальним розміром зразка. Під час RFA-терапії у реальному часі створювалися високоякісні деформаційні зображення. У пацієнтів, які перенесли абляцію пухлини, спостерігалася сприятлива кореляція розмірів між еластограмами та післяопераційною КТ [213]. Н. Rivaz та співавт. (2008) розробили та оцінили метод 3D-еластографії, заснований на об'ємних даних, отриманих з 3D-зонда з використанням динамічного програмування. Були представлені 3D-еластограми термічних ушкоджень, створених у свині печінки *in vitro* за допомогою РЧА, що були відповідні патологоанатомічним знахідкам [165].

Проте незважаючи на ці обнадійливі результати, широкого клінічного застосування для контролю РЧА об'ємних уражень печінки (на відміну від молочної, щитоподібної та передміхурової залоз) методи квазістатичної еластографії не зазнали, оскільки умови отримання їх із мінімальними спотвореннями не відповідають реаліям дослідження печінки:

- невелика максимальна глибина досліджуваних структур (до 3-4 см);
- гомогенність поряд розташованих структур;
- відсутність плоских анатомічних структур, які здійснюють ковзаючі рухи, зоні дослідження;
- суттєва відстань від меж структури;
- відсутність демпфуючих структур, наприклад великих вен;
- площа натискання повинна бути більшою за досліджувану область;
- обмежена кількість цільових об'єктів [14].

Методи *динамічної еластографії* (віброакустографія (VA), візуалізація гармонійного руху (HMI), візуалізація акустичного радіаційного силового імпульсу (ARFI), ультразвукова віброметрія з дисперсією хвилі зсуву (SDUV), візуалізація еластичності зсувної хвилі (SWEI), візуалізація просторово-модульованої ультразвукової радіаційної сили (SMURF), візуалізація надзвукового зсуву (SSI), та транзиторна еластографія (TE) [16;29;50;101;134;137;151;176]) – базуються на використанні властивостей

зсувних хвиль (ЗХ) - поперечних пружних хвиль, що розповсюджуються в основному в твердих тілах, але можуть виникати й в біологічних тканинах через їх в'язкість. Зміщення частинок середовища та супутня цьому деформація середовища відбуваються у поперечному напрямку щодо напрямку поширення хвилі на відміну від повздовжніх хвиль у традиційних візуалізуючих УЗ модальностях. Якщо у напрямку випромінювання УЗ датчика створити в обмеженій ділянці тиск певного рівня, то в поперечному напрямку з'являється і починає поширюватися ЗХ. Для її ініціації достатньо одноразового натискання механічним поршнем або створення акустичного тиску за рахунок генерації трансдюсером більш потужного та тривалого акустичного імпульсу ніж ті, що використовуються для побудови сірошкального зображення. Можливий варіант застосування кількох послідовно сформованих акустичних імпульсів, що фокусуються на різній глибині. І, нарешті, можна застосовувати вібраційну дію, при якій теж виникають поперечні ЗХ. Швидкість їх визначається модулем зсуву, який є пропорційним модулю Юнга, що дозволяє його обчислення за даними вимірювання швидкості розповсюдження ЗХ та, на відміну від методів квазістатичної еластографії, кількісну оцінку жорсткості. Крім того, технологія цих обчислень дозволяє використання УЗ трансдюсерів меншої частоти, внаслідок чого можна проводити дослідження еластичних властивостей тканин на більших глибинах [164]. VA, HMI та ARFI – це якісні, а SDUV, SWEI, SMURF та SSI – кількісні методи візуалізації на основі ЗХ.

Вперше метод еластографії ЗХ або непрямой (транз'єнтної) еластографії (Transient Elastography-TE), був комерційно реалізований у системі FibroScan (Echosence, Франція) для дослідження жорсткості паренхіми при цирозі печінки [134]. В ній використовується спеціальний УЗ одно елементний датчик, розташований на круглій поверхні невеликого поршня, який робить періодичний механічний вплив на шкіру в проекції печінки. Окрім звичайної хвилі, що рухається вздовж осі поршня зі швидкістю звуку, навколо поршня виникає кільцева ЗХ. Одновимірний датчик, працюючи в М-режимі, може відстежувати переміщення вглиб максимуму зсувної хвилі за рахунок

кореляційної обробки прийнятих ехо-сигналів. Для отримання точного результату проводиться не менше 10 вимірів, на основі яких апарат обчислює середній результат у кіло Паскалях (кПа), залежно від якого визначається ступінь фіброза печінки. Цей метод не забезпечував отримання двомірної еластограми, проте дозволяв кількісну оцінку еластичності в обмеженій зоні одного променю – тобто був провісником *еластометрії*. Він також мав інші недоліки: неможливість контролю проходження променю крізь рідкі структури, що спотворюють результат (ЗХ не розповсюджуються у рідинах); трудність отримання інформації у пацієнтів з ожирінням (у цьому випадку було передбачено від звичайного режиму застосування з частотою 3,5 МГц та амплітудою руху поршня 2 мм переходити до режиму 2,5 МГц та 3 мм відповідно); розбіг даних залежно від вибору місця прикладання датчика (міжребер'я чи черевна стінка) та обраної частоти вібрацій поршню тощо [45].

Певне поліпшення цього методу було досягнуто за рахунок технології так званої контрольованої вібрації – Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE™), в якій контролюється частота вібрації механічного вібратора, інтенсивність та прикладене зусилля змінюються залежно від ваги пацієнта, та застосовується стандартизований алгоритм обробки [174].

Альтернативою механічного впливу на тканину є метод створення акустичного радіаційного тиску за допомогою потужного УЗ імпульсу - ARF. Цей метод застосовується й для побудови квазістатичних еластограм з оцінкою зміщень (технологія Virtual Touch). При ARFI оцінка максимального зміщення (або час його досягнення або час відновлення після нього) відбувається по черзі в кожному положенні скануючого променю [152], а його переваги над звичайним способом побудови еластограми полягають у вищій розподільній здатності, кращому співвідношенні «сигнал-шум», кращій контрастності зображення, на якому світлі тони відповідають більш еластичним, а темні-більш жорстким тканинам. В. J. Fahey та співавт. (2005) одними з перших в експерименті на бичачій печінці *in vitro* продемонстрували здатність ARFI візуалізувати термічні ураження внаслідок РЧА та відповідність їх розмірів

секційним вимірюванням [52]. Згодом та сама група дослідників вже на клінічному матеріалі повідомила про перспективність методу ARFI для використання на різних етапах РЧА при злоякісних новоутвореннях печінки, включаючи контроль за аплікатором та оцінку зони ураження [53]. Прикладом використання ARFI в серійному обладнанні є платформа Acuson S2000 (Siemens, Ерланген, Німеччина).

Але найкраще режим ARFI реалізується при використанні обробки параметрів виникаючих при цьому ЗХ, оскільки дозволяє локальну оцінку модуля Юнга шляхом вимірювання швидкості ЗХ на певній глибині і, отже, оцінку жорсткості локальної ділянки тканини. Метод оцінки еластичності в одній локальній ділянці, де сфокусований імпульс ARF називається *точковою еластографією зсувних хвиль* (point Shear Wave Elastography - pSWE). При зміні фокусування по глибині цей метод є основою побудови двовимірних еластограм за результатами аналізу швидкості поширення ЗХ у поперечному напрямку у кожному з фокусів. Глибина одержання інформації для конвексного датчика перевищує 8 см (при дослідженнях, зокрема, печінки), при цьому не виникає проблем, пов'язаних з наявністю асцитів, і менше обмежень при обстеженні пацієнтів із ожирінням. Завдяки надшвидкому скануванню можлива побудова не тільки двовимірних, а й тривимірних еластограм (3D SWE). Частота оновлення еластограм, заявлена виробниками обладнання сягає до 4 Гц, проте через необхідність усереднення кадрів для покращення якості зображення, фактично вона є вдвічі меншою. Просторова роздільна здатність еластограм ЗХ дещо поступається компресійним методом, проте не містить притаманних методу компресії артефактів. Але головними перевагами SWE є визначення модуля Юнга (хоча й із деякими обмеженнями), та оцінка в'язкості тканин, вимірюючи зміну швидкості зсувної хвилі залежно від частоти. Еластографія з використанням ЗХ, на думку багатьох авторів відрізняється від традиційної компресійної еластографії на основі оцінки поздовжніх деформацій, більшою об'єктивністю визначення кордонів утворень з різною еластичністю та меншою залежністю від досвіду дослідника [34;241], хоча і в цьому випадку потрібно

акуратно маніпулювати датчиком для того, щоб уникнути небажаного здавлювання тканин та появи внаслідок цього помилок та артефактів, а факторів впливу настільки багато, що їх навіть доводиться групувати: залежні від пацієнту, залежні від апарату та залежні від оператора [45].

Перемикаючи фокуси по глибині одночасно з випромінюванням ARF можна з високою швидкістю і імпульс тиску, що ініціює ЗХ, формує конічну поверхню розповсюдження піку їх амплітуди (на кшталт конусу Маха, який просувається вглиб тканин зі швидкістю, набагато (у сотні разів) більшою, ніж швидкість поширення ЗХ (1500 м/с для повздовжніх УЗ хвиль в м'яких тканинах проти декількох м/с для поперечних ЗХ), звідки походить назва *візуалізація надзвукового зсуву* (Supersonic shear imaging - SSI) або *надзвукова зсувохвильова еластографія* (Supersonic shear wave elastography (SSWE) (насправді про перевищення швидкості звуку мова не йдеться, як і про реальне число Маха).

Для отримання інформації про переміщення максимуму зсувних хвиль на всіх глибинах потрібна дуже висока частота кадрів - 3000-4000 за секунду; отримати таку частоту кадрів за традиційного способу сканування неможливо через фізичне обмеження швидкістю поширення ультразвуку в біологічних тканинах. Тому застосовується особа техніка - сканування широким променем та одночасний прийом всіма елементами датчика без сканування та фокусування [200]. При швидкодії сучасних обчислювальних засобів, таким чином можна досягнути 3000 кадрів за секунду і навіть більше, але таке сканування призводить до зниження чутливості та поперечної роздільної здатності. Прикладом може слугувати створена у 2008 році УЗ система Aixplorer (SuperSonic Imagine S.A., Екс-ан-Прованс, Франція), в якій для аналізу поперечних ЗХ використовується дуже висока частота сканування в обмеженому просторі; система працює в реальному часі, що забезпечується швидкодіючою програмою формування зображень, та використовує кольорове кодування (з колірною палітрою, відмінною від загальноприйнятої) [16]. Її було використано в 2014 році для оцінки можливості використання SSI для

моніторингу РЧА в печінці свині *in vivo*. Авторами було визначено поріг еластичності, що передбачає коагуляційний некроз, і зроблено висновок, що SSI може забезпечити точний моніторинг термічної абляції у режимі реального часу [133].

Порівняно нові методи візуалізації еластичності в якості джерела збудження використовують рухи незначного зміщення або вібрації аплікатору (електроду РЧА або антени МХА). Системи, створені з урахуванням цих технологій, дають можливість формувати двовимірне і навіть тривимірне зображення розподілу еластичності тканин у певній зоні. Зміщення тканини, її деформація або модуль пружності візуалізуються за допомогою *еластографії зміщення аплікатора (ЕЗА)* [17;19;87;88;100;160;169;215;227], а швидкість поперечної хвилі визначається за допомогою ультразвукової *вібраційної еластографії аплікатора (ВЕА)* [18,38;40;86].

Техніка ЕЗА, яка полягає в ініціації невеликих – до 1 мм зміщень вільного кінця аплікатору, була запропонована Т.Varghese та співавт. (2002), які використали її для оцінки термічних уражень свинячої печінки *in vivo* після РЧА [215]. Пізніше здатність ЕЗА забезпечити отримання високо контрастних зображень, які можуть бути використані для оцінки протяжності зон термічної абляції, була продемонстрована як на фантомах, так і на інших тваринних моделях [17;19;169], в тому числі й у тривимірному варіанті відстежування [19]. Різновидом ЕЗА є високо контрастне зображення реконструйованого модуля Юнга: візуалізація модуля може точніше відображати зони абляції порівняно з візуалізацією деформації за рахунок кращого співвідношення між корисним сигналом та шумом [88;89].

Незважаючи на те, що перше повідомлення про клінічне використання ЕЗА для оцінки розміру і форми зони РЧА у пацієнта з метастазами в печінці з'явилося в 2008 році [100], тільки зараз метод починає набувати клінічного визнання [160]. Безсумнівними чеснотами ЕЗА є висока контрастність зображень, простота реалізації, можливість вбудування в серійне УЗ обладнання та відсутність обмежень по глибині (оскільки деформація

відбувається в зоні зацікавлення і згасання та розсіювання УЗ хвиль мало впливають на результат). Проте на нього може вплинути кут між датчиком візуалізації та аплікатором: за даними J.Xia та співавт. (2014), області абляції, виявлені за допомогою ЕЗА, щільно корелювали з зонами термічного ураження на гістологічному дослідженні, коли кут становив від 30° до 60°. Однак при величині кута понад 60° кордони вогнищ було важко розрізнити [227].

BEA передбачає використання в якості джерела ЗХ вібрації аплікатора [18]. R.J. DeWalt та T. Varghese (2012) використовували BEA для моніторингу РЧА у печінці великої рогатої худоби *in vitro*, на підставі припущення про поширення як латеральної, так і аксіальної поперечних хвиль. Було продемонстровано, що відповідна обробка сигналу зводить до мінімуму артефакти, які виникають проксимальніше та дистальніше зони абляції і забезпечують її більш точне зображення [38]. BEA було застосовано для візуалізації термічних пошкоджень, що виникли в печінці великої рогатої худоби *in vitro* за допомогою РЧА і МХА, з статистично значущою радіологічною та патогістологічною кореляцією, але для моніторингу процедур черезшкірної абляції в клінічних умовах доопрацювання цього методу ще триває [40]. Для тривимірної реконструкції абляції пухлин з використанням УЗ візуалізації ЗХ хвилі запропоновані: алгоритм реконструкції пучка УЗ площин (SOUPR), кореляційна обробка спекл-картини, доплерівська обробка з оцінкою дисперсії доплерівського спектра або за допомогою алгоритму оцінки градієнта фаз, модифікований режим енергетичного доплера тощо [86]. Одним із можливих шляхів розвитку віброеластографії є метод «повзучих хвиль» (crawling waves) [156], суть якого полягає в тому, що формуються два паралельні джерела зсувних хвиль, внаслідок чого виходить інтерференційна картина, яка містить інформацію про характеристики пружності тканини. Термін «повзучі хвилі» завдячує своєю назвою тому, що мала частота інтерференції або мала зміна фази призводить до відносно повільної зміни картини [211].

Різноманіття існуючих та триваючій пошук нових методик УЗ еластографії є кращим свідченням того, що жодна з них й досі повністю не відповідає всім вимогам до методу контролю за через шкірною термоабляцією пухлин печінки. Але очевидно, що певні методики, які залишили дослідницькі лабораторії і починають опановувати клінічне середовище, - і в першу чергу зсувнохвильова еластометрія, можуть на підставі кількісних параметрів забезпечити виявлення незворотного термічного пошкодження паренхіми печінки, яке важко або неможливо диференціювати при використанні традиційних методів УЗ візуалізації. Останнім часом серійне УЗ обладнання експертного або преміум класу більшості виробників комплектується відповідними модулями, і широкому клінічному розповсюдженню методики зсувнохвильової еластометрії для контролю термоабляції пухлин печінки заважає, в першу чергу, брак або відсутність інформації про динаміку значень модуля Юнга під час РЧА та їх просторовий розподіл залежно від відстані до аплікатора, глибини його розташування, взаємовідносин вогнища із судинами печінки, її межами та прилеглими органами, - що і склало зміст нашого дослідження.

## 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Експериментальні дослідження

#### 2.1.1. Експериментальна модель печінки.

Експериментальна частина роботи базується на дослідженні *ex vivo* свинячої печінки. Вибір такої експериментальної моделі був обумовлений як співставністю розмірів печінки дорослої свині і людини, так і схожістю їх харчової поведінки. Для досліджень було використано печінки 7 свиней Полтавської породи віком 6-8 місяців із живою вагою 100-140 кг. Після забою тварин печінка вилучалась і після злиття крові вимочувалася у фізіологічному розчині з подальшою дегазацією стисканням. Вага підготованих таким чином зразків печінки коливалась від 1,4 до 1,9 кг, складаючи у середньому  $(1,630 \pm 0,187)$  кг.

Печінку не охолоджували, дослідження здійснювали при кімнатній температурі (20 – 22 °C). Зразки розміщувалися в пластиковому контейнері на рівній поверхні (Мал. 2.1), для зменшення артефактів зворотного розсіювання відбитого УЗ сигналу між печінкою та дном контейнеру розташовували гелеву прокладку товщиною 1 см. Металеву пластинку пасивного електроду системи РЧА розташовували між тканиною печінки та гелевою прокладкою поза межами проекції майбутньої ділянки абляції та площини сканування УЗ приладу – найчастіше під сегментами лівої латеральної секції.

Для забезпечення адекватного акустичного контакту між поверхнею печінки та трансдюсером останній занурювали в гумову рукавичку з гелем. Після попереднього УЗ дослідження печінки в режимі сірошкального сканування із визначенням товщини зразку та проекції великих судин – розгалуження ворітної вени і печінкових вен обирали місце введення та глибину розташування аплікатору (найчастіше в правій медіальній секції – V- VIII сегментах). При цьому намагалися оцінювати відстань від центру зони майбутньої абляції та її периферії до поверхні печінки та до найближчої великої судини (Мал.2.2.).



Мал. 2.1 – Експериментальна модель печінки в контейнері з гелевою прокладкою та пасивним електродом системи для РЧА.



Мал. 2.2 – Введення аплікатору для РЧА під контролем сонографії.

Після введення активного електроду намагалися досягти візуалізації його робочої зони, після чого для мінімізації компресії та рухів УЗ датчика його фіксували до стінок контейнера таким чином, що контакт з поверхнею печінки здійснювався лише під впливом його ваги. Потім обирали на УЗ зображенні зони розташування контрольних об'ємів для здійснення еластометрії. Через необхідність пересування контрольного об'єму для здійснення визначень МЮ щохвилини обирали не більше трьох зон для еластометрії, локалізація яких

залежала від наявності сонографічних орієнтирів кожного конкретного зразка. Першу намагалися обрати на відстані 1,0 см, другу - на відстані 1,7 –1,8 см, третю – 3,0 см від аплікатора на глибині, що приблизно відповідала середині його робочої зони. Перевагу надавали ділянкам, поруч з якими розташовувалися судини, які можна було використати в якості додаткових орієнтирів. Сканер налаштовували таким чином, щоб фокусна зона та контрольний об'єм для еластометрії розташовувалися на одній глибині.

Потім розпочинали сеанс РЧА із запрограмованою тривалістю 12 хвилин. Вимірювання еластичності обраних зон печінки під час РЧА робили щохвилини, а також через 15, 30 та 60 хвилин після її завершення. В одному зразку печінки послідовно створювали не більше двох вогнищ абляції, після чого робили розтин зразку по площині УЗ зображення, фотофіксацію вогнища абляції із визначенням його розмірів та взяття гістологічного матеріалу із ділянок, що відповідали зонам визначення еластичності. Потім печінку утилізували згідно діючого в Установі порядку.

#### 2.1.2. Створення вогнища радіочастотної абляції.

Для проведення РЧА в роботі використовували монополярну систему для радіочастотної абляції E Series, Cool-tip™ (Covidien LLS, Менсфілд, Масачусетс, США) яка складалася із генератора RFAGEN з потужністю 200 Вт, що працює в радіочастотному діапазоні електромагнітних хвиль (понад 472 кГц), перфузійного насосу з подачею через електрод охолодженого кригою фізіологічного розчину зі швидкістю 100 мл/хв і електродів з охолоджуванням наконечником діаметром 17G (1,4 мм) (Мал.2.3). Генератору задавався режим з початковою потужністю аплікатора 50 Вт та її автоматичним подальшим збільшенням на 10 Вт/хв до досягнення критичних значень імпедансу з тимчасовим припиненням генерації радіочастотних хвиль, після чого система вмикалася до досягнення максимальної напруги з часовим інтервалом дії 12 хвилин. Для визначення температури кінчику електроду система обладнана термопарою.



Мал. 2.3 - Монополярна система для РЧА E Series, Cool-tip™ (Covidien LLS, Менсфілд, Масачусетс, США) у складі генератора RFAGEN та перистальтичного насосу RFAPAC.

Використовували електроди RFA1520 та RFA2020, які являють собою порожнисті голки з двома внутрішніми каналами для відтоку і притоку охолоджуючої рідини загальною довжиною відповідно 15 та 20 см з довжиною робочою зони 2 см (Мал. 2.4).



Мал. 2.4 – Голка-електрод RFA2020 для РЧА.

2.1.3. Ультразвукове дослідження із визначенням еластичності паренхіми печінки.

УЗ дослідження зразків печінки здійснювалося на серійних сканерах ALPINION XCUBE70 (Alpinion Medical Systems, Сеул, Південна Корея з конвексним датчиком SC1-4H частотою 1-4 МГц використання програмного забезпечення X-Elasto) та ARIETTA 750 (Fujifilm Healthcare, Токіо, Японія конвексним датчиком C252 частотою 2-5.2 МГц з використанням програмного забезпечення CombiElasto) (Мал. 2.5.).



Мал. 2.5 – Робочий інтерфейс УЗ сканера ALPINION XCUBE70 (Alpinion Medical Systems, Сеул, Південна Корея) у програмному середовищі X-Elasto.

2.1.4. Гістологічне дослідження.

Вилучені зразки тканин фіксували у 10% нейтральному розчині забуференого формальдегіду з подальшою заливкою парафіном. Після приготування зрізів товщиною 4 мкм та їх фарбуванням гематоксилін-еозином вони аналізувалися досвідченим патологом на предмет некротичних змін.

## 2.2. Клінічні дослідження

Клінічне дослідження було проведено з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи №164 від 04.04.1997 р. «Про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (біомедицини)», Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (1964 р., з подальшими доповненнями, включно до жовтня 2008 р); Наказу МОЗ України від 03.08.2012р. №616 «Про затвердження правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення», Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» зі змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України від 12.07.2012 р. №523, та від 19.02.2024 р. №272.

Всі дослідження та аналізи проводились в атестованих лабораторіях (лабораторія патоморфології - атестат №ПТ-463/10 від 29.12.2010, відділ лабораторної діагностики - атестат № ПТ-156/24 від 27.06.2024) в ліцензованій установі (акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗ України, рішення №1591 від 13.09.2024; Сертифікат про відповідність системи управління якістю вимогам EN ISO 9001:2015 у сфері охорони здоров'я №Q1E 804 253 C1 виданий 22.02.2024).

2.2.1. Дизайн дослідження, загальна характеристика пацієнтів та їх розподіл

Дослідження базується на результатах обстеження та лікування 38 хворих з печінковими метастазами КРР, які перебували у ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім.О.О.Шалімова НАМН України» з 2012 до 2024 року включно. Діагноз КРР виставлявся на підставі даних попереднього обстеження, яке враховувало результати загально клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних візуалізуючих досліджень (УЗД органів черевної порожнини та заочеревинного простору, СКТ органів грудної і

черевної порожнини та малої миски з внутрішньовенним трифазовим контрастуванням, МРТ, езофагогастроудоденоскопія, колоноскопія) та обов'язковою морфологічною верифікацією (гістологічному дослідженню підлягали не тільки тканини первинних пухлин, а і метастазів). Перед початком лікування результати обстеження всіх включених в дослідження пацієнтів розглядалися на міждисциплінарному онкологічному консилиумі, що рекомендував обрання в якості методу лікування РЧА. При формулюванні діагнозу використовували код Міжнародної Класифікації Хворіб (МКХ-10), при визначенні стадії захворювання – клінічну класифікацію TNM 5-ї версії, відповідно до якої в хворих були злоякісні утворення T1-4N0-2M1(hep)G1-4. Згідно з класифікацією L. Gennari (1982), стадія поширеності метастатичного ураження печінки була визначена як I у 21 (55,3 %) пацієнтів, II – у 16 (42,1 %) та III – у 1 (2,6 %); 20 (52,6 %) пацієнтів мали метакронні метастази у печінці та 18 (47,4 %) – синхронні. Чоловіків було 63,2 %, жінок – 36,8 %. Вік пацієнтів коливався від 43 до 84 років, складаючи у середньому (59,8 ± 10,0) років. У дослідження були включені пацієнти зі ступенем функціональної печінкової недостатності не нижче класу А за класифікацією Child-Pugh, соматичний статус яких відповідав 0-2 бали за шкалою ECOG, 80 - 100 % за шкалою Karnofsky і був менше 2 за класифікацією ASA (Табл. 2.1). Для оцінки індексу якості життя пацієнтів застосовано загальний стандартизований опитувальник EORTC QLQ-C30 з модулем QLQ-LMC21.

Таблиця 2.1.

Застосовані у дослідженні критерії включення / виключення пацієнтів

Критерії включення	Критерії виключення
Морфологічно верифікований КРР з метастазами у печінку (з гістологічним дослідженням тканин первинних пухлин і метастазів) T1-4N0-2M1(hep)G1-4	Соматичний та фізичний статус: <ul style="list-style-type: none"> <li>• понад 2 бали за шкалою ECOG;</li> <li>• менш 80 балів за шкалою Karnofsky;</li> <li>• понад 3 клас за ASA.</li> </ul> Функціональна печінкова недостатність класів В та С за Child-Pugh

Для порівняльного аналізу всі пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи – групи дослідження, включено 20 хворих, яким впродовж 2020-2024 років було виконано через шкірну РЧА метастазів в печінці під контролем традиційного сірошкального УЗД та ультразвукової еластометрії (проспективна частина дослідження). До групи порівняння увійшли 18 пацієнтів які зазнали РЧА печінкових метастазів КРР впродовж 2012-2018 років та яким під час РЧА ультразвукова еластометрія печінкової паренхіми не виконувалася (ретроспективна частина дослідження).

Групи дослідження та порівняння виявилися співставними, оскільки вірогідно не відрізнялися за основними демографічними показниками, а також за кількістю, локалізацією та розмірами метастатичних вогнищ, супутньою патологією, іншими прогностичними факторами, змістом і термінами до операційного та післяопераційного обстеження та відрізнялися тільки за характером інтраопераційного моніторингу за процедурою РЧА (Табл.2.2.). Середній вік хворих основної групи склав ( $61,2 \pm 9,9$ ) років, групи порівняння – ( $57,2 \pm 10,2$ ) років.

Таблиця 2.2.  
Загальна характеристика включених в дослідження пацієнтів

Ознака	Досліджувана група (n=20)	Група порівняння (n=18)	p
Стать, абс. (%):			
• чоловіків	13 (65,0)	11 (61,1)	-
• жінок	7 (35,0)	7 (38,9)	-
Вік, років:			
- діапазон	43 - 84	44 - 81	
- (M ± SD)	(61,2 ± 9,9)	(57,2 ± 9,4)	0,105
Кількість метастазів в хворого, абс. (%):			
- 1	13 (65,0)	11 (61,1)	-
- 2	4 (20,0)	5 (27,8)	-
- 3	2 (10,0)	2 (11,1)	-
- 4	1 (5,0)	-	-
Локалізація метастазів, абс. (%):			
- Права доля	12 (60,0)	9 (50,0)	-
- Ліва доля	5 (25,0)	3 (16,7)	-
	3 (15,0)	6 (33,3)	-

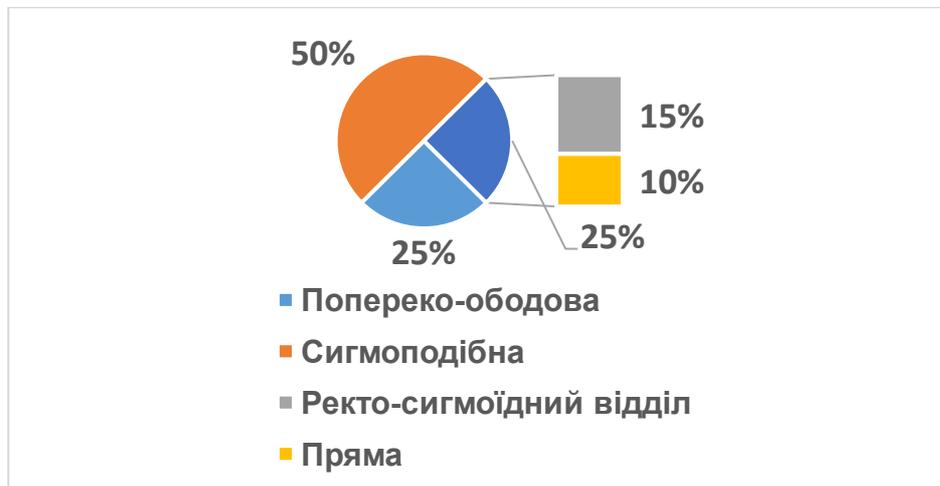
- Білобарні			
Розмір метастазів, мм (M ± SD), діапазон та розподіл за розміром у максимальному вимірі:	(19,0 ± 11,0) 4 - 52	(22,8 ± 8,7) 8 -35	0,093 -
- до 10 мм	5 (16,2)	2 (7,4)	-
- 11-20 мм	17 (54,8)	14 (51,9)	-
- 21-30 мм	4 (12,9)	8 (29,6)	-
- 31-40 мм	4 (12,9)	3 (11,1)	-
- понад 40 мм	1 (3,2)	-	-
Локалізація вогнищ по сегментах печінки, абс. (%):			
- I	1 (3,2)	1 (3,7)	-
- II	3 (9,7)	3 (11,1)	-
- III	1 (3,2)	1 (3,7)	-
- IV	5 (16,1)	5 (18,6)	-
- V	4 (12,9)	4 (14,8)	-
- VI	7 (22,6)	6 (22,2)	-
- VII	8 (25,9)	6 (22,2)	-
- VIII	2 (6,4)	1 (3,7)	-
- Усього	31 (100,0)	27 (100,0)	-
Гістологічна структура первинної пухлини, абс. (%):			
- високодиференційована аденокарцинома товстої кишки (АКТК) G1;	-	1 (5,5)	-
- помірнодиференційована АКТК (G2) ;	17 (85,0)	11 (61,1)	-
- низькодиференційована АКТК (G3);	2 (10,0)	5 (27,8)	-
- муцинозна (слизова) аденокарцинома.	1 (5,0)	1 (5,5)	-
Метастази, абс. (%):			
- Синхронні	5 (25,0)	4 (22,3)	-
- Метакронні	15 (75,0)	14 (77,7)	-
Попереднє лікування, абс. (%):			
- не було	2 (10,0)	1 (5,5)	-
- хірургічна резекція	17 (85,0)	14 (77,8)	-
- хіміотерапія	17 (85,0)	3 (16,7)	-
- абляція	4 (20,0)	-	-
- променева терапія	1 (5,0)	-	-
- понад 2 модальності	4 (20,0)	-	-
Скарги, абс. (%):			
- Абдомінальний біль	4 (20,0)	4 (22,2)	-
- Здуття, дискомфорт у животі	6 (30,0)	6 (33,3)	-
- Кров у стільці	3 (15,0)	4 (22,2)	-

- Закрепи / діарея	9 (45,0)	6 (33,3)	-
- Лихоманка	1 (5,0)	-	-
- Жовтяниця	1 (5,0)	2 (11,1)	-
- Втрата ваги	1 (5,0)	2 (11,1)	-
- Втрата апетиту, ваги	2 (10,0)	3 (16,7)	-
- Відсутність проявів	6 (30,0)	5 (27,8)	-
Супутня патологія, абс. (%):			
Гіпертонічна хвороба	10 (50,0)	9 (50,0)	-
ІХС	9 (45,0)	8 (44,4)	-
Еритематозна гастропатія	8 (40,0)	6 (33,3)	-
Цукровий діабет II типу	2 (10,0)	3 (16,7)	-
Сечокам'яна хвороба	2 (10,0)	1 (5,6)	-
Виразкова хвороба шлунку	2 (10,0)	1 (5,6)	-
Варикозна хвороба	2 (10,0)	3 (16,7)	-
Гемангіома печінки	2 (10,0)	-	-
Хронічний гастрит	2 (10,0)	2 (11,1)	-
Хронічний геморої	2 (10,0)	1 (5,6)	-
Аневризма черевної аорти	1 (5,0)	-	-
Кіста нирки	1 (5,0)	1 (5,6)	-
Кіста підшлункової залози	1 (5,0)	-	-
Аденома наднирнику	1 (5,0)	-	-
Тромбоз гілки ворітної вени	1 (5,0)	-	-
Хронічний холецистит	1 (5,0)	1 (5,6)	-
Лабораторні показники (M ± SD):			
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,8 ± 4,2	8,9 ± 3,5	0,072
Загальний білок, г/л	70,5 ± 7,0	68,9 ± 7,1	0,092
Сироватковий альбумін, г/л	40,8 ± 4,4	37,7 ± 3,9	0,103
АЛТ, Од/л	49,1 ± 9,7	45,7 ± 4,9	0,086
АСТ, Од/л	42,5 ± 10,6	34,8 ± 4,6	0,059
Креатинін, мкмоль/л	81,4 ± 18,1	76,8 ± 40,6	0,094
Сечовина, ммоль/л	4,9 ± 1,3	5,0 ± 1,7	0,169
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,3 ± 0,7	4,0 ± 0,9	0,107
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,3 ± 2,2	6,1 ± 2,4	0,104
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	211,3 ± 61,6	202,1 ± 70,4	0,089
Гемоглобін, г/л	129,3 ± 21,7	128,2 ± 14,8	0,114
Гематокрит, %	38,5 ± 6,8	38,1 ± 4,7	0,118
ШОЕ, мм/год	15,0 ± 9,6	20,2 ± 14,7	0,064
Протромбіновий час, с	11,8 ± 1,9	12,1 ± 2,4	0,097
Фібриноген, г/л	4,2 ± 0,6	4,1 ± 1,2	0,092
МНВ	1,09 ± 0,13	1,09 ± 0,10	0,106

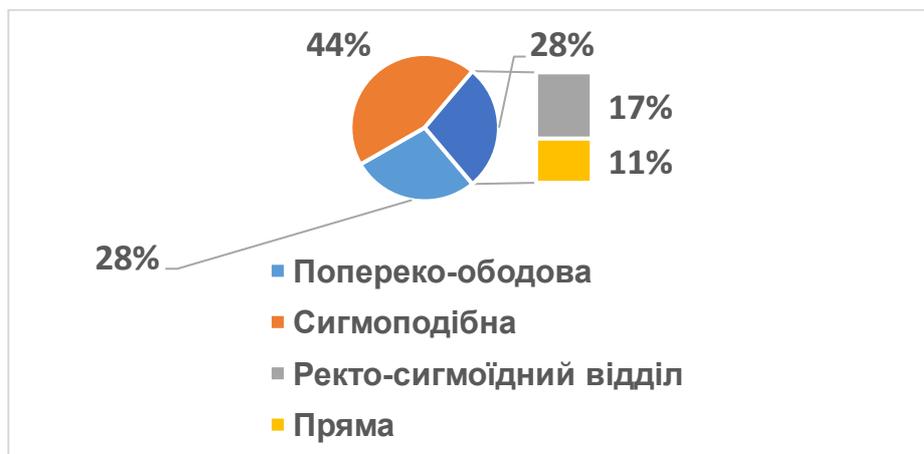
Локалізація первинної пухлини в досліджуваній групі була наступною: товстої кишки – 18 (90,0 %) хворих, з яких 10 (50,0 %) мали пухлину в сигмовидній кишці та 3 (15,0 %) – в ректосигмоїдній області; прямої кишки – 2 (10,0 %) хворих (Мал.2.6). За винятком 2 пацієнтів вони зазнали комбінованого лікування – хірургічної резекції ураженої пухлиною кишки та хіміотерапії,

причому 6 з них (33,3 %) також виконувалися резекція або енуклеація печінкових метастазів, 3 (16,7%) – ще й РЧА печінкових вогнищ, а одному було проведено курс променевої терапії.

В групі порівняння також переважали пухлини сигмовидної та прямої кишки: 5 пацієнтам було діагностовано рак попереково-ободової кишки, 11 – сигмоподібної кишки та ректосигмоїдної області, 2 – рак прямої кишки (Мал.2.7). Але на відміну від досліджуваної групи, вони не отримували комбінованого лікування – перед виконанням РЧА 14 з них (77,8 %) зазнали хірургічного лікування, а 3 (16,7 %) – хіміотерапії.



Мал. 2.6. Розподіл первинних пухлин за локалізацією в досліджуваній групі.



Мал. 2.7. Розподіл первинних пухлин за локалізацією в групі порівняння.

В обох групах абсолютну більшість (85,0 та 61,1 % відповідно) склали метастази помірно диференційованої (G2) аденокарциноми товстої кишки, значно переважали метакронні (75,0 та 77,7 % відповідно). Більшість виявлених метастатичних вогнищ в обох групах розташовувалася в межах V, VI та VII сегментів (71,4 та 57,9 % відповідно для досліджуваної групи та групи порівняння).

Клінічна картина не мала явних патогномонічних ознак – переважали здуття і дискомфорт у животі та порушення стільця, біль або кров у стільці мали місце приблизно в кожного п'ятого хворого (20,0 і 22,2 % та 15,0 і 22,2 % для досліджуваної групи та групи порівняння відповідно).

Серед супутньої патології в обох групах домінували гіпертонічна хвороба та ІХС, які зустрічалися у 50 та 45 % відповідно; також звертало на себе увагу доволі часте виявлення під час ендоскопії еритематозної гастродуоденопатії – 40,0 та 33,3 % для досліджуваної та групи порівняння відповідно. Решта нозологій зустрічалися спорадично.

Серед показників загального та біохімічного аналізів крові, що відбивали стан детоксикаційної (загальний білірубін), білково-синтетичної (загальний білок, сироватковий альбумін, протромбіновий час, МНВ) функції печінки, гемопоезу (гемоглобін), цитолітичні зміни гепатоцитів (АЛТ, АСТ), стан клубочкової фільтрації (креатинін, сечовина) та також не спостерігалось виражених відхилень, що свідчило про відносно компенсований стан пацієнтів.

#### 2.2.2. Методи обстеження

На доопераційному етапі всім пацієнтам з печінковими метастазами КРР виконували УЗД органів черевної порожнини, малої миски та поза очеревинного простору, езофагогастродуоденофіброскопію, колоноскопію, мультidetекторну СКТ, МРТ. Рентгеноконтрастну ангіографію, ПЕТ-КТ та інші інструментальні дослідження виконувалися додатково з приводу супутньої патології або ускладнень, покази до їх виконання визначали індивідуально.

### 2.2.2.1. Ультразвукове дослідження

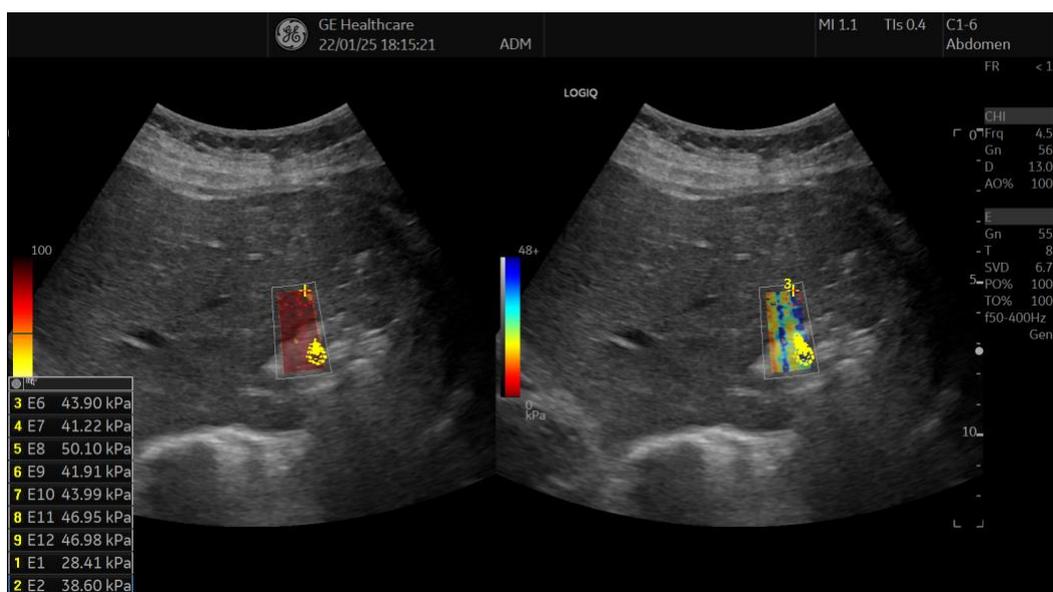
Скринінговим методом обстеження було обрано УЗД органів гепатобіліарної системи, яке виконувалося на УЗ сканерах APPLIO 500 (Toshiba (Canon) Medical Systems Corporation, Токіо, Японія), ARIETTA 750 (Fujifilm Healthcare, Токіо, Японія) та LOGIC E10s (General Electric Healthcare, США) конвексними датчиками частотою 3,5-5,0 МГц. УЗД виконували за загальноприйнятою методикою сонографічних досліджень: суворо натщесерце, після 2-3 денної ферментної підготовки, виключення перед УЗД діагностичних процедур, котрі можуть утруднювати візуалізацію органів черевної порожнини (ендоскопічні та рентгенологічні обстеження органів системи травлення). Дослідження проводили в положенні хворого на спині чи на лівому боці, при потребі переводили пацієнта у вертикальне положення. Вивчали стан печінки, жовчних проток та отримували дані про характер супутньої патології органів черевної порожнини.

Під час сіро шкального УЗД виявляли вогнищеві зміни паренхіми печінки, визначали їх локалізацію та розміри, оцінювали їх ехогенність та текстуру, чіткість контуру, визначали відстань до краю печінки та найближчих трубчастих структур (судини, жовчні протоки) а також проводили оцінку інших органів черевної порожнини та заочеревинного простору. Визначали наявність чи відсутність поза печінкових метастазів, збільшення лімфатичних вузлів, наявні ускладнення зі сторони інших органів та систем ознаки обтураційної жовтяниці, кишкової непрохідності тощо. За допомогою дуплексного сканування з кольоровим доплеровським картуванням оцінювали зв'язок виявленого вогнища з судинами (компресію, інвазію судин), в режимі імпульсно хвильової доплерографії намагалися здійснити якісний та кількісний аналіз кровоплину (в артеріях визначали максимальну лінійну швидкість кровоплину, індекси опору та пульсації, в венах – максимальну та середню лінійні швидкості кровоплину). На підставі отриманих даних робили висновки про ступінь васкуляризації пухлини, її контакту з магістральними судинами, ступінь інвазії та наявність колатерального кровообігу. Ознаками

компресії вен вважали звуження просвіту в зоні пухлинного утворення, збільшення діаметру в проксимальному від пухлини відділі судини, зміни показників кровообігу.

#### 2.2.2.2. Ультразвукова зсувно-хвильова еластографія

Визначення показників жорсткості тканини печінки на етапі обстеження перед РЧА проводили у положенні пацієнта лежачи на спині з витягнутою над головою правою рукою для розтягування міжреберних м'язів для забезпечення належного акустичного вікна [42]. За 5-7 секунд до початку вимірювань просили пацієнтів затримати дихання для уникнення артефактів та намагалися тримати трансдюсер нерухомо без натискань на шкіру. Кольорову «коробку» зсувно-хвильової еластографії розмірами 3 × 3 см розташовували у відповідній частині печінки таким чином, щоб уникнути великих судин та щоб її верхній край знаходився на відстані не менш 1,0 см від капсули Гліссона. Потім в межах кольорового картування розміщували зону інтересу діаметром 1 см і проводили визначення модулю жорсткості  $E$  (МЮ). Середнє значення кількох результативних вимірювань, визначене приладом і виражене в кіло Паскалях, використовувалося як репрезентативне вимірювання в кожного пацієнта (Мал.2.8). [42].



Мал. 2.8 – Визначення модулю жорсткості метастатичного вогнища в паренхімі печінки.

Аналітична варіабельність (коефіцієнт варіації в серії вимірювань одного об'єкту) визначався вибірково в серіях з 5 вимірювань вищезазначеного показника для 10 обстежених. Коефіцієнт надійності розраховувався наступним чином :

$$K = 1 - \sigma_A^2 / \sigma_M^2 , \quad (2.1)$$

де  $K$  – коефіцієнт надійності,  $\sigma_A^2$  – середня величина дисперсії за результатами повторних вимірювань кількох об'єктів,  $\sigma_M^2$  – дисперсії середніх величин при повторному аналізі кожного з вимірювань. Розрахункове значення  $K$  склало 0,72 (значення  $K$  нижче 0,4 вважаються поганою надійністю, значення вище 0,75 можна вважати відмінною надійністю, а значення від 0,40 до 0,75 слід вважати середньою або хорошою надійністю [55]).

#### 2.2.2.3. Комп'ютерна томографія

Мультидетекторну СКТ проводили на апаратах Light Speed Pro 16 (Genertal Electric, США) та Somatom Edge Plus (Siemens Healthcare GmbH, Німеччина). Застовували методику подвійного контрастування з використанням МІР-режиму та виконанням 3D реконструкції. Сканування виконували при колімації рентгенівського випромінювання 2,5 та товщині реконструкції 5 мм. Потім проводили реконструкцію по 1,25 мм. Протокол включав нативне дослідження та дослідження з контрастним підсиленням. Для підсилення використовували неіонний контрастний препарат, що вводили за допомогою автоматичного інжектору зі швидкістю 3 мл/с в кількості 100 мл. Затримка початку сканування для отримання артеріальної фази визначалась автоматично по програмі Volus tracking. В середньому вона складала 20 секунд від початку введення контрастного препарату. Венозну фазу отримували на 40 секунді від закінчення артеріальної фази. Вбудоване програмне забезпечення забезпечувало отримання зображень внутрішніх органів в поперечному зрізі із заданим інтервалом глибини зрізів з подальшою реконструкцією.

При виявленні пухлинних утворень в органах черевної порожнини та поза очеревинного простору визначали їх локалізацію, розміри, форму, структуру, за допомогою оцінки щільності пухлини та навколишніх тканин, наявність чи

відсутність капсули, відношення пухлини до судин та навколишніх органів; при наявності ознак інтимного сполучення пухлинного утворення з магістральними судинами оцінювали ступінь можливої інвазії, протяжність контакту, наявність чи відсутність прохідності даних судинних структур та судинну архітектуру цієї зони. Проте головним завданням МСКТ вважали визначення вогнищевої патології печінки з ознаками її метастатичного походження. Критеріями наявності печінкових метастазів КРР вважали наявність в органі гіпо- або гіперденсивних утворень, що мали відмінну структуру від навколишньої паренхіми печінки, наявний гіперденсивний ободок по периферії новоутворення та часткове накопичування контрастної рідини (з подальшою диференціацією з гемангіомами печінки, що можуть мати схожу рентгенологічну картину). Критеріями наявних метастазів в лімфатичних вузлах вважали їх збільшення понад 1 см, множинний характер ураження та щільність, що подібна або більша за щільність первинної пухлини.

#### 2.2.2.4. Магнітно-резонансна томографія

Магнітно-резонансну томографію проводили на магнітно-резонансному томографі Magnetom Avanto (Siemens Healthcare GmbH, Німеччина) з напруженістю магнітного поля 1,5 тесла, з використанням котушки для всього тіла. Використовували режим гепатохолангіографії з отриманням сильно зважених за T2 зображень із подальшою тривимірною реконструкцією. Внутрішньовенне болюсне контрастне посилення при МРТ виконували з використанням введення автоматичним інжектором контрастної рідини - хелатів гадолінію (Гадовіст, Магневіст, Примовіст) з розрахунку 2 мл/кг маси тіла пацієнта та швидкістю введення 2-3 мл/с з наступним введенням болюсу сольового розчину. Дослідження виконували в аксіальній проекції в нативну, артеріальну, порталну та відстрочені фази контрастного посилення (до введення контрастної рідини та через 15сек., 30 сек., 180 сек. з моменту початку введення).

#### 2.2.2.5. Ендоскопічні дослідження

Метою ендоскопічних досліджень було виявлення ознак наявності пухлин системи травлення. Ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки з високою роздільною здатністю проводили за допомогою гастродуоденоскопів GIF EZ1500 / EVIS X1 CV1500, HQ-190, -180 / EVIS EXERA II, EVIS EXERA III, (Olympus, Японія) з використанням цифрової хромоскопії. Дослідження проводили суворо натще, в положенні хворого на лівому боці, після попередньої анестезії задньої стінки глотки. При огляді оцінювали стан стравохідно-кардіального переходу, наявність та ступінь варикозного розширення вен стравоходу, стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Колоноскопію виконували з використанням колоноскопів CF-H180AL/I EVIS EXERA II, CF-EZ1500DL /EVIS X1 CV1500 (Olympus, Японія) після відповідної підготовки пацієнта (дієтичні обмеження напередодні, застосування осмотичних проносних засобів).

При виявленні пухлин шлунково-кишкового тракту виконувалося щипкове взяття матеріалу для патоморфологічного дослідження через робочий канал ендоскопу.

#### 2.2.2.6. Через шкірна біопсія

Черезшкірна біопсія під ультразвуковим контролем забору матеріалу з патологічного осередку на до операційному етапі виконувалася з метою верифікації діагнозу при виявленні об'ємних утворень печінки. Черезшкірна біопсія виконувалася також для визначення характеру перебігу патологічного процесу після РЧА для контролю повноти її виконання. Усі втручання мали на меті отримати фрагмент тканини пухлини (трепан-біопсія), як до втручання так і строки 1, 3, 6 та 12 місяців після проведення сеансу РЧА.

Тканинна біопсія печінки виконувалась з використанням спеціалізованих голок з ріжучими стилетами (18G, BIOCUT), що дозволяло отримувати фрагмент тканини. Забір фрагменту тканини виконували на межі паренхіма – пухлина. Маніпуляція виконувалася наступним чином. Під контролем сонографії вибирався максимально короткий шлях від шкіри до вогнища-

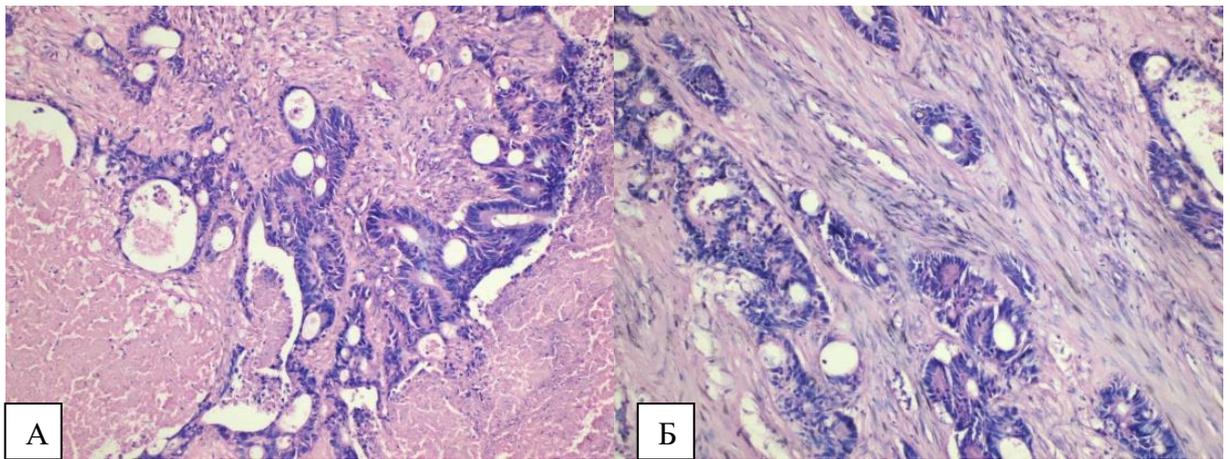
"мішені" в печінці, оминаючи порожнисті органи черевної порожнини, крупні судини печінки, жовчний міхур та магістральні жовчні шляхи, а також плевральну порожнину. Після вибору доступу та місцевого знеболення при затримці дихання виконували пункцію метастатичного утвору печінки. Забір біопсійного матеріалу частіше всього проводили в положенні на одному із боків, з використанням підкладки, через міжреберний проміжок.

Хід голки під час маніпуляції постійно контролювали на екрані монітора, що дозволяло не травмувати порожнисті структури печінки (судини, протоки). Доступ до патологічного утвору також залежав від його локалізації в паренхімі печінки. Забір матеріалу проводився від центру утвору до периферії шляхом декількох контрольованих переміщень голки на його периферію).

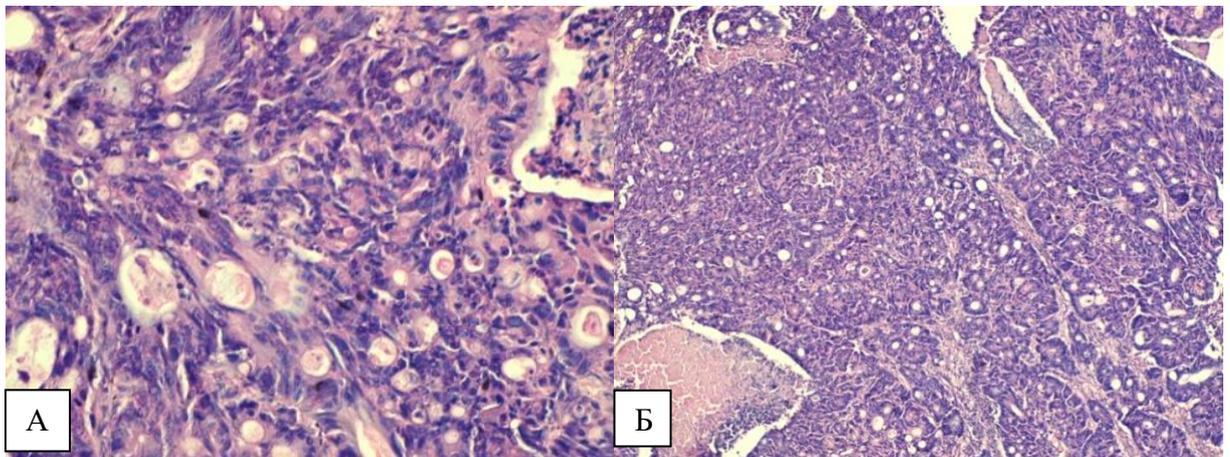
Отриманий при трепан-біопсії фрагмент тканини до 1-2 сантиметрів довжиною поміщали в контейнер з приготовленим розчином з масовою часткою нейтрального 10 % розчину формальдегіду та передавали для подальшої роботи з ним в лабораторію патоморфології. Застосування трепан біопсії дозволяло в усіх випадках отримувати фрагмент тканини завдовжки до 10 мм із збереженою архітектонікою для гістоморфологічного дослідження, достатній для верифікації патологічного процесу.

#### 2.2.2.7. Морфологічні дослідження

Морфологічному дослідженню для верифікації діагнозу підлягали всі об'ємні утворення шлунково-кишкового тракту, виявлені під час ендоскопічних досліджень. Також вони виконувалися на біоптатах, отриманих з вогнищевих уражень печінки шляхом черезшкірної біопсії під ультразвуковим контролем забору матеріалу з патологічного осередку. Після фіксації матеріалу, отриманого шляхом щипкової та трепан-біопсії, у забуференому 10 % розчині формальдегіду здійснювалися парафінова заливка зразків, приготування зрізів товщиною 4 мкм та їх фарбування гематоксилін-еозином з подальшим мікроскопічним вивченням під різним збільшенням (Мал. 2.9, 2.10) досвідченим патологом для визначення типу пухлини, ступеню її диференціації та ступеню лікувального патоморфозу.



Мал. 2.9. Метастази колоректального раку в печінку. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення: 200 (ок.10, об.20). А - помірно диференційована аденокарцинома з значними некротичними змінами; Б - помірно диференційована аденокарцинома з масивною фіброзною стромою.



Мал. 2.10. Метастази колоректального раку в печінку. Забарвлення гематоксиліном-еозином. А - мало диференційована аденокарцинома з незначними некротичними змінами. Збільшення: 100 (ок.10, об.10). Б - мало диференційована аденокарцинома з осередками некрозу. Збільшення 40 (ок.10, об.4).

#### 2.2.2.8. Радіочастотна абляція

РЧА здійснювалося в умовах спеціально обладнаної операційної кімнати з можливістю конверсії втручання (Мал. 2.11). Пацієнт знаходився на операційному столі в положенні на спині або на лівому боці. Після ввідної анестезії (1 % розчин пропофолу 2,0 мг/кг маси тіла) застосовували інгаляційний наркоз (севофлуран-киснево-повітряною сумішшю) з постійною підтримуючою інфузією пропофолу в дозі 4 мг/(кг·год).

Для проведення РЧА в роботі використовували монополярну систему для радіочастотної абляції E Series, Cool-tip™ (Covidien LLS, Менсфілд, Масачусетс, США) яка складалася із генератора RFAGEN з потужністю 200 Вт, що працює в радіочастотному діапазоні електромагнітних хвиль (понад 472 кГц), перфузійного насосу з подачею через електрод охолодженого кригою фізіологічного розчину зі швидкістю 100 мл/хв і електродів з охолоджуванним наконечником діаметром 17G (1,4 мм).

Нейтральний електрод кріпився на відстані 30-40 см від зони абляції. При положенні хворого на спині електрод закріплювали на спині позаду печінки, при положенні на лівому боці – на передній поверхні живота нижче краю реберної дуги або на стегнах. Перфузійний насос заправляли стерильним розчином з масовою часткою хлориду натрію 0,9 % з приєднаним до нього 1,0–1,5 метровим прозорим подовжувачем, другий кінець якого сягав електрода. До останнього також приєднували струм передаючий кабель від генератора.



Мал. 2.11. – Загальний вигляд операційної під час РЧА.

Залежно від розмірів вогнища та глибини його розташування використовували одиночні аплікатори RFA1520, RFA1530, RFA2020, RFA2030 RFA2530 (які являють собою порожнисті голки з двома внутрішніми каналами для відтоку і притоку охолоджуючої рідини загальною довжиною відповідно 15, 20 або 25 см з довжиною робочою зоною 2 або 3 см) або їх набори (RFA154003, RFA25403) або кластерні електроди RFAC2025. Аплікатор(и) через шкірно заводили в центр патологічного вогнища під сонографічним контролем найкоротшим та най безпечним шляхом через міжребер'я або передню черевну стінку.

Сеанс РЧА розпочинали із запрограмованою тривалістю 12 хвилин і початковою потужністю аплікатора 50 Вт та її автоматичним подальшим збільшенням на 10 Вт/хв до досягнення критичних значень імпедансу з тимчасовим припиненням генерації радіочастотних хвиль (режим «Impedance Control»), після чого система вмикалася і вимикалася до досягнення 12 хвилин. Слідкували за температурою кінчику електроду (система обладнана термопарою).

Тривалість одного сеансу РЧА складала від 12 до 48 хв (від одного до 4 циклів) та залежала від розмірів вогнища, кількості задіяних аплікаторів, температури на кінчику аплікатору . З метою попередження імплантанційного метастазування і досягнення гемостазу операцію закінчували коагуляцією пункційного каналу, яку проводили без інфузії фізіологічного розчину.

#### 2.2.2.9. Статистична обробка даних

Аналіз даних проводився з використанням ліцензованої програми IBM Statistical Package of Social Science (SPSS) Statistics v 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США). Описова статистика у роботі представлена у вигляді середньої арифметичної та стандартного відхилення  $M$  ( $SD$ ) або як медіани із зазначенням міжквартильного розмаху ( $IQR$ ). Перевірка на нормальність розподілу даних проводилася за допомогою тесту Шапіро – Уїлка (Shapiro-Wilk  $W$  test). Змінні, що демонстрували нормальний розподіл, проаналізовано з використанням  $t$ -

тесту для незалежних вибірок. Для порівняння результатів в динаміці використали параметричний критерій (парний t-test) і непараметричний тест Вілкоксона. Для співставлення (порівняння) результатів між трьома експериментальними вибірками станом на окремі часові періоди (хвилини) використали дисперсійний аналіз (ANOVA) з контролем результатів за непараметричним тестом Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis rank test). Всі визначені оцінки статистичної значимості різниці за параметричними та непараметричними тестами були співставними, що підтверджує статистичну репрезентативність оцінки результатів.

Функцію виживання визначали за методом Kaplan-Meier, порівняння кривих виживання здійснювали із застосуванням Log-Rank тесту. Межею статистичної значущості вважали рівень р-значення  $<0,05$ . Всі визначені оцінки статистичної значимості різниці за параметричними та непараметричними тестами були співставними

### РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ ПАРЕНХИМИ ПЕЧІНКИ ПІД ЧАС ЇЇ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Підґрунтям для можливого використання УЗ-еластографії для контролю за здійсненням гіпертермічної абляції новоутворень печінки послуговувалі експериментальні дослідження останнього десятиріччя, в яких за допомогою різних еластографічних методик було продемонстровано зміни їх показників у відповідь на нагрів паренхіми печінки. В якості експериментальних моделей використовувалися печінка щурів [197], собак [113], кролів [121;195], свиней [133;238] *in vivo*, та корів [175] і свиней [21;103;210] *ex vivo*. Вибір використаної в даній роботі моделі - дослідженні свинячої печінки *ex vivo*, був обумовлений не стільки її доступністю, скільки співставністю розмірів печінки дорослої свині і людини та схожістю їх харчової поведінки.

За результатами визначення МЮ в обраних ділянках паренхіми печінки до початку РЧА, її пружність коливалася в межах від 4,1 до 9,3 кПа, складаючи у середньому  $(6,64 \pm 1,55)$  кПа.

Впродовж РЧА максимальна потужність аплікатора на різних зразках печінки коливалася від 102 до 116 Вт, складаючи у середньому  $(109,67 \pm 4,97)$  Вт. В усіх зразках печінки під час виконання РЧА, починаючи з 3-4 хвилини процедури, формувалася гіперехогенна “хмара” з акустичною тінню поза нею, яка виникала ближче до кончику електрода, поступово поширювалася у проксимальному напрямку і на 11-12 хвилинах охоплювала значну ділянку паренхіми навколо робочої частини аплікатора. На 12 хвилині абляції її поперечний розмір коливався від 16 до 20 мм, складаючи в середньому  $(18,0 \pm 1,41)$  мм; повздовжній розмір не визначався через наявність акустичної тіні. Через 15 хвилин по завершенні РЧА навколо електроду ця зона трансформувалася в гіперехогенну ділянку паренхіми без акустичного затінювання поза нею.

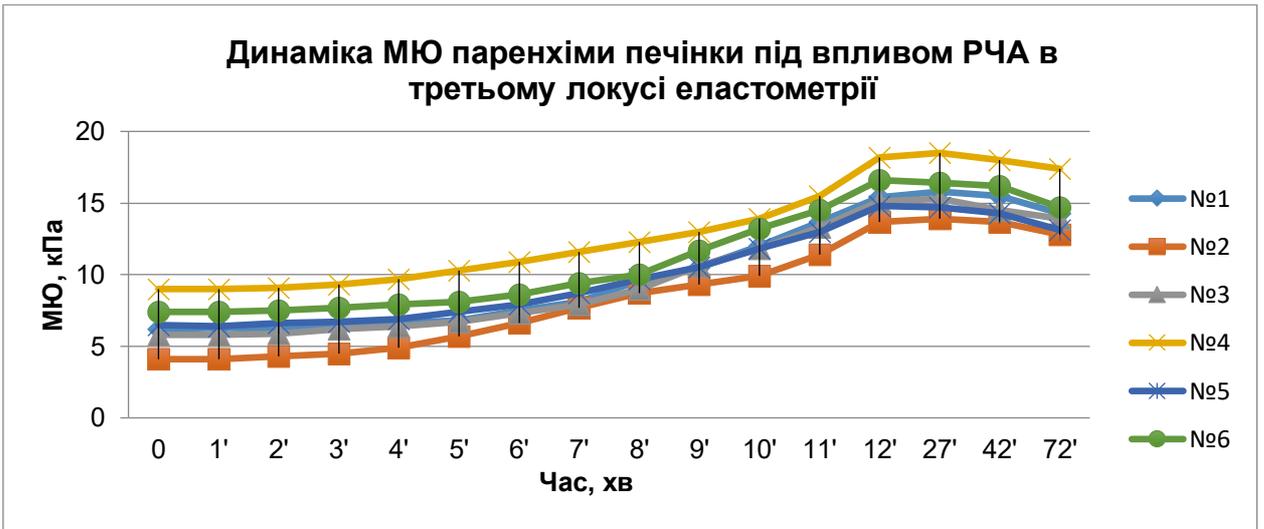
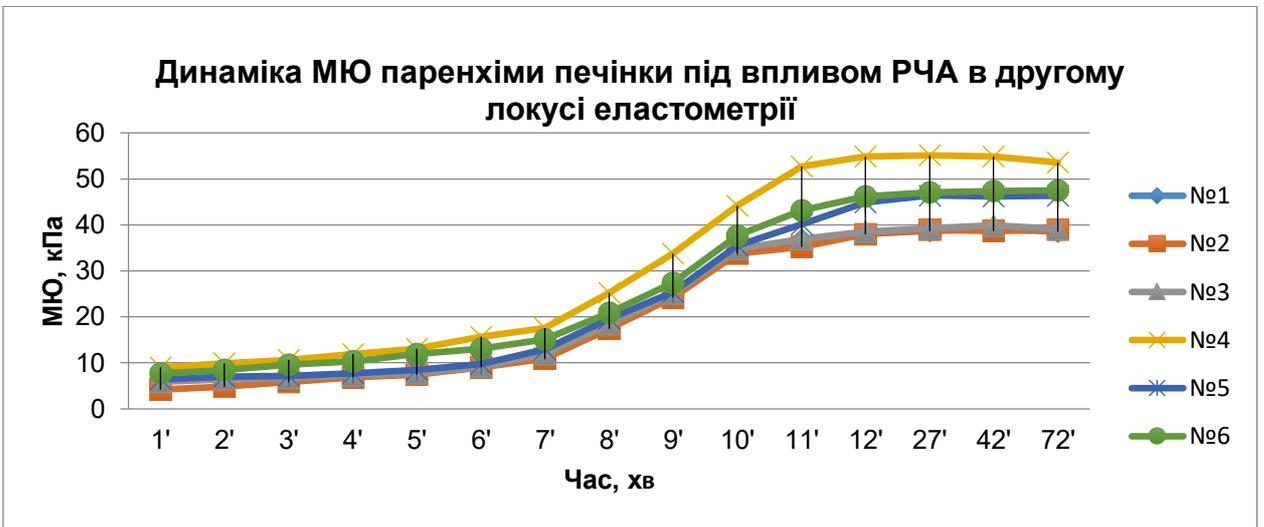
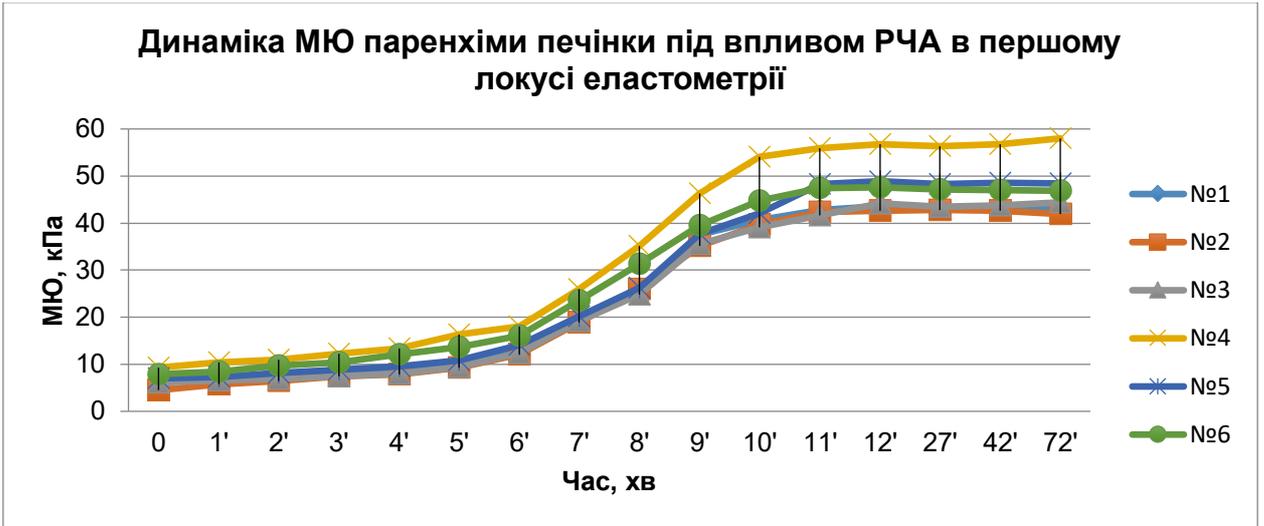
Отримані значення МЮ обраних зон інтересу на УЗ зрізах паренхіми печінки наведені в Табл.3.1, а їх динаміку надано на Мал. 3.1.

Таблиця 3.1

Зразок печінки	Час від початку РЧА, хв										Час після РЧА, хв					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	30	60
Локус 1																
№1	6,4	6,7	7,3	8,6	9,1	9,9	12,7	19,9	25,8	37,5	40,6	42,7	43,6	43,2	43,5	42,9
№2	4,5	5,7	6,4	7,5	7,9	9,3	12,1	18,9	26,0	35,2	39,6	42,4	42,6	42,8	42,6	41,9
№3	6,1	6,6	6,8	7,5	8,0	9,4	12,4	19,1	24,8	35,6	39,1	41,6	44,2	43,5	43,8	44,4
№4	9,3	10,4	11,0	12,3	13,4	16,3	18,0	26,0	35,1	46,3	54,1	55,9	56,7	56,4	56,7	58,0
№5	7,0	7,3	8,2	8,9	9,5	10,8	14,1	20,1	26,3	37,7	42,1	48,3	48,9	48,3	48,5	48,4
№6	7,9	8,4	9,7	10,4	12,1	13,6	16,0	23,5	31,3	39,5	44,7	47,4	47,6	47,2	47,0	46,9
M ± SD	6,87 ± 1,64	7,52 ± 1,67	8,23 ± 1,79	9,20 ± 1,86	10,0 ± 2,25	11,55 ± 2,82	14,22 ± 2,35	21,25 ± 2,86	28,22 ± 4,07	38,63 ± 4,07	43,37 ± 5,63	46,38 ± 5,43	47,27 ± 5,22	46,9 ± 5,18	47,02 ± 5,26	47,08 ± 5,87
p	-	0,01039	0,00487	0,00534	0,01172	0,00300	7,93E-0,5	1,99E-0,5	4,77E-0,5	9,07E-0,6	0,00096	0,00581	0,05947	0,14614	0,30186	0,88851
Локус 2																
№1	6,1	6,7	6,9	7,4	7,7	9,1	12,1	18,4	24,7	34,3	36,8	38,1	38,7	39,1	38,6	39,3
№2	4,2	4,9	5,9	6,9	7,5	9,0	10,9	17,4	24,2	33,7	35,2	37,9	38,9	38,7	38,9	38,8
№3	5,9	6,4	6,7	7,3	7,7	9,2	12,0	18,5	25,1	34,7	37,0	38,5	39,2	39,9	39,1	39,5
№4	9,0	9,9	10,7	11,9	13,1	15,7	17,6	25,2	33,7	44,2	52,7	54,8	55,1	54,8	53,6	54,3
№5	6,4	7,0	7,2	7,7	8,4	9,8	12,9	19,6	25,4	35,5	40,1	44,9	46,4	46,2	46,3	46,7
№6	7,7	8,5	9,6	10,4	11,9	13,1	15,1	20,9	27,4	37,6	43,2	46,2	47,0	47,4	47,5	47,3
M ± SD	6,55 ± 1,64	7,23 ± 1,74	7,83 ± 1,88	8,60 ± 2,05	9,38 ± 2,46	10,98 ± 2,79	13,43 ± 2,48	20,00 ± 2,81	26,75 ± 3,58	36,67 ± 3,93	40,83 ± 6,48	43,40 ± 6,67	44,22 ± 6,55	44,35 ± 6,34	44,00 ± 6,15	44,32 ± 6,21
p	-	9,2E-0,5	0,01650	0,00126	0,00958	0,00055	0,00014	1,27E-0,6	9,93E-0,6	2,50E-0,8	0,01151	0,00438	0,00442	0,46986	0,19637	0,10129
Локус 3																
№1	6,2	6,3	6,2	6,4	6,6	6,8	7,5	8,1	9,6	10,5	12,0	13,7	15,4	15,8	15,5	14,3
№2	4,1	4,1	4,3	4,5	4,9	5,7	6,6	7,7	8,7	9,3	9,9	11,4	13,7	13,9	13,7	12,8
№3	5,8	5,8	5,9	6,2	6,4	6,7	7,3	7,9	9,0	10,6	11,8	13,3	15,1	15,3	14,5	13,9
№4	9,0	9,0	9,1	9,3	9,7	10,3	10,9	11,6	12,3	13,0	13,9	15,5	18,2	18,5	18,0	17,4
№5	6,5	6,4	6,6	6,7	6,9	7,4	7,9	8,7	9,7	10,5	11,8	13,0	14,8	14,7	14,3	13,1
№6	7,4	7,4	7,5	7,7	7,9	8,1	8,6	9,4	10,0	11,7	13,2	14,5	16,6	16,4	16,2	14,7
M ± SD	6,50 ± 1,64	6,50 ± 1,63	6,60 ± 1,61	6,80 ± 1,60	7,07 ± 1,61	7,50 ± 1,59	8,13 ± 1,51	8,90 ± 1,46	9,88 ± 1,28	10,93 ± 1,27	12,10 ± 1,38	13,57 ± 1,39	15,63 ± 1,57	15,77 ± 1,59	15,37 ± 1,57	14,37 ± 1,65
p	-	1,0	0,07587	0,00057	0,00146	0,00714	0,00015	0,00016	0,00064	0,00295	0,00048	6,89E-0,6	4,43E-0,5	0,22129	0,00774	0,00109

Динаміка МЮ в першому та другому локусах еластометрії була майже однаковою: повільне поступове приблизно двократне зростання впродовж перших 4-5 хвилин в подальшому змінювалося швидким збільшенням з припиненням росту МЮ та виходом графіків на плато з 6-8 кратним перевищенням вихідного рівня на 10-11 хвилинах експерименту, після чого впродовж наступної години величини МЮ не зазнавали суттєвих змін. За результатами виконання двобічного парного тесту Стюдента вірогідне збільшення МЮ в першій зоні еластометрії відбувалося з першої хвилини РЧА і тривало до 11 хвилини абляції, суттєво не змінюючись на її 12 хвилини і в подальшому. В другій зоні вірогідне збільшення МЮ приблизно такої самої амплітуди тривало впродовж усього періоду абляції, але після її припинення зміни показника мали недостовірний характер (Табл.3. 1). На відміну від перших двох локусів, в третій зоні вірогідні зміни МЮ виникали лише через 3 хвилини від початку абляції і тривали до її завершення, але їх максимальні значення перевищували вихідний рівень лише приблизно в 2 рази (Табл.3.1, Мал.3.1).

Переважає більшість результатів, що оцінювались в динаміці за кожним із 3 локусів, відповідала параметрам нормального розподілу, за винятком 8-9 хвилини для локуса 2 і 10-ї хвилини для локуса 1 (тобто, 3 із 45 наборів результатів визначення МЮ). В ці три часові точки виявлено обмежене статистично значиме відхилення результатів оцінки МЮ від параметрів нормального розподілу (Shapiro-Wilk W test) –  $p < 0,05$ , але  $> 0,01$  ( $p = 0,016 - 0,049$ ). Зважаючи, що результати у практично всі часові точки відповідали параметрам нормального розподілу, але мали по 6 зразків у кожному з локусів, з метою контролю для порівняння результатів в динаміці використали параметричний критерій (парний t-test) і непараметричний тест Вілкоксона. Для співставлення результатів між трьома локусами станом на окремі часові періоди використали дисперсійний аналіз (ANOVA) з контролем результатів за непараметричним тестом Крускала-Уоліса (Kruskal-Wallis rank test) (Таблиця 3.2).



Мал.3.1. Динаміка МЮ паренхіми печінки під час РЧА на різній відстані від електроду.

Таблиця 3.2.

Середні значення (М (SD) МЮ (кПа) паренхіми ізольованої свинячої печінки під час РЧА та після неї на різній відстані від електроду

Час від початку РЧА, хв	Локус 1	Локус 2	Локус 3	P (ANOVA)	P (K-W)
0	6,87 (1,64)	6,55 (1,64)	6,50 (1,64)	0,916	0.806
1	7,52 (1,67)	7,23 (1,74)	6,50 (1,63)	0,570	0.549
2	8,23 (1,79)	7,83 (1,88)	6,60 (1,61)	0,278	0.222
3	9,20 (1,86)*	8,60 (2,05)	6,80 (1,60)	0,093	0.079
4	10,0 (2,25)*	9,38 (2,46)*	7,07 (1,61)	0,073	0.048 #
5	11,55 (2,82)*	10,98 (2,79)*	7,50 (1,59)	0,025 #	0.018 #
6	14,22 (2,35)*	13,43 (2,48)*	8,13 (1,51)	<0.001 #	0.003 #
7	21,25 (2,86)*	20,00 (2,81)*	8,90 (1,46)*	<0.001 #	0.003 #
8	28,22 (4,07)*	26,75 (3,58)*	9,88 (1,28)*	<0.001 #	0.003 #
9	38,63 (4,07)*	36,67 (3,93)*	10,93 (1,27)*	<0.001 #	0.002 #
10	43,37 (5,63)*	40,83 (6,48)*	12,10 (1,38)*	<0.001 #	0.002 #
11	46,38 (5,43)*	43,40 (6,67)*	13,57 (1,39)*	<0.001 #	0.002 #
12	47,27 (5,22)*	44,22 (6,55)*	15,63 (1,57)*	<0.001 #	0.002 #
27	46,9( 5,18)*	44,35 (6,34)*	15,77 (1,59)*	<0.001 #	0.002 #
42	47,02 (5,26)*	44,00 (6,15)*	15,37 (1,57)*	<0.001 #	0.002 #
72	47,08 (5,87)*	44,32 (6,21)*	14,37 (1,65)*	<0.001 #	0.002 #

Примітка. \*- статистично значима різниця в динаміці відносно базового рівня (час від початку РЧА=0), парний t-test та тест Вілкоксона; P (ANOVA) – порівняння між локусами, дисперсійний аналіз; P (K-W) - порівняння між локусами, тест Крускала-Уоліса; # - статистично значима різниця між локусами.

Після завершення експерименту, описаного в розділі 2.1, здійснювали розтин препарату в напрямку площини сканування на рівні розташування електроду для РЧА з метою оцінки розташування локусів еластометрії відносно зони коагуляції тканин з використанням міліметрової шкали.

На розрізі препаратів по завершенні експерименту ділянка печінки, що прилягала до робочої зони електроду, відрізнялася зміною кольору: на відміну від червоно-бордового, “бурякового” кольору решти паренхіми вона набувала

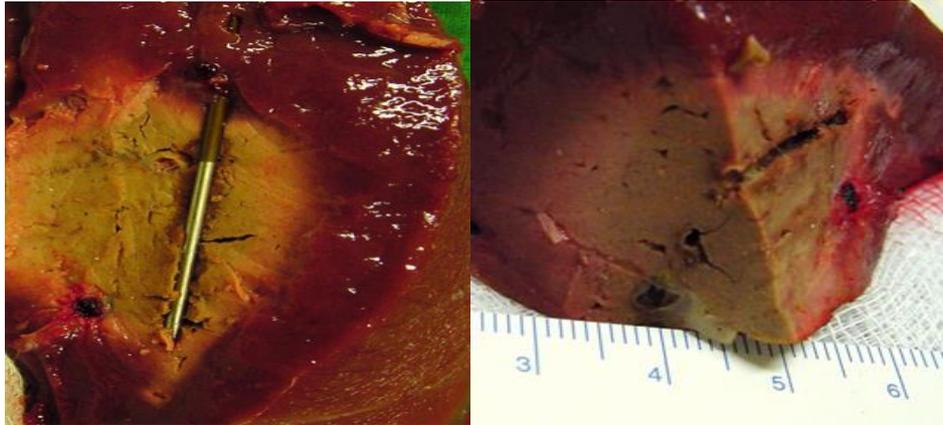
жовтувато-бурих відтінків. В окремих зразках розподіл зміненої та незміненої паренхіми мав майже чітку межу (Мал.3.2А), в деяких перехід забарвлення відбувався поступово, через зону брудно-рожевого кольору завтовшки 3-4 мм (Мал. 3.2Б). Ця ділянка мала еліпсоїдну форму; довжина довгої осі варіювала в межах від 37 до 40 мм, коротка – від 30 до 35 мм, складаючи у середньому  $(38,50 \pm 1,05)$  та  $(32,83 \pm 1,72)$  мм відповідно; причому її довша вісь була орієнтованою вздовж електроду. Відповідно до результатів вимірювання її розмірів, всі ділянки еластометрії, що були розташовані на відстані 1,0 см от електроду, знаходилися в зоні зміненого забарвлення, що відповідала ділянкам повної деструкції клітин (Мал.3.2В); для локусів визначення МЮ, розташованих за 1,7 – 1,8 см від нього, всі за винятком одного зразка печінки, також були в її межах; зони інтересу, розташовані на відстані 3 см від електроду, не потрапляли до ділянки зміненого забарвлення і зберігали структуру паренхіми (Мал.3.2Г). Залежності розміру зони зміненої паренхіми від максимальної потужності генератора та температури на кінчику аплікатору виявлено не було.

Виявлена нами понад двократна варіабельність вихідних значень МЮ свинячої печінки (від 4,1 до 9,3 кПа), на нашу думку була обумовленою як індивідуальними особливостями паренхіми зразків, так і розташуванням зон інтересу, а саме їх взаємовідносинами із судинами (ангіоархітектонікою печінки), краями печінки та, можливо, - власне впливом введеного електроду. В інших дослідженнях також спостерігали варіабельність значень, яка навіть спонукала дослідників виключати з аналізу тварин, МЮ інтактної паренхіми яких перевищував 10 кПа [133]. Отримані нами середні значення МЮ ізольованої свинячої печінки *ex vivo* при кімнатній температурі практично співпадали з результатами інших дослідників, отриманими як *ex vivo* на фрагментах печінки при температурі 20° С [103], так і *in vivo* при 38-39° С [133], що можна пояснити тільки ще більшим розкидом значень МЮ паренхіми печінки живих тварин через труднощі фіксації УЗ трансдюсера. Взагалі, для визначень МЮ характерною є не дуже висока відтворюваність вимірювань (як між- так і внутрішньодослідницька перебувають на рівні 0.83) бо результат

знає впливу багатьох чинників [49]. Але насправді їх не можна вважати “Ахіллесовою п’ятою” методу, оскільки в експериментальних дослідженнях *ex vivo* це може бути, на нашу думку, значною мірою компенсованим фіксацією трансдюсера із забезпеченням його нерухомості та постійного тиску на тканину за рахунок його власної ваги. Крім того, метою даної роботи було власне визначення не абсолютних величин МЮ, а його динаміки під впливом РЧА.

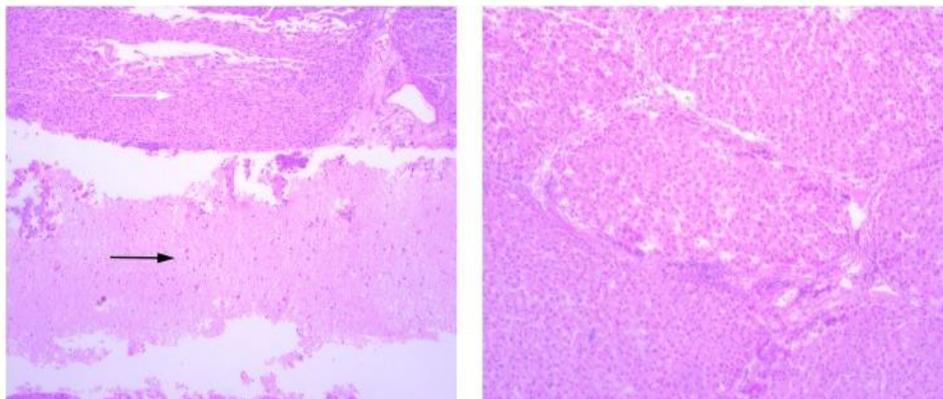
Виявлені в роботі зміни еластичності мали фазовий характер: спочатку повільне збільшення МЮ з подальшим раптовим скачкоподібним зростанням до нового плато, причому на більшій відстані від аплікатору – в другому локусі еластометрії цей скачок спостерігався на 1-2 хвилини пізніше. Це певною мірою узгоджується з даними E. Sapin-de Brosse та співавт. (2010), які виявили, що модуль хвилі зсуву говяжчої печінки, будучи майже незмінним на початку нагріву, починав експоненційно зростати як тільки температура зразка збільшувалася понад 45° С [175]. За нашими даними максимальні значення МЮ – (47,27±5,22) кПа було зареєстровано після 12 хвилин нагріву в найближчих до аплікатору пробах першого локусу, і впродовж години після завершення РЧА вони майже не зазнавали змін. Р.-Н. Tsui та співавт. (2016) при використанні аналогічної моделі свинячої печінки *ex vivo* та тієї ж самої методики РЧА – використання генератора того ж виробника в автоматичному режимі впродовж 12 хвилин, були отримані схожі результати – значення МЮ ділянок паренхіми, що зазнали РЧА, зростали з 5-6 до 50-60 кПа ( $p < 0.05$  за t-критерієм Стьюдента). Причому дослідники використовували електроди з довжиною робочої зони 0.5, 1.0 та 1.5 см, і на представлених ними даних є чітка тенденція до зменшення максимуму МЮ та збільшення площі “хмари” газових пухирців при збільшенні довжини робочої зони [210]. Якщо врахувати, що в нашому дослідженні використано електрод з довжиною робочої зони 2.0 см, то отримані нами максимальні значення МЮ та розміри хмари наприкінці абляції повністю екстраполюються на результати цієї роботи.

Кратність зростання жорсткості паренхіми печінки у порівнянні з вихідними даними наприкінці РЧА та по її завершенню наведено в Табл.3.3.



А

Б



В

Г

Мал.3.2. Вигляд печінки по завершенні експерименту. А- розтин макропрепарату через зону розташування електроду відповідно до орієнтації площі сканування; Б- оцінка форми зони коагуляційного некрозу та її розмірів із визначенням розташування локусів еластометрії по відношенню до її меж; В – мікропрепарат паренхіми печінки (зabarвлення гематоксилін-еозин, збільшення x 100 ) на відстані 1,8 см від електроду: ділянки повної (чорна стрілка) та часткової (біла стрілка) деструкції клітин; Г - мікропрепарат паренхіми печінки (зabarвлення гематоксилін-еозин, збільшення x 100 ) на відстані 3 см від електроду: паренхіма без ознак деструкції.

Таблиця 3.3.

Кратність зростання жорсткості МЮ паренхіми ізольованої свинячої печінки (М (SD) у порівнянні з вихідними даними на 12 хвилині РЧА та після неї на різній відстані від електроду

Час відносно РЧА	Локус 1	Локус 2	Локус 3
12 хв. РЧА	7,11 (1,26)	6,95 (1,21)	2,49 (0,46) *#
15 хв. після РЧА	7,05 (1,18)	6,98 (1,17)	2,52 (0,48) *#
30 хв. після РЧА	7,07 (1,27)	6,93 (1,22)	2,46 (0,48) *#
60 хв. після РЧА	7,06 (1,20)	6,97 (1,20)	2,30 (0,45) *#

Примітка. \*- статистично значима різниця ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з Локусом 1, # - статистично значима різниця ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з Локусом 2 за результатами t-testy.

Взагалі більшість згаданих експериментальних досліджень так чи інакше присвячена визначенню порогових величин показників еластичності або жорсткості, що відповідають незворотнім некротичним змінам паренхіми печінки. В роботі Xiao W. Во та співавт. (2016) шляхом оцінки швидкості хвилі зсуву в зразках свинячої печінки *ex vivo* на 10, 30 та 60 хвилинах після РЧА було виявлено вірогідну ( $p < 0.001$ ) різницю за цим показником між центральною зоною некрозу, латеральною зоною некрозу, переходною зоною та неураженою паренхімою печінки – 7,54 – 8,03, 5,13 – 5,28, 3,31 – 3,53 та 2,11 – 2,21 м/с відповідно. Причому значення показників для кожної з цих зон впродовж усього періоду спостереження суттєво не змінювалися, що дозволило авторам рекомендувати методику для оцінки терапевтичного ефекту РЧА безпосередньо після процедури [21]. На думку L.Su за даними спостереження через 1,2,3 години та 1,7 і 28 діб після РЧА, пороговим значенням МЮ для абльованої тканини в кролів є рівень 49-50 кПа [195]. В той час як S.Li та співавт. (2023) на моделі кролячої печінки продемонстровано коливання МЮ від 33.2 до 70.4 ( $50.7 \pm 11.3$ ) та від 25.1 до 36.3 ( $28.5 \pm 3.13$ ) кПа всередині зони абляції та по її краю відповідно [121]. K. Sugimoto та співавт. (2014) в гострому експерименті на щурах *in vivo* з посмертним гістологічним вивченням препарату печінки

встановили, що МЮ незворотно зміненої після РЧА тканини складав у середньому  $(59.1 \pm 21.9)$ , а зони периферійного набряку навколо неї та незміненої паренхіми  $(13.1 \pm 1.5)$  і  $(4.3 \pm 0.8)$  кПа відповідно [197]. В іншій роботі на моделі собачої печінки *in vivo* значення МЮ для вищезазначених зон через 30 хвилин після РЧА складали  $(118.6 \pm 14.8)$ ,  $(45. \pm 9.8)$  та  $(12.6 \pm 1.5)$  кПа відповідно і вірогідно не змінювалися на 4 добу після абляції [113]. Хоча збіг окремих значень з наведеного й дивує, зрозуміло, що неможливо екстраполювати числові дані, отримані на різних моделях тварин ссавців різних видів з використанням різних режимів абляції під впливом різних температур та й ще й різними алгоритмами обчислення параметрів. Да це й недоцільно, бо головним результатом наведених досліджень є констатація того, що МЮ паренхіми печінки значно – в рази - збільшується в зоні незворотніх змін тканини під впливом РЧА у порівнянні з вихідними значеннями і майже не змінюється у подальшому. Стосовно ж кількісного значення порогу незворотності тканинних змін при РЧА, то слід дослухатися до думки О.М.Кориченського та співавт. (2016), які, виходячи з того, що кожна біологічна тканина має свій фенотип жорсткості, запропонували використовувати не тільки абсолютні значення показника, а ще й коефіцієнт змінення МЮ відносно значень отриманих при  $20^{\circ} \text{C}$  [103].

Окрім порогових значень жорсткості, що відповідають незворотним некротичним змінам паренхіми, значну увагу дослідників пригортають розміри пухирцевої хмари, її динаміка та визначення в якій мірі вона заважає проведенню абляції. Слід зазначити, що з цих питань є певні відмінності між дослідженнями у умовах *in vivo* та *ex vivo*: в останніх внаслідок знекровлення та дегазації хмара виникає пізніше, має дещо менші розміри, менш стабільна і створює менше перешкод проведенню процедури. Але і у випадках РЧА паренхіми печінки живих тварин розміри хмари зазнають доволі швидких змін по завершенні процедури. Так, N.Ziemlewicz та співавт. (2020) на печінці свині *in vivo* після 5 хвилин РЧА з потужністю генератора 200 Вт та поперечним до площини сканування розташуванням електроду з робочою зоною 3 мм,

виявили, що розміри хмари, які по завершенні РЧА коливалися у межах 10.4 - 19.5 мм, через 2, 5 та 10 хвилин зменшувалися до 3.4 - 11.5, 2.8 - 5.7 та 2.3 - 5.4 мм відповідно. Серед інших результатів цього дослідження важливими є: більші розміри хмари внаслідок мікрохвильової абляції навіть з меншою потужністю ніж при РЧА та більші в середньому на 6.4 мм розміри зони некрозу у порівнянні із розмірами хмари після РЧА [238], що співпадало з нашими даними.

Утворення нових пухирців і колапс старих при нагріві дехто з дослідників вважає факторами, що суттєво порушують форму УЗ хвилі, зменшують амплітуду хвилі зсуву та призводять до помилок в обчисленнях і значно ускладнюють картування змін еластичності при ЕЗХ [210]. На відміну від них W.-S. Tian та співавт. (2016) на екстракорпоральній моделі печінки після абляції не виявили впливу газової хмари на ЕЗХ-визначення жорсткості та еластичності та вважали надійним визначення зони абляції за її допомогою [204], з чим згодні й інші дослідники [113].

Таким чином, нами встановлено, що жорсткість паренхіми ізольованої свинячої печінки, що визначена у вигляді МЮ, при температурі 20° С складає у середньому ( $6,64 \pm 1,55$ ) кПа та значно збільшується під час РЧА за умов її достатній тривалості і, залежно від відстані до електроду, ці зміни мають різний фазовий характер:

- в локусах, що відповідають зоні незворотного некрозу тканин початкове повільне приблизно двократне збільшення МЮ впродовж перших 3-4 хвилин змінюється стрімким експоненціальним зростанням в наступні 5-6 хвилин з виходом на плато з 6-8 кратним перевищенням вихідного рівня, після чого значення показника не зазнає суттєвих змін;
- в ділянках, що знаходяться поза межами зони незворотного пошкодження паренхіми, повільне приблизно 2-3 кратне зростання жорсткості триває впродовж всього періоду РЧА та змінюється поступовим зменшенням впродовж години по її припиненні.

Тому для визначення краю абляції паренхіми печінки шляхом еластометрії окрім абсолютної величини МЮ наприкінці РЧА та кратності його збільшення від вихідного значення не менш важливими критеріями є трифазовий характер цього зростання та відсутність зменшення МЮ впродовж години після процедури.

Ми не відносимо до обмежень нашого дослідження порівняно невелику кількість використаних зразків печінки, бо рішення про припинення подальших експериментів було обумовлене тим, що виявлені зміни показників еластичності в усіх вивчених локусах мали однакову спрямованість та, залежно від локусу, схожу амплітуду на всіх піддослідних зразках, а для обробки результатів використовувалися адекватні статистичні критерії. Натомість, суттєвим обмеженням нашої роботи і загальним недоліком майже усіх експериментальних досліджень з цього приводу є однорідність паренхіми використаних моделей – бо відомо, що ракові клітини не тільки більш живучі, але й ще більш жорсткі за нормальні [216], а васкуляризація пухлин відрізняється від оточуючої паренхіми [7]. (Поодинокі ж моделі вогнищевої патології печінки ін'єкціями різних агресивних речовин [213] є скоріш мішенями для відпрацювання проведення аплікатору та візуалізаційних модальностей). Саме це, а не видові особливості будови печінки виключають просте перенесення експериментальних даних в клінічну практику, проте не заважає їх екстраполяції з урахуванням збереженого кровообігу печінки, компенсації її дихальних рухів та неможливості виключення оператор-залежних артефактів. Вкрай важливим результатом наших дослідів ми вважаємо виявлений фазовий характер змін жорсткості паренхіми на різній відстані від електроду під час РЧА. На нашу думку, при визначенні краю абляції *in vivo* він може бути навіть більш інформативним ніж абсолютна величина МЮ наприкінці абляції або кратність його збільшення від вихідного значення, оскільки наявність кровообігу буде сприяти більш швидкому охолодженню тканини. Але це потребує подальших клінічних досліджень.

## РОЗДІЛ 4. ПЕЧІНКОВІ МЕТАСТАЗИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ ТА ОЦІНКА ЇХ ЖОРСТКОСТІ У ПОРІВНЯННІ З ОТОЧУЮЧОЮ ПАРЕНХІМОЮ

Вогнищева патологія печінки супроводжується трансформацією структури тканини уражених ділянок у вигляді змін як клітинного складу та співвідношень клітинного і стромального компонентів, так і ангіоархітектоніки вогнищ. Це неминуче впливає на параметри швидкості розповсюдження УЗ хвиль, їх відбиття та розсіювання, що і визначає можливість використання сонографії як одного з основних методів діагностики такої патології. Швидкість зсувної хвилі, що використовується для визначення жорсткості у вигляді МЮ, не може бути винятком; питання полягає лише в тому, чи достатньо чутливими до цих змін є методи їх кількісного визначення, що реалізовані у сучасних сонографічних приладах серійного виконання.

Нами було проаналізовано результати ультразвукового обстеження 20 хворих з печінковими метастазами КРР. Вогнищеву патологію печінки в 9 (45,0 %) пацієнтів було діагностовано на тлі її збільшення, в решти 11 (55,0 %) хворих печінка мала нормальні розміри; в 12 (60,0 %) було виявлено ознаки її стеатозу різного ступеню вираженості. Всього було діагностовано та оцінено 31 метастатичне вогнище різної локалізації розмірами від 4 до 52 мм (у максимальному вимірі), середнім розміром ( $19,0 \pm 11,0$ ) мм (див. Табл.2.2).

За результатами традиційного сірошкального УЗД метастази КРР характеризувалися значним поліморфізмом - мали різну форму, рівні та нерівні, чіткі та нечіткі контури, різноманітну ехогенність та ехоструктуру (Мал.4.1 - 4.3). Нами визначалися наступні структурні різновиди метастазів печінки: переважно гіпоехогенні (Мал. 4.1), переважно гіперехогенні (Мал. 4.2), переважно ізоехогенні; поряд із гіпо-, гіпер-, ізоехогенними осередками зі зміненою паренхімою печінки також виявлялися неоднорідні за структурою осередки з наявністю гіпоехогенного ободку - «halo» як результату компресії паренхіми печінки метастазами. У структурі вогнищ великих розмірів

визначалися кальцинати, у центральній зоні превалювали ознаки некрозу у вигляді змішаної ехогенності (Мал. 4.3). В структурі уражень домінували переважно гіпоехогенні вогнищі з чіткими контурами (Мал.4.4, 4.5.).



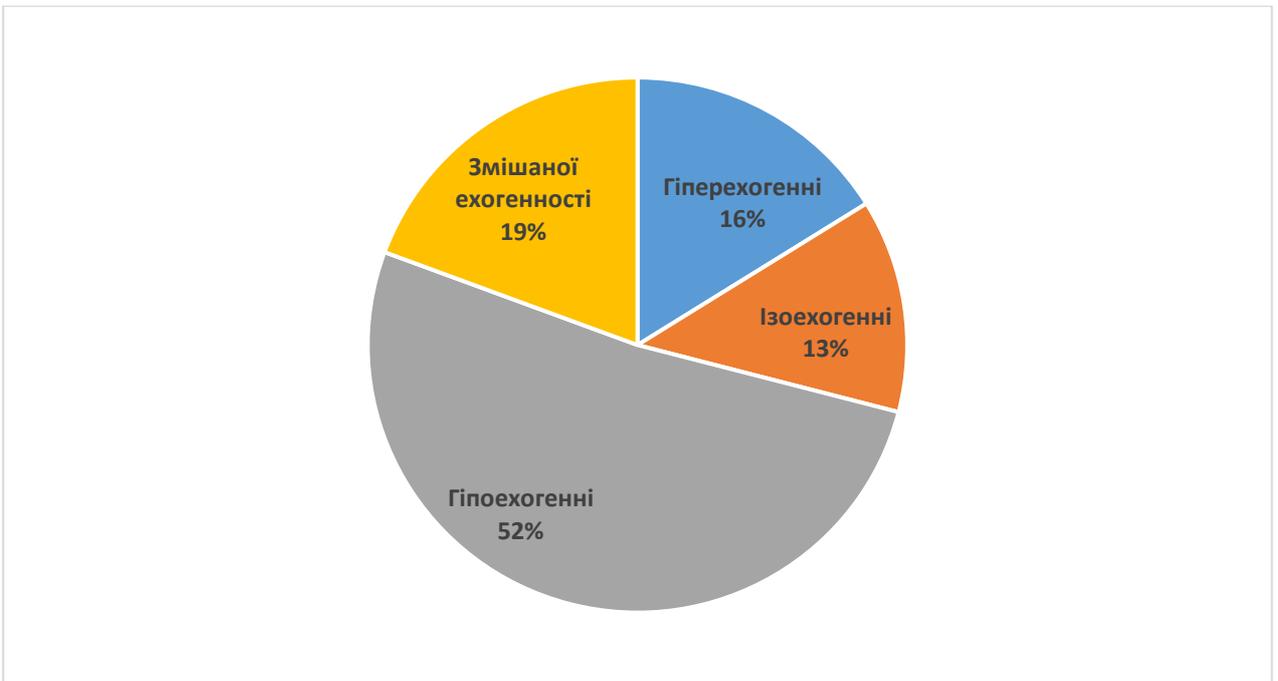
Мал.4.1. Сонограма печінкового метастазу КРР гіпоехогенної структури.



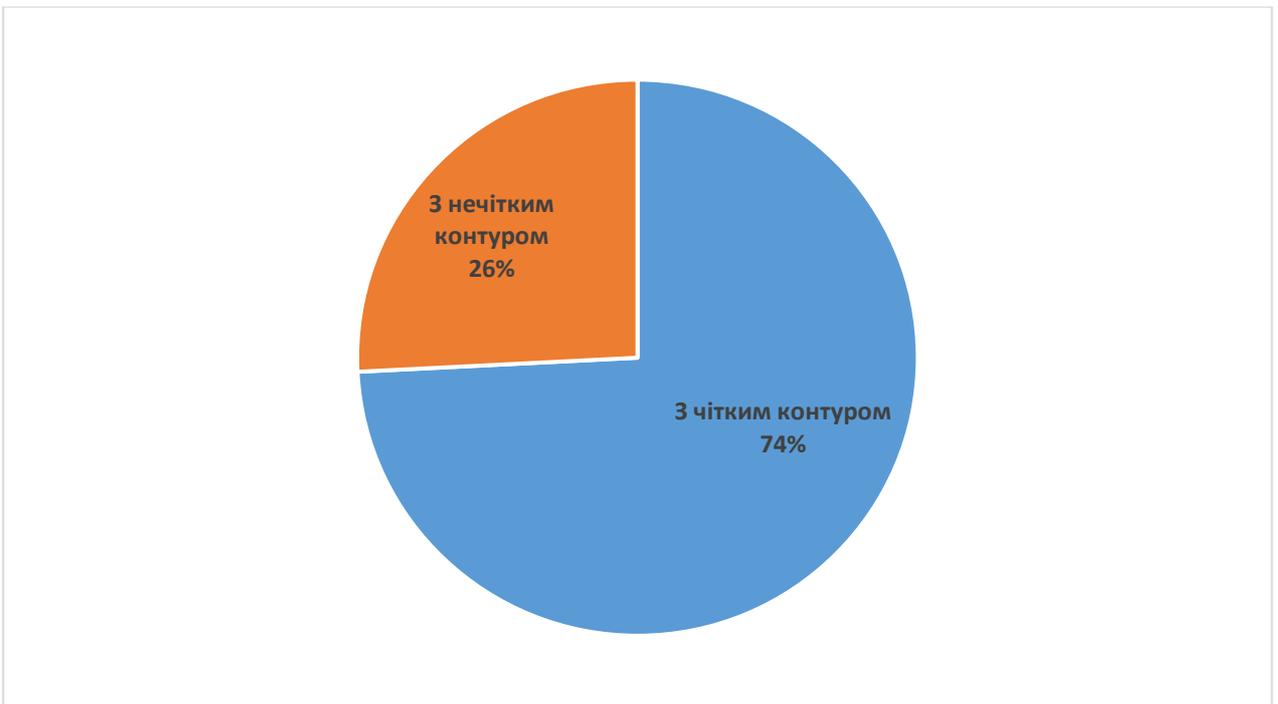
Мал.4.2. Сонограма печінкового метастазу КРР гіперехогенної структури.



Мал.4.3. Сонограма печінкового метастазу КРР змішаної ехогенності.



Мал. 4.4. Розподіл метастазів КРР за ехогенністю вогнищ.



Мал. 4.5. Розподіл метастазів КРР за контурами вогнищ.

За даними СКТ для печінкових метастазів КРР також характерним був досить виражений поліморфізм ознак. Щільність осередків коливалася у межах від +25 до +46, складаючи у середньому ( $+ 37,4 \pm 6,2$ ) од. Хаунсфільда (НУ). При нативному скануванні виявлялися як гіпер- так і гіподенсивні у порівнянні з паренхімою печінки вогнища. У ряді випадків відмічали наявність кістозних

утворень щільністю менше 20 HU. При цьому спостерігали наявність седиментації та детриту; інколи спостерігалися вапняні відкладення. При контрастному підсиленні метастази виявлялися як гіпо- (51,6%) так і гіперваскулярними (48,4 %). Для гіповаскулярних метастазів характерним було накопичення контрасту по периферії у вигляді кільця, центральна ділянка зберігала початкову щільність. Гіперваскулярні метастази в пізню, артеріальну фазу виглядали гіперденсивними та інколи демонстрували неоднорідність накопичення контрастного препарату за рахунок центрального некрозу.

МРТ сигнал також різнився від ізо- до гіперінтенсивного. Характерним був так званий симптом "лампи": різкий гіперінтенсивний сигнал, притаманний для аденокарциноми товстої кишки. При контрастуванні, по аналогії з результатами СКТ, виявлялися гіпо- та гіперваскулярні метастатичні утвори. Для перших характерним було периферійне кільцеподібне накопичення контрастного препарату при наявності гіпоінтенсивного центру. Гіперваскулярні метастази в артеріальну фазу характеризувались інтенсивним контрастним підсиленням.

Вивчення ультразвукової, СКТ- та МРТ-семіотики не входило до завдань нашого дослідження і вищенаведений короткий опис відповідних ознак мав на меті підкреслити неоднорідність вибірки вогнищевих уражень печінки, що являли собою метастази пухлини одного морфотипу (тубулярної аденокарциноми товстої кишки за винятком одного випадку муцинозної аденокарциноми) різного ступеня диференціювання.

З метою визначення жорсткості печінкових метастазів КРР нами було порівняно значення МЮ в межах метастатичних вогнищ та в суміжних ділянках незміненої паренхіми печінки пацієнтів досліджуваної групи до виконання РЧА. Загалом було оцінено пружність 31 метастазу КРР розмірами від 4 до 52 мм різної локалізації (див. Табл.2.2).

Модуль жорсткості метастазів коливався від 9,1 до 31,6 кПа, у середньому складаючи  $(19,46 \pm 5,15)$  кПа, що вірогідно ( $p < 0,0001$ ) перевищувало його значення для оточуючої паренхіми, - у середньому  $(6,12 \pm 1,12)$  кПа (Табл.4.1.).

Як витікає з таблиці, жорсткість метастатичних вогнищ перевищувала таку для оточуючої паренхіми у 1,6 – 6,9 разів (в середньому у  $3,23 \pm 0,94$  рази).

Таблиця 4.1.

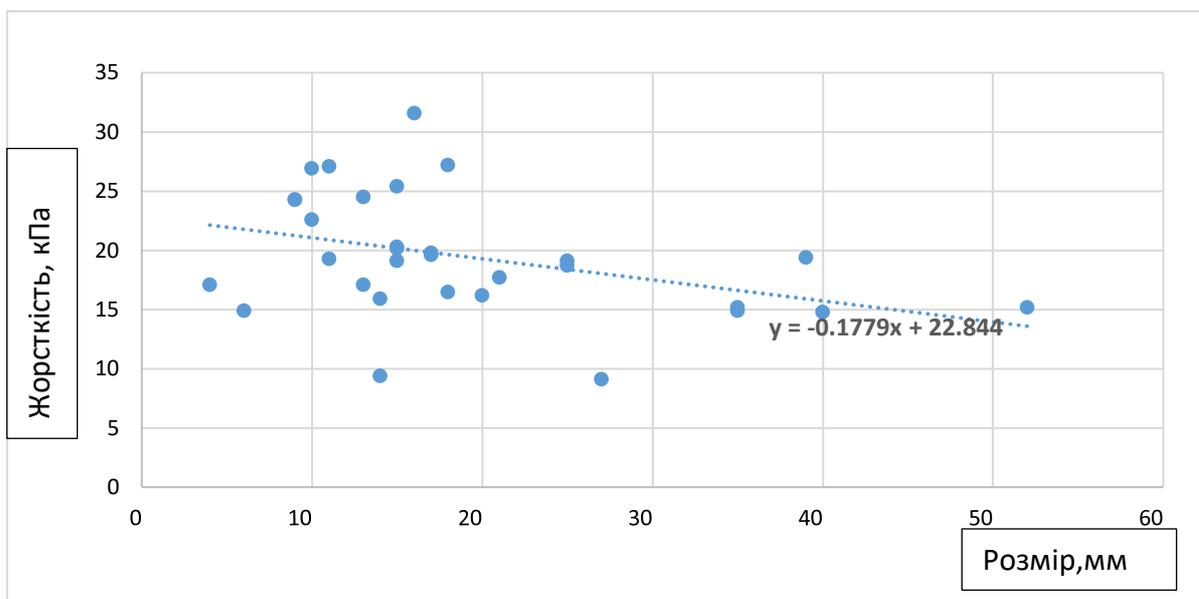
Показники модулів жорсткості метастазів КРР (n =31) -  $E_m$  ,  
оточуючої їх паренхіми -  $E_p$  та їх відношення  $E_m / E_p$

Показник	$E_m$ , кПа	$E_p$ , кПа	$E_m / E_p$
Мінімум	9,1	4,6	1,63
Максимум	31,6	9,2	6,87
(M (SD))	19,46 (5,15) *	6,12 (1,12)	3,23 (0,94)

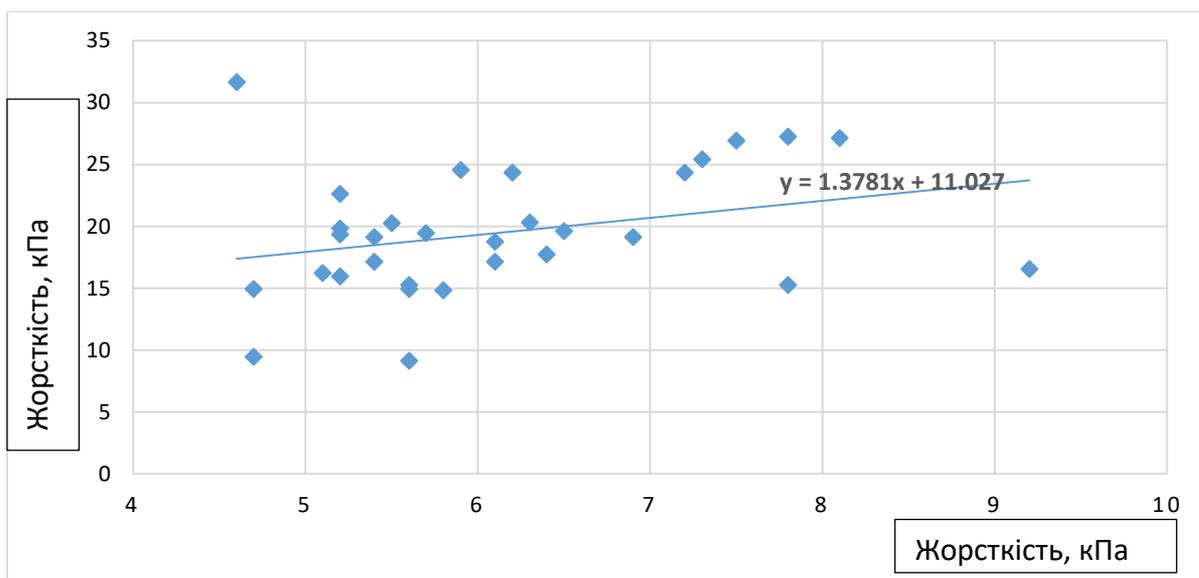
Примітка. \*- статистично значима різниця ( $p < 0,0001$ ) в порівнянні з оточуючою паренхімою за результатами t-testy.

Під час аналізу жорсткості незміненої паренхіми печінки, що варіювала у діапазоні від 4,6 до 9,2 кПа, ми звернули увагу на те МЮ пацієнтів з ознаками стеатозу виявляється дещо вищим та окремо проаналізували показники для пацієнтів без ознак стеатозу (  $n=8$  ) та з його проявами різного ступеню вираженості (  $n=12$  ). Виявилось що жорсткість паренхіми у пацієнтів з УЗ-ознаками стеатозу є вірогідно ( $p < 0,0005$ ) вищою : (  $6,51 \pm 1,03$  ) проти (  $4,98 \pm 0,27$  ) відповідно.

За даними кореляційного аналізу між жорсткістю вогнищ та їх розміром при використанні моделі лінійної регресії було виявлено нещільний але помітний (за шкалою Чеддока) зворотній зв'язок з коефіцієнтом кореляції  $r = - 0,38$  (Мал.4.6) – тобто менші за розміром метастази виглядали більш жорсткими. Вивчення ж кореляції між жорсткістю незміненої оточуючої паренхіми та МЮ метастатичних вогнищ виявило прямий, проте ще менш щільний зв'язок з коефіцієнтом кореляції  $r = - 0,30$  (Мал.4.7). Такий самий зворотній зв'язок було виявлено між жорсткістю вогнища та глибиною його розташування (  $r = - 0,30$  ) (Мал.4.7). Слід додати, що спроби використання моделей нелінійної регресії не супроводжувалися збільшенням значення  $r$ .

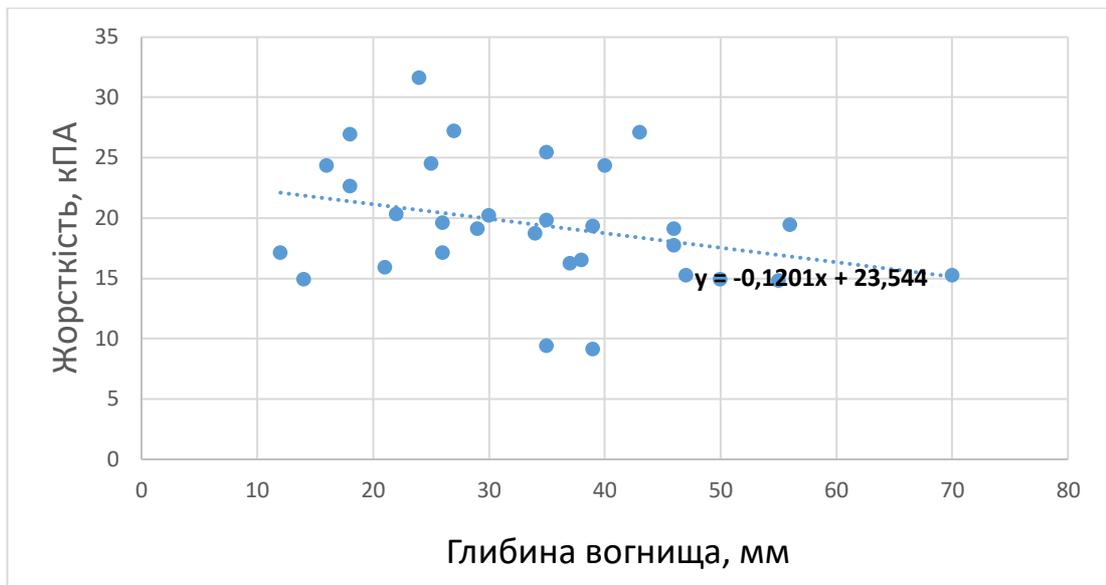


Мал.4.6. Діаграма розсіювання жорсткості метастазів КРР та їх розміру.



Мал.4.7. Діаграма розсіювання жорсткості метастазів КРР та оточуючої їх паренхіми.

Виявлений нами розкид значень модуля Юнга метастатичних вогнищ КРР у печінці також припадав на доволі широкий діапазон, що, на нашу думку є закономірним навіть з огляду на вищенаведену варіабельність ультразвукових, СКТ та МРТ ознак даної патології.



Мал.4.8. Діаграма розсіювання жорсткості метастазів КРР та глибини їх розташування від капсули печінки.

Отримані нами величини жорсткості оточуючої метастатичні вогнища незміненої печінкової паренхіми добре узгоджуються з результатами інших дослідників: з появою методів ЕЗХ визначення нормального значення жорсткості печінкової паренхіми набуло клінічного значення і стало метою численних досліджень. В декількох роботах з використанням ТЕ або ARFI під час обстеження здорових представників популяції в якості жорсткості незміненої паренхіми печінки наведено наступні величини МЮ:  $5,49 \pm 1,59$  кПа (діапазон 1,5–12,7 кПа) [168],  $4,6 \pm 0,5$  кПа (діапазон 3,3–5,6 кПа) [97] або  $4,4 \pm 0,7$  кПа (діапазон 2,1–17,5 кПа) [33] та навіть 3,5 кПа (діапазон 2,47–7,16 кПа) [54].

Н. Yu та S.R. Wilson (2011) одними з перших повідомили про вірогідну ( $p < 0,001$ ) різницю жорсткості злоякісних (28 вогнищ ГЦК і 13 метастазів КРР) та доброякісних (35 гемангіом, 15 нодулярних гіперплазій, 12 випадків локальної жирової інфільтрації та 2 аденоми) вогнищевих змін печінки на підставі даних ARFI: ( $2,57 \pm 1,01$ ) проти ( $1,73 \pm 0,8$ ) м/с (або в перерахунку ( $20,81 \pm 3,21$ ) проти ( $9,43 \pm 2,02$ ) кПа відповідно) [232]. А. Guibal та співавт. (2013) оприлюднили наступні середні значення МЮ (кПа):  $6,6 \pm 0,3$  - для вогнищевої жирової

інфільтрації,  $9,4 \pm 4,3$  - для аденом,  $13,8 \pm 5,5$  - для гемангіом,  $33 \pm 14,7$  - для вогнищевих вузлових гіперплазій,  $53,7 \pm 4,7$  - для рубців,  $14,86 \pm 10$  - для ГЦК,  $28,8 \pm 16$  - для метастазів, та  $56,9 \pm 25,6$  для холангіокарцином [75]. Але в той самий час в роботах інших дослідників не було продемонстровано суттєвих відмінностей [56;58;166], що й досі стимулює проведення схожих досліджень.

W.-S. Tian та співавт. (2016) за результатами обстеження 221 пацієнта із 229 вогнищевими ураженнями печінки констатували, що максимуми, мінімуми, середні значення та стандартні відхилення модулю жорсткості ( $E_{max}$ ,  $E_{min}$ ,  $E_{mean}$ ,  $E_{SD}$ ) були значно вищими для 164 злоякісних, ніж в 65 доброякісних уражень ( $p < 0,001$ ).  $E_{max}$  становив ( $96,21 \pm 35,40$ ) кПа для 19 внутрішньопечінкових холангіокарцином та ( $90,32 \pm 54,71$ ) кПа для 35 метастатичних уражень печінки, що було достовірно вище, ніж ( $61,83 \pm 28,87$ ) для 103 ГЦК ( $p < 0,0001$  та  $p = 0,0237$  відповідно), в той час як  $E_{max}$  при 15 вогнищевих вузлових гіперплазіях вірогідно відрізнявся від такого для 37 гемангіом: ( $38,72 \pm 18,65$ ) проти ( $20,56 \pm 10,74$ ) кПа ( $p = 0,0009$ ). При цьому значення  $E_{max}$  для сусідньої паренхіми печінки ГЦК та холангіокарцином були значно вищими, ніж для трьох інших типів ураження ( $p < 0,005$ ) [204]. На підставі аналізу 259 об'ємних уражень печінки в 196 пацієнтів (57 ГЦК, 17 холангіокарцином, 94 метастазів, 71 гемангіома, 20 фокальних нодулярних гіперплазій) I.Grgurevic та співавт. (2018) виявили, що злоякісні ураження були більш жорсткими ( $p < 0,001$ ) з більш високою варіабельністю внутрішньовогнищевий жорсткості ( $P = 0,001$ ). В якості порогового значення МЮ для диференціації добро- та злоякісних вогнищ з чутливістю 83 %, специфічністю 86 % та позитивною прогностичною цінністю 91,5 % автори запропонували 22,3 кПа; для злоякісних новоутворень жорсткість ураження менше 14 кПа мала негативну прогностичну цінність 96%, тоді як значення понад 32,5 кПа - позитивну прогностичну цінність 96%. Жорсткість ураження, співвідношення жорсткості вогнища і оточуючої паренхіми печінки та варіабельність жорсткості вогнища достовірно прогнозували злоякісні новоутворення в ступінчастій логістичній регресії ( $p < 0,05$ ) і були використані для побудови нової оцінки за шкалою прогнозування

злякисних новоутворень в еластографії печінки з точністю 96,1% [74]. E. Akdogan та F.G. Yilmaz (2018) з використанням ARFI також підтвердили наявність вірогідної ( $p < 0,05$ ) різниці в жорсткості вогнищевих уражень печінки: між 34 гемангіомами, 10 ГЦК та 22 метастазами вона відповідно складала ( $2,15 \pm 0,73$ ), ( $2,75 \pm 0,53$ ) та ( $3,59 \pm 0,51$ ) м/с (або в перерахунку ( $14,56 \pm 1,68$ ), ( $23,82 \pm 0,88$ ) та ( $40,60 \pm 0,82$ ) кПа відповідно). В якості порогового рівня жорсткості між добро- та злякисними вогнищами автори з чутливістю 0,90 та специфічністю 0,60 запропонували рівень 2,32 м/с (або 16,95 кПа) [5].

D.M. Serag та співавт. (2020) на підставі порівняння показників ЗХЕ 28 добро- та 82 злякисних вогнищ також дійшли до висновку, що жорсткість останніх вірогідно ( $p = 0,002$ ) є більшою: ( $16,2 \pm 9,32$ ) проти ( $10,3 \pm 6,31$ ) кПа, а порогом між ними є величина МЮ 13,24 із чутливістю 78,04%, специфічністю 71,42% і точністю 64,2%; причому найбільш жорсткими виявилися холангіокарциноми та метастази - ( $32,5 \pm 8,25$ ) та ( $22,1 \pm 0,4$ ) кПа відповідно [180].

Незважаючи на відомі результати всіх вищенаведених робіт ми змушені були виконувати власне дослідження, оскільки крізь призму наших завдань їх загальним недоліком було формування загальної групи *всіх* метастатичних уражень через невелику кількість спостережень, що ускладнювало узагальнення даних. Так, наприклад за даними M.Abdel-Latif та співавт. (2020), які також вивчали еластичність вогнищевих уражень печінки добро- та злякисного походження, діапазони варіації та медіани для жорсткості метастатичних вогнищ, оточуючої їх паренхіми та їх співвідношення ( $E_m/E_p$  у нашому дослідженні) відповідно склали 21,9 - 28,9 кПа, 4,5-13,6 кПа, 2,1-5,5 та 25,5 кПа, 5.7 кПа і 4,2. Ці дані відбивають результати обстеження 21 пацієнта з метастатичними ураженнями печінки. Але для 6 пацієнтів з метастазами КРР та 7 хворих з метастазами раку молочної залози медіані жорсткості склали вже 22,54 та 26,25 кПа відповідно [1], а A. Guibal та співавт. (2013) також звертали увагу, що середня жорсткість метастазів карциноїдних пухлин є більшою за таку в метастазах аденокарцином шлунково-кишкового тракту (30,7 та 21,8 кПа

відповідно) [75]. Так само і в роботі L.Gerber та співавт. (2017) в якості медіани МЮ для метастатичних уражень печінки (n=41) наведено 29,5 кПа, але діапазон отриманих значень варіює від 4,1 до 142,9 кПа (!), пацієнтів же з метастазами КРР в цій когорті було 10 [232]. З урахуванням того, що навіть наша когорта пацієнтів з метастазами КРР не виглядає однорідною ані за виглядом вогнищ по даним променевих методів візуалізації ані за діапазоном значень жорсткості їх паренхіми, так описувати властивості метастатичних вогнищ передчасно.

Більш цікавою знахідкою останнього дослідження є різниця у швидкості хвилі зсуву у центрі та по периферії як злоякісних так і доброякісних вогнищ, яка наприклад для групи метастатичних уражень складала  $(1,87 \pm 0,8)$  рази [60]. Це знайшло підтвердження у роботі J. Guo та співавт. (2022), в якій вірогідна різниця у швидкості хвилі зсуву у центрі та по периферії як злоякісних так і доброякісних вогнищ складала  $2,21 \pm 0,57$  проти  $1,52 \pm 0,39$  м/с ( $p < 0,0001$ ) та  $1,59 \pm 0,37$  проти  $1,36 \pm 0,44$  м/с ( $p < 0,05$ ) відповідно [76]. Цей феномен разом із методичними особливостями досліджень (розмір контрольного об'єму тощо) може дещо пояснювати значний розкид значень МЮ як в межах окремих досліджень, так і всієї їх сукупності. В свою чергу, поясненням його власного походження може бути підвищення інтерстиціального тиску внаслідок росту пухлини в середовищі, обмеженому навколишніми тканинами через зміни у судинній та лімфатичній проникності, у відкладенні колагену та клітинній архітектурі. Але в такому випадку наслідком має бути залежність МЮ від розміру ново утворів, наявність якої виключає більшість дослідників, проте не категорично. Наприклад, L.Gerber та співавт. (2017) констатують незалежність жорсткості від розміру за винятком вогнищ холангіокарциноми з коефіцієнтом кореляції Спірмена 0,86 та  $p = 0,014$  [60], а Н.Р.Zhang та співавт. (2020) коментуючи не співпадіння в отриманих даних однією з причин називають таку залежність [233].

Нами було виявлено помітний але нещільний ( $r = -0,38$ ) зворотній зв'язок між жорсткістю вогнищ та їх розміром. Про наявність приблизно такого ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,1$ ) заявили Т.Vogl та співавт. (2020) по даним МР-еластографії [220].

Проте всі повідомлення на цю тему потребують здійснення спеціально організованих досліджень та реалізованого в обладнанні нового рівня обробки УЗ сигналу, а поки що має характер спекуляцій.

**Таким чином, наші результати свідчать про підвищення жорсткості печінкових метастазів КРР у порівнянні із оточуючою паренхімою, що можна використовувати як для розміщення контрольного об'єму з метою визначення майбутнього краю абляції, так і для контролю за її здійсненням. Між жорсткістю печінкових метастазів КРР та розміром вогнищ існує нещільний але помітний зворотній кореляційний зв'язок. Жорсткість паренхіми печінки у пацієнтів з УЗ-ознаками стеатозу вірогідно є вищою за таку в незміненої паренхіми.**

## **РОЗДІЛ 5. КОНТРОЛЬ ВИКОНАННЯ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЕЛАСТОМЕТРІЇ ЗСУВНОЇ ХВИЛІ**

Нами було проаналізовано результати черезшкірної РЧА з використанням однакового обладнання та режиму абляції печінкових метастазів КРР в двох співставних за розміром, основними демографічними показниками, кількістю, локалізацією та розмірами метастатичних вогнищ, супутньою патологією, іншими прогностичними факторами, змістом і термінами до операційного та післяопераційного обстеження групах хворих, що відрізнялися тільки за характером інтраопераційного моніторингу за процедурою РЧА (Табл.2.2.). В якості такого моніторингу в основній групі було використано визначення модулю жорсткості краю абляції, - тобто суміжної з метастатичним вогнищем ділянки незміненої паренхіми на відстані 0,5 – 1,0 см від його контуру на глибині, що відповідала середині робочої зони аплікатору. Через використання інгаляційного наркозу севофлуран-киснево-повітряною сумішшю визначення МЮ краю абляції проводили по пробудженні пацієнта після сеансу РЧА, а також через одну та три доби після неї. На третю добу після РЧА виконували трепан-біопсію метастазу, з подальшим гістологічним дослідженням.

Технічну ефективність виконаної РЧА в обох групах оцінювали за загальними критеріями: повне/неповне перекриття УЗ зображення вогнища гіперехогенною «хмарою» під час абляції; повне/неповне перекриття зони метастазу ділянкою, що не накопичує контрастний препарат під час СКТ на 1-2 добу після РЧА; повне-неповне перекриття зони метастазу ділянкою з пониженим вмістом рідини під час МРТ на 1-2 добу після РЧА (Табл.5.1.). Вирішальну роль у визначенні повноти РЧА надавали МРТ: якщо на контрольному МРТ виявлялася ділянка резидуальної пухлини, абляцію вважали неповною. Визначали показники первинної (частка повних некрозів серед всіх вогнищ, які зазнали РЧА вперше) і загальної (відсоток вогнищ, в яких вдалося

досягнути некрозу після всіх сеансів РЧА включно із повторними) ефективності РЧА.

Таблиця 5.1.

Ознаки повноти абляції в зоні втручання за даними УЗД, СКТ та МРТ

<b>Метод візуалізації</b>	<b>Характерні ознаки повної абляції</b>	<b>Характерні ознаки резидуальної пухлини</b>
УЗД	Однорідна гіпер- або ізоехогенна зона з рівними контурами	Неправильної форми гіпоехогенна зона з нерівними контурами
СКТ	Однорідна гіпо- або ізоденсна зона; контури чіткі, рівні; відсутність накопичення контрасту; поступове зменшення розмірів.	Однорідна гіподенсна зона; контури нечіткі, нерівні; активне накопичення контрасту по периферії в артеріальну фазу; поступове збільшення розмірів.
МРТ	Контури чіткі, рівні; відсутність накопичення контрасту; поступове зменшення розмірів.	Контури нечіткі, нерівні; активне накопичення контрасту по периферії; поступове збільшення розмірів.

Загальну характеристику здійснених втручань наведено в Табл. 5.2. Як видно з неї, групи були співставні за кількістю метастатичних вогнищ та середньою кількістю прокоагульованих за одне втручання вогнищ. Проте зміна застосування додаткового способу контролю краю абляції, що супроводжувалося збільшенням кількості 12-хвилинних сеансів РЧА, подовженням як часу РЧА, так і втручання в цілому, призвело до суттєвого зростання первинної ефективності втручання в групі дослідження ( 94, 1 проти 74,1 % в групі порівняння). Тільки 2 вогнища (5,9 %) в групі дослідження потребували повторної абляції проти 7 (25,7 %) в групі порівняння). З урахуванням повторних втручань загальна ефективність абляцій в групах дослідження та порівняння склали відповідно 100,0 та 92,6 %.

Загальна характеристика параметрів та результатів РЧА  
в досліджуваних групах

Показник	Група дослідження (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	P value
Кількість вогнищ, абс.	34	27	-
Середня кількість вогнищ за операцію, М (SD)	1,44 (0,78)	1,50 (0,70)	0,181
Кількість сеансів РЧА, абс.	59	36	-
Середня кількість сеансів РЧА за операцію, М (SD)М (SD)	2,56 (1,12)	1,50 (0,70)	0,067
Тривалість РЧА, хв, М (SD)	30,6 (14,5)	14,0 (1,5)	<b>0,033</b>
Тривалість операції, хв, М (SD)	97,7 (22,6)	54,7 (9,0)	<b>0,042</b>
Перебування в стаціонарі після РЧА, діб, М (SD)	4,1 (1,6)	4,7 (1,1)	0,145
Кількість випадків неповної деструкції вогнищ (абс., %)	2 (5,9)	7 (25,9)	<b>0,012</b>
Первинна ефективність РЧА, %	94,1	74,1	<b>0,026</b>
Загальна ефективність РЧА, %	100,0	92,6	0,068
Рецидивування в зоні РЧА (абс., %)	1 (2,9)	3 (11,1)	0,057

При порівнянні найближчих результатів лікування хворих обох груп звертало увагу, що РЧА вигідно відрізняється від хірургічної резекції печінки відсутністю важких некерованих ускладнень, таких як масивна крововтрата, шок, поліорганна недостатність та відсутністю летальності. За класифікацією Dindo-Clavien ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень після РЧА в групі дослідження не виходила за межі IIIb, в групі порівняння спостерігався один випадок пневмотораксу (IVa) (Табл. 5.3.).

Понад 80 % пацієнтів в обох досліджених групах відчували помірний біль впродовж 1—3 діб після РЧА, переважно в області введення електродів. При підкапсульному розташуванні утворів печінки біль пролонгувався до 6—8

діб, що, більш за все, було обумовленим реакцією очеревини на термічну травму. В абсолютній більшості пацієнтів (81,3 та 73,3 % в групах дослідження і порівняння відповідно) больовий синдром був невираженим, легко нівелювався застосуванням ненаркотичних анальгетиків або нестероїдних протизапальних препаратів.

Таблиця 5.3.

Частота виявлення ускладнень (абс., %) після РЧА в досліджуваних групах та їх тяжкість за класифікацією Dindo-Clavien

Ускладнення та ступінь його тяжкості	Група дослідження (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	P value
Больовий синдром (I)	16 (80,0)	15 (83,3)	0,28
Гіпертермія (I)	11 (55,0)	9 (50,0)	0,21
Гіперферментемія (АЛТ, АСТ) (I)	13 (65,0)	10 (55,6)	0,12
Опік в зоні пасивного електроду (I)	-	1 (5,6)	-
Печінковий абсцес (IIIb)	1 (5,0)	1 (5,6)	0,35
Пневмоторакс (IVa)	-	1 (5,6)	-

В половини хворих (55,0 та 50,0 % в групах дослідження і порівняння відповідно) спостерігалася гіпертермія, а в клінічному аналізі крові - помірно виражений лейкоцитоз з тенденцією до зростання кількості паличко ядерних нейтрофілів, що часто супроводжувалось підвищенням рівня С-реактивного протеїну. Як правило, в післяопераційному періоді мало місце підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ і АСТ), рівень яких нормалізувався практично в усіх хворих на 7—8 добу після втручання. Вище наведений комплекс ознак у поєднанні із скаргами на загальну слабкість є настільки типовим проявом термічного впливу на печінкову паренхіму, що отримав назву післяабляційного синдрому, вираженість якого визначається як об'ємом термічної травми печінки, так і індивідуальною реактивністю організму. У будь-якому випадку тривалість періоду реабілітації після черезшкірної РЧА в обох групах (за

винятком одного пацієнта з пневмотораксом) не перевищувала одного тижня: середнє перебування пацієнтів після РЧА в стаціонарі склало для груп дослідження та порівняння (4,1±1,6) та (4,7±1,1) ліжко-днів відповідно, що надавало змоги розпочати ад'ювантну цитотоксичну хіміотерапію в строки до 7 доби - в той час як після резекції печінки це займає до 1 місяця.

Первинна ефективність РЧА в групі порівняння склала 74,1 %, оскільки в межах 7 вогнищ під час контрольного МРТ дослідження було виявлено ознаки неповної абляції, що потребувало повторного втручання. Відповідно до результатів проведеного однофакторного дисперсійного аналізу безпосередній негативний вплив на первинну ефективність РЧА в групі порівняння мали локалізація вогнища, його структура та відстань до крупних судин – на відміну від розміру вогнищ та їх кількості (Табл.5.4).

Таблиця 5.4.

Однофакторний аналіз факторів потенційного впливу на первинну ефективність РЧА в групі порівняння

Фактори	Первинна ефективність, %	<i>F</i> <sub>розр</sub> <i>F</i> <sub>крит</sub>	<i>P</i> value
Стать:			
чоловіча	68,8	8,132	0,061
жіноча	81,8	9,552	
Кількість вогнищ:			
одиначні	90,9	6,180	0,086
множинні	62,5	9,552	
Локалізація:			
сегменти III,IV,V,VII	93,8	26,562	<b>0,012</b>
сегменти I,II,VI,VIII	45,4	9,552	
Розмір:			
до 3 см	87,0	1,868	0,297
понад 3 см	25,0	9,552	
Структура:			
гіпоехогенні	83,3	17,167	<b>0,023</b>
інші	66,7	9,552	
Відстань від судин:			
до 1 см	80,0	11,885	<b>0,038</b>
понад 1 см	66,7	9,552	

Примітка: *F*<sub>розр</sub> – розрахункове значення критерію Фішера, *F*<sub>крит</sub> – критичне значення розподілу Фішера.

Такі результати є цілком очікуваними: на нашу думку, первинна ефективність РЧА вогнищ, розташованих у III,IV,V,VII сегментах вдвічі перевищувала таку для решти, оскільки вони є анатомічно доступними для поліпозиційної візуалізації та розташовані на відстані від газо містких середовищ (легені, шлунок); гіпоехогенні вогнища є більш чутливими до нагріву, бо містять більшу частку рідини; розташовані поруч великі судини відводять частку тепла і виконують роль місцевих охолоджувачів. Саме невисока первинна ефективність РЧА в групі порівняння спонукала до пошуків більш ефективних способів контролю за ходом абляції і стимулювала наше дослідження.

В якості критерія досягнення цільового значення МЮ краю абляції при здійсненні РЧА нами було обрано перевищення ним вихідного (до початку абляції) модулю жорсткості суміжного з ним метастатичного вогнища. Недосягнення цього критерію за 12 хвилин першого сеансу РЧА спонукало до повторення процедури. Саме цим пояснюється значна різниця в кількості сеансів абляції (59 проти 36), її тривалості ( $(30,6 \pm 14,5)$  проти  $(14,0 \pm 1,5)$  хв.), і тривалості операції ( $(97,7 \pm 22,6)$  проти  $(54,7 \pm 9,0)$  хв.) відповідно в групах дослідження та порівняння при співставній кількості вогнищ (Табл. 5.2). Проте в результаті було досягнуто вірогідної різниці у первинній ефективності РЧА (94,1 проти 74,1 %). По результатам контрольної МРТ після повторної РЧА 2 вогнищ вдалося досягти абсолютного значення ефективності абляції.

В групі дослідження РЧА зазнали 31 вогнище розмірами від 4 до 52 мм (середній розмір  $(19,0 \pm 11,0)$  мм). Вихідні значення модулю жорсткості краю абляції коливалися від 4,6 до 9,2, складаючи у середньому  $(6,12 \pm 1,12)$  кПа; дані про динаміку МЮ краю абляції надано в Табл.5.5. Як видно з неї, МЮ краю абляції, сягнувши наприкінці операції максимальних значень, поступово зменшувався через 1 та 3 доби після неї, в той час як навколишня паренхіма демонструвала зростання жорсткості ( $p < 0,05$ ) через реактивний набряк тканини. Це може бути використаним в якості додаткового критерію ефективності здійсненої РЧА.

Таблиця 5.5.

Показники модулів жорсткості краю абляції до її початку ( $E_{вих}$ ), по її завершенню ( $E_{фін}$ ), через одну ( $E_1$ ) і три ( $E_3$ ) доби після неї, їх співвідношення та відповідні показники оточуючої паренхіми ( $E'_{фін}$ ,  $E'_1$ ,  $E'_3$ )

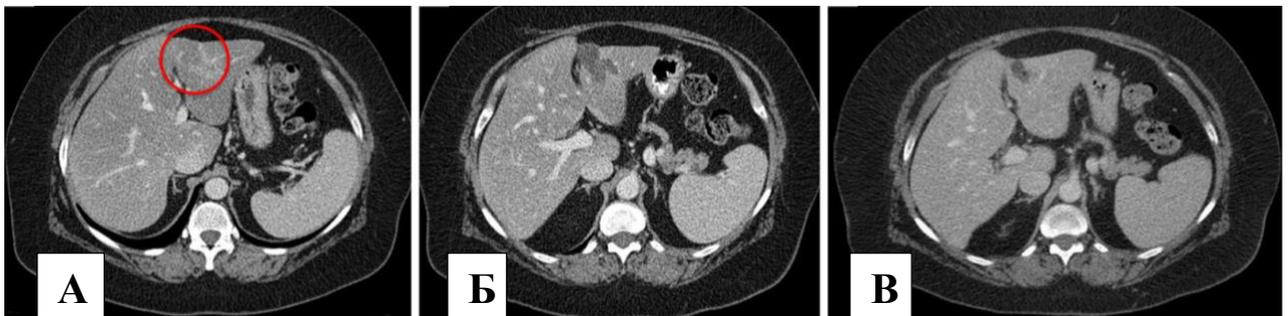
Показник	Мінімум	Максимум	(M (SD))
$E_{вих}$ , кПа	4,6	9,2	6,12 (1,12)
$E_{фін}$ , кПа	27,8	46,4	37,8 (3,21) *
$E_1$ , кПа	19,4	30,9	25,4 (2,71) *^
$E_3$ , кПа	11,6	24,3	18,1 (2,84) *^
$E_{фін}/E_{вих}$	4,7	6,8	5,18 (0,43)
$E_1/E_{вих}$	4,0	5,9	4,71 (0,52)
$E_3/E_{вих}$	3,7	5,0	4,32 (0,57)
$E'_{фін}$ , кПа	6,3	10,6	7,45 (1,21)
$E'_1$ , кПа	7,8	11,9	9,57 (1,42) ^
$E'_3$ , кПа	8,9	13,1	10,61 (1,17) ^

Примітка. \*- ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з вихідними значеннями ^ - ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з максимальними значеннями за результатами *t-testy*.

Для поліпшення віддалених результатів лікування через в термін через 1, 3, 6, 12 та 24 місяці здійснювали скринінгові діагностичні заходи, що включали УЗД, СКТ та МРТ із внутрішньовенним контрастним посиленням (Мал. 5.1. – 5.3.). Впродовж першого тижня після процедури вогнища РЧА на УЗ зображенні виглядали неоднорідними за рахунок гіпер- та гіпоехогенних включень, що ускладнювало оцінку повноти абляції; інформативність СКТ також збільшувалася впродовж першого місяця після втручання. Скоріш за все, це є наслідком персистування некротичних мас, їх неповної резорбції, одночасної наявності в зоні абляції фібринозних мас, вогнищ лейкоцитарної інфільтрації, розвитком молоді грануляційної тканини, та раннім формуванням фіброзної капсули, що обмежує резорбційні і елімінаційні можливості нейтрофілів і лімфогістіоцитарних елементів.



Мал. 5.1. Ехограми хворої Б. (жінка 43 років) з синхронним метастазуванням в печінку від раку сигмоподібної кишки. (А) Метастатичне вогнище розмірами 1,42 x 1,3 см в V сегменті печінки до здійснення РЧА (червоне коло); Б) Стан через 1 місяць після РЧА: зона деструкції паренхіми розмірами 3.25 x 2,78 см.



Мал. 5.2. СКТ хворого Ш. (чоловік 56 років) з метакронним метастазуванням в печінку від раку сигмоподібної кишки. (А) Після комбінованого лікування через 2 роки після резекції кишки в III сегменті печінки виявлено метастатичне вогнище розмірами 1,39 × 1,30 см (червоне коло); Б) через 2 місяці після РЧА візуалізується чітко сформована межа вогнища абляції; та (В) місцевий рецидив медіальніше до попереднього місця абляції на контрольному обстеженні через 12 місяців.



Мал. 5.3. МРТ хворої Б. (жінка 43 років) з синхронним метастазуванням в печінку від раку сигмоподібної кишки. Стан через 1 місяць після РЧА (А) Зона деструкції метастатичного вогнища в V сегменті печінки; Б) Зона деструкції паренхіми печінки по ходу пункційного каналу.

Найбільш інформативним методом виявилася МРТ з підсиленням, за допомогою якої вдавалося чітко візуалізувати зону деструкції паренхіми фактично з перших годин після втручання, оскільки зневоднені ділянки тканини добре диференціюються як від пухлини, так і від незміненої паренхіми (Мал. 5.3.), а за необхідністю – трепан-біопсію для своєчасної діагностики нових метастазів або локальних рецидивів.

Проаналізовано час до прогресування пухлини (поява нових метакронних метастатичних осередків у печінці, рецидив у зоні раніше виконаної абляції, а також позапечінкове метастазування) в обох групах, в першу чергу, частоту та терміни рецидивування (оскільки локальна деструкція тканини не впливає на перебіг онкологічного процесу, поява метакронних вогнищ – як внутрішньо- так і позапечінкових може слугувати скоріш для оцінки ефективності ад'ювантної хіміотерапії і не має бути критерієм порівняння груп в нашому дослідженні). В групі дослідження спостерігався лише один випадок (2,9 %) рецидиву в зоні абляції через 8 місяців після виконання РЧА, в той час як в групі порівняння таких випадків було 3 (11,1 %): через 3, 6 та 12 місяців (всі – в зоні повторних абляцій). Це цілком очікуваний результат, оскільки зусилля по контролю РЧА в групі дослідження були спрямовані на досягнення адекватного краю абляції.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу безпосередній негативний вплив на частоту рецидивування в групі дослідження оказували: розмір вогнища понад 3 см та відстань до крупної судини менша за 1 см, в групі порівняння – тільки наближеність до крупної судини (Табл.5.6).

Взагалі, ризик пухлинної прогресії був найбільш високим впродовж перших 12 місяців після РЧА. Впродовж цього періоду в 4 (20,0 %) пацієнтів групи дослідження та 6 (33,3 %) хворих групи порівняння було виявлено нові вогнища метакронних метастазів в печінці; метастази в легені було діагностовано в 2 (10,0 %) та в 3 (16,7 %) хворих груп дослідження та порівняння відповідно. Середній час до прогресування захворювання в групах дослідження та порівняння вірогідно не відрізнявся і відповідно складав  $(9,1 \pm$

4,7) та  $(7,4 \pm 5,9)$  місяців; медіани виживаності без прогресування – 11,2 та 8,4 місяців.

Таблиця 5.6.

Однофакторний аналіз факторів потенційного впливу на виникнення рецидиву в зоні абляції РЧА

Фактори	Групи хворих					
	Група дослідження			Група порівняння		
	Частота, %	<i>F</i> <sub>розр</sub> <i>F</i> <sub>крит</sub>	<i>P</i> value	Частота, %	<i>F</i> <sub>розр</sub> <i>F</i> <sub>крит</sub>	<i>P</i> value
Розмір:						
до 3 см	0,0	17,119	<b>0,023</b>	8,3	9,202	0,052
понад 3 см	20,0	9,552		33,3	9,552	
Відстань від судин:						
до 1 см	80,0	24,163	<b>0,014</b>	25,0	17,636	<b>0,022</b>
понад 1 см	66,7	9,552		0,0	9,552	

*Примітка: F<sub>розр</sub> – розрахункове значення критерію Фішера, F<sub>крит</sub> – критичне значення розподілу Фішера.*

При виявленні пухлинної прогресії в паренхімі печінки (рецидив у зоні резекції /абляції або поява нових метакронних осередків) перевагу надавали повторній РЧА, резекції печінки при рецидивах і метакронних метастазах не виконували. Виконання повторних багатократних РЧА в таких випадках сприяло вирішенню головного завдання лікування онкологічних хворих – подовженню їх життя. В якості показового прикладу наводимо наступний клінічний випадок:

**Виписка з історії хвороби № 1019/2023.** Хворий К-й В.Д., 19.09.1960 р.н., поступив до відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «ННЦХТ ім.О.О.Шалімова НАМНУ» 14.02.2023 року зі скаргами на закрепи (останній стілець 10.02.2023р.), дискомфорт в лівій клубовій ділянці та гіпогастрії, загальну слабкість. Вважає себе хворим впродовж 2 місяців, коли вперше виникли вищезазначені скарги. З анамнезу життя – наявність туберкульозу, хвороби Боткіна, венеричних та соматичних захворювань заперечує. Алергологічний анамнез – не обтяжений.

**Об’єктивно:** Загальний стан задовільний. Тілобудова – нормостенічна: зріст 176 см, вага 90 кг, ІМТ = 31 кг/м<sup>2</sup>. Свідомість ясна, положення у ліжку – активне. Склери – білого кольору. Підшкірна жирова клітковина розвинена надмірно, збільшені лімфовузли не пальпуються. Язик вологий, чистий. Шкіра суха, блідо-рожевого кольору, мацерацій, пролежнів немає. Варикоз вен нижніх кінцівок, набряків немає. Грудна клітина не змінена, активно дихає, задухи немає. Дихання везикулярне, чисте, хрипів немає. Тони серця звучні, ритмічні, акцент II тону над аортою, шуми відсутні. Пульс ритмічний, дефіциту немає, 64 за хв., АТ 120/80 мм рт.ст. Живіт правильної форми, черевна стінка бере участь в акті

дихання; під час пальпації – децю болючий в лівій здухвинній ділянці та гіпогастрії. Симптоми подразнення очеревини негативні. Перкусія – без особливостей. Аускультативно перистальтика приглушена. Шум плескання – не виявлений. Печінкова тупість збережена, печінка не збільшена, край однорідний, безболісний. Селезінка не збільшена. Відрізки кишечника при глибокій пальпації нормальних властивостей. Прианальна ділянка без патологічних змін, сфінктер в тонусі; ампула вільна, внутрішні гемороїдальні вузли не збільшені, не болючі. Симптом Пастернацького – негативний. Сечовипускання вільне, безболісне.

**Відеоколоноскопія** (07.02.2023р.) Колоноскоп введено до пухлинного утворення ректосигмоїдного кута. Пухлинне утворення циркулярно уражає кишку на відстані 20-22 см від ануса, непрохідне для ендоскопу. Взято біопсію, Слизова оболонка – нормальна, судинний малюнок – не змінений. **Патогістологічне заключення** (13.02.2023р.) – Шматочки слизової оболонки стінки кишки з розростанням в них аденокарциноми кишкового типу G2 з виразкуванням та запально-клітинною інфільтрацією стромы. Аденокарцинома кишкового типу, G2.

**СКТ** (08.02.2023р.) з контрастуванням (Ультравіст-300, 100 мл в/в). Патологічне ураження сигмоподібної кишки протяжністю до 10 см у вигляді нерівномірного потовщення стінки, ексцентричного звуження просвіту. Інфільтрація навколишньої клітковини з наявністю дрібних лімфатичних вузлів до 11 x 8 мм. У VI визначається гіподенсне вогнище (24/29 ОХ) розмірами 32 x 25 мм, що частково контрастується у відтерміновану фазу. Ліва нирка – масивні парапелвікальні кісти з компресією порожнистої системи. Лімфатичні вузли вздовж крупних судин розміром 5-7 мм в поперечнику. Найбільші зовнішній клубовий зліва 14 x 6 мм, паракавальний 12 x 7 мм.

**ЕКГ** (14.02.2023р.) Синусовий ритм з ЧСС 75 скор/хв. Нормальна ЕВС. Графіка кривої – без патологічних змін.

**ЕхоКГ** (14.02.2023 р.) Порожнини серця не розширені. Клапанний апарат функціонує нормально. Нормокінезія. Систолічна функція міокарда збережена (ФВ 75%).

**Висновок міждисциплінарного онкологічного консилиуму** (16.02.23р.):

В хворого рак сигмоподібної кишки - Ca T4aN2aM1 (hepar) st. IV, кл. Група II. Супутній діагноз: ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II ст., ризик 3. СН І ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Варикозна хвороба обох нижніх кінцівок. ХВН III ст. Рекомендовано: 1) РЧА синхронного вогнища печінки. 2) Резекція сигмоподібної кишки.

**МРТ** (17.02.2023р.) з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка помірно збільшена, ККР = 187 мм, з чіткими контурами, паренхіма гомогенна. В проекції Sg6 визначається вогнище округлої форми неоднорідного МР-сигналу (помірно гіперінтенсивне на T233 та гіпоінтенсивне на T133). На серії DWI з ознаками злоякісності. При введенні контрасту відмічається вузька смужка гіперперфузії контрастної речовини по периферії утворення. Розмір вогнища 27 мм умовним діаметром. Жовчні протоки не розширені. Ознаки спленомегалії, пельвікальні кісти лівої нирки.

**Аналіз крові** (20.02.2023) Лейкоцити  $9,5 \times 10^9/\text{л}$ ; Нейтрофіли – 70,6%; Лімфоцити – 18,12%; Моноцити – 6,7%; Еозинофіли – 3,3%; Базофіли – 0,9%; Еритроцити –  $5,36 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Гемоглобін – 150 г/л; Гематокрит 43 %; Тромбоцити  $348,0 \times 10^9/\text{л}$ ; Тромбоцити -0,337 %; ШОЕ – 35 мм/год; АЛТ – 13 Од/л; АСТ – 12 Од/л; Білірубін заг. – 12,7 мкмоль/л; Білірубін прямий – 5,6 мкмоль/л; Білок загальний -76,1 г/л; Глюкоза -5,2 ммоль/л; Креатинін – 80,6 ммоль/л; Сечовина – 5,1 ммоль/л; Амілаза – 44 Од/л; Альбумін 41,0 г/л; Калій -5,2 ммоль/л; Натрій -138 ммоль/л; ПЧ -12,0 с; ПЛ – 88,0%; МНО -1,13; Фібриноген 7,7 г/л

**УЗД + трепанобіопсія + РЧА** (22.02.2023р.) В Sg6 печінки – неоднорідне за ехогенністю вогнище округлої форми розмірами 27 x 30 мм; Евих в межах вогнища 43 кПа, в навколишній паренхімі – 6БІ кПа. Виконано трепанобіопсію голкою 18G. (ПГЗ від 23702.2023 – в матеріалі біопсії тканини печінки метастаз аденокарциноми колоректального типу). 3

використанням електроду 2530 виконано 6 циклів РЧА в автоматичному режимі по 12 хвилин кожний до досягнення величині  $E_{max}$  по краю абляції 45 кПа.

**УЗД (24.02.2023)** В Sg6 печінки – гіперехогенне утворення з лінійними тяжами розмірами 28 x 38 мм. Рідинних скупчень навколо печінки, в черевній порожнині, в малій мисці немає.

**Аналіз крові (24.02.2023)** Лейкоцити  $9,72 \times 10^9$ /л; Нейтрофіли – 63,4%; Лімфоцити – 25,2%; Моноцити – 8,0%; Еозинофіли – 2,4%; Базофіли – 1,4%; Еритроцити –  $4,89 \times 10^{12}$ /л; Гемоглобін – 136 г/л; Гематокрит 43 %; Тромбоцити  $292,0 \times 10^9$ /л; Тромбоцити -0,288 %; ШОЕ – 25 мм/год; АЛТ – 144 Од/л; АСТ – 90 Од/л; Білірубін заг. – 12,1 мкмоль/л; Білірубін прямий – 4,4 мкмоль/л; Білок загальний - 66,5 г/л; Глюкоза -4,9 ммоль/л; Креатинін – 75,1 ммоль/л ; Сечовина – 4,8 ммоль/л; Амілаза – 39 Од/л; Альбумін 41,5 г/л; Калій -4,5 ммоль/л; Натрій -139 ммоль/л.

**МРТ (24.02.2023р.)** з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка помірно збільшена, ККР = 190 мм, з чіткими контурами. В проекції Sg6 визначається зона коагуляційного некрозу неправильної форми розмірами 38 x 66 мм. Переконливих даних за резидуальні елементи не виявлено. Жовчні протоки не розширені. Ознаки спленоомегалії , пельвікальні кісти лівої нирки. Мінімальний двобічний гідроторакс (товщина шару рідини до 5 мм). Висновок: стан після РЧА метастазу КРР печінки (A0 ablation). Рекомендовано МРТ з контрастом через 1 місяць.

**Резекція сигмоподібної кишки (01.03.2023р.)**. Нижньо-серединна лапаротомія. При ревізії: значний спайковий процес, в середній третині сигмоподібної кишки визначається пухлина 10 x 6 см, щільно-кам'янистої консистенції, яка фіксована до латеральної поверхні черевної стінки з одночасною фіксацією великого сальника. Збільшені апікальні лімфовузли нижньої брижової артерії. В ділянці Sg6 печінки пальпується ущільнення розмірами 5 x 6 см. В межах здорових тканин виконано латерально-медіальну мобілізацію сигмоподібної кишки, перев'язано та пересічено нижню брижову артерію дистальніше відходження лівої ободової артерії. Виділено сигмоподібну кишку дистальніше пухлини на 5 см та проксимальніше на 10 см. Резекція кишки в єдиному блоці з пухлиною. Препарат направлено на патогістологічне дослідження. Сформовано товсто-товстокишковий анастомоз кінець-в-кінець за допомогою циркулярного степлера Ethicon 33мм. Лінія шву додатково ушита ниткою. Гемостаз. Дренаж в малу миску 8 мм. Пошаровий шов черевної стінки.

**Патогістологічне дослідження (06.03.2023 р.)** Аденокарцинома сигмоподібного відділу товстої кишки, G2, з інвазією жирової клітковини та серозної оболонки, з ознаками лімфоваскулярної, інтра-екстрамуральної венозної та перинеуральної інвазії, зі слабо вираженим пухлинним брунькуванням. Краї резекції по стінці кишки -негативні. В апікальному лімфатичному вузлі (0/1) реактивні зміни. У параколичних лімфатичних вузлах (4/21) – метастази аденокарциноми. pT4a pN2a(4/22. G2. LV1+. VI+.PNI+. Bd1. R0. ICD-0 code 8140/3.

**Аналіз крові (06.03.2023)** Лейкоцити  $6,73 \times 10^9$ /л; Еритроцити –  $4,42 \times 10^{12}$ /л; Гемоглобін – 119 г/л; Тромбоцити  $383,0 \times 10^9$ /л; ШОЕ – 31 мм/год; АЛТ – 32 Од/л; АСТ – 28 Од/л; Білірубін заг. – 7 мкмоль/л; Білірубін прямий – 3,1 мкмоль/л; Білок загальний - 61,3 г/л; Глюкоза -4,7 ммоль/л; Креатинін – 73,1 ммоль/л ; Сечовина – 3 ммоль/л; Амілаза – 35 Од/л; Калій -4,2 ммоль/л; Натрій -135 ммоль/л.

**09.03.2023р.** пацієнта у задовільному стани виписано для подальшого лікування за місцем проживання. Рекомендовано ад'ювантну поліхіміотерапію за програмою CAPEOX. Контрольний огляд через 1 місяць.

**МРТ (29.03.2023р.)** з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка помірно збільшена, ККР = 180 мм, контур чіткій, в проекції Sg6 деформований. В проекції Sg6 визначається зона коагуляційного некрозу неправильної форми розмірами 40 x 60 мм. Жовчні протоки не розширені. Ознаки спленоомегалії , пельвікальні кісти лівої нирки. Висновок: стан після РЧА метастазу КРР печінки (A0 ablation). Рекомендовано МРТ з контрастом через 2 місяці (через 3 місяці після РЧА).

**МРТ** (23.06.2023р.) з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка помірно збільшена, ККР = 182 мм, контур чіткій, в проекції Sg6 деформований. В проекції Sg6 визначається зона коагуляційного некрозу неправильної форми розмірами 40 x 56 x 30 мм. Жовчні протоки не розширені. Ознаки спленомегалії, пельвікальні кісти лівої нирки. Висновок: стан після РЧА метастазу КРР печінки (A0 ablation). Рекомендовано МРТ з контрастом через 3 місяці (через 6 місяців після РЧА).

**Виписка з історії хвороби № 7212/2023.** Хворий К-й В.Д., 19.09.1960 р.н., поступив до відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «ННЦХТ ім.О.О.Шалімова НАМНУ» 01.11.2023 року після виявлення на контрольному МРТ дослідженні гіповаскулярного вогнища по краю виконаної 22.02.2023р. РЧА. Інших скарг не пред'являє. В анамнезі – резекція сигмоподібної кишки з приводу аденокарциноми, РЧА синхронного метастазу в печінку, 6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії за програмою CAPEOX.

**МРТ** (24.10.2023р.) з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка нормальних розмірів, ККР правої долі = 177 мм, контури її чіткі, рівні, за винятком деформації на рівні Sg6. В структурі Sg6 визначається зона коагуляційного некрозу після РЧА овоїдної форми розмірами 40 x 28 x 36 мм, по верхньому контуру якої візуалізується гіповаскулярне вогнище рестрикції дифузії, що має гіпоінтенсивний МР сигнал на T1 W1, слабогіперінтенсивний сигнал на T2 W1 розміром 15 мм. Жовчні протоки не розширені. Висновок: рецидив печінкового метастазу КРР після РЧА.

**Відеоколоноскопія** (25.10.2023р.) На рівні 20 см від анусу визначається товсто-товстокишковий анастомоз «кінець-в-кінець», слизова не змінена, вільно прохідний для колоноскопу. В ділянці печінкового кута ободової кишки визначаються 3 поліпи – 4, 5 та 15 мм в діаметрі – видалено. Матеріал відправлено на патогістологічне дослідження. В ділянці низхідної ободової кишки визначаються 3 поліпи діаметром 4-6 мм, проведено їх видалення діатермпетлею. Гемостаз стабільний.

**Висновок міждисциплінарного онкологічного консилиуму (02.11.23р.):**

В хворого рак сигмоподібної кишки - Ca T4aN2aM1 (hepar) st. IV, кл. Група II. Стан після комбінованого лікування (РЧА синхронного метастазу печінки (22.02.2023), резекції сигмоподібної кишки (01.03.2023), поліхіміотерапії за програмою CAPEOX. Prolongatio torbi, рецидив mts hepar після РЧА. Супутній діагноз: ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба II ст., ризик 3.СН I ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Варикозна хвороба обох нижніх кінцівок. ХВН III ст. Рекомендовано: РЧА рецидиву метастазу вогнища печінки.

**УЗД + трепанобіопсія + РЧА** (02.11.2023р.) В Sg6 печінки – неоднорідне за ехогенністю вогнище овоїдної форми розмірами 40 x 35 мм – зона виконаної РЧА. По її верхньому краю гіпоехогенне утворення розмірами 12 x 15 мм. Евих в межах вогнища 41,6 кПа, в навколишній паренхімі – 6,3 кПа. Виконано трепанобіопсію голкою 18G. З використанням електроду 2530 виконано 2 цикли РЧА в автоматичному режимі по 12 хвилин кожний до досягнення величині Emax по краю абляції 40 кПа.

**05.11.2023р.** Післяопераційний період без ускладнень, пацієнта у задовільному стані виписано для подальшого лікування за місцем проживання. Рекомендовано МРТ з контрастом через 1 місяць.

**Виписка з історії хвороби № 8371/2023.** Хворий К-й В.Д., 19.09.1960 р.н., поступив до відділення торако-абдомінальної хірургії ДУ «ННЦХТ ім.О.О.Шалімова НАМНУ» 14.12.2023 року зі скаргами на періодичну слабкість. В анамнезі – резекція сигмоподібної кишки з приводу аденокарциноми (01.03.2023), РЧА синхронного метастазу в печінку (22.02.2023) та його рецидиву (02.11.2023).

**МРТ** (13.12.2023р.) з контрастуванням (Дотавіст 20,0 мл). Печінка не збільшена, ККР правої долі = 177 мм, контури її чіткі, рівні – за винятком деформації на рівні Sg6. В проекції Sg6 визначається зона коагуляційного некрозу неправильної форми розмірами 51 x 56 x 38 мм. В Sg7 позаду від описаної зони некрозу визначаються 2 гіповаскулярних об'єкти з ознаками рестрикції дифузії розмірами 10 та 7 мм. Жовчні протоки не розширені (за

винятком дистальних фрагментів Sg6. Парапельвікальні кісти лівої нирки. Висновок: стан після РЧА метастазу КРР печінки. Метакронні метастази печінки.

**Аналіз крові** (15.12.2023) Лейкоцити  $8,7 \times 10^9/\text{л}$ ; Еритроцити –  $5,88 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Гемоглобін –  $172 \text{ г/л}$ ; Гематокрит 52 %; Тромбоцити  $239,0 \times 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ – 9 мм/год; АЛТ – 33 Од/л; АСТ – 25 Од/л; Білірубін заг. –  $12,8 \text{ мкмоль/л}$ ; Білірубін прямий –  $3,3 \text{ мкмоль/л}$ ; Білок загальний –  $83,4 \text{ г/л}$ ; Глюкоза –  $5,4 \text{ ммоль/л}$ ; Креатинін –  $93,6 \text{ ммоль/л}$ ; Сечовина –  $6,1 \text{ ммоль/л}$ ; Амілаза –  $44 \text{ Од/л}$ ; Альбумін  $46,7 \text{ г/л}$ ; Калій –  $4,4 \text{ ммоль/л}$ ; Натрій –  $132 \text{ ммоль/л}$ . ПЧ – 11,4 с; ПІ – 88,6%; МНО – 1,13; Фібриноген  $4,6 \text{ г/л}$

**УЗД + трепанобіопсія + РЧА** (19.12.2023р.) В Sg6 печінки – неоднорідне за ехогенністю вогнище овоїдної форми розмірами  $50 \times 40 \text{ мм}$  – зона виконаної РЧА. Позаду від неї у Sg7 2 вогнища діаметром 10 та 8 мм. Евих в межах вогнищ  $43,1$  та  $40,3 \text{ кПа}$ , в навколишній паренхімі –  $6,5 \text{ кПа}$ . Виконано трепанобіопсію голкою 18G. З використанням електроду 2530 виконано 4 цикли РЧА (по 2 на вогнище) в автоматичному режимі по 12 хвилин кожний до досягнення величині Емах по краю абляції  $40 \text{ кПа}$ .

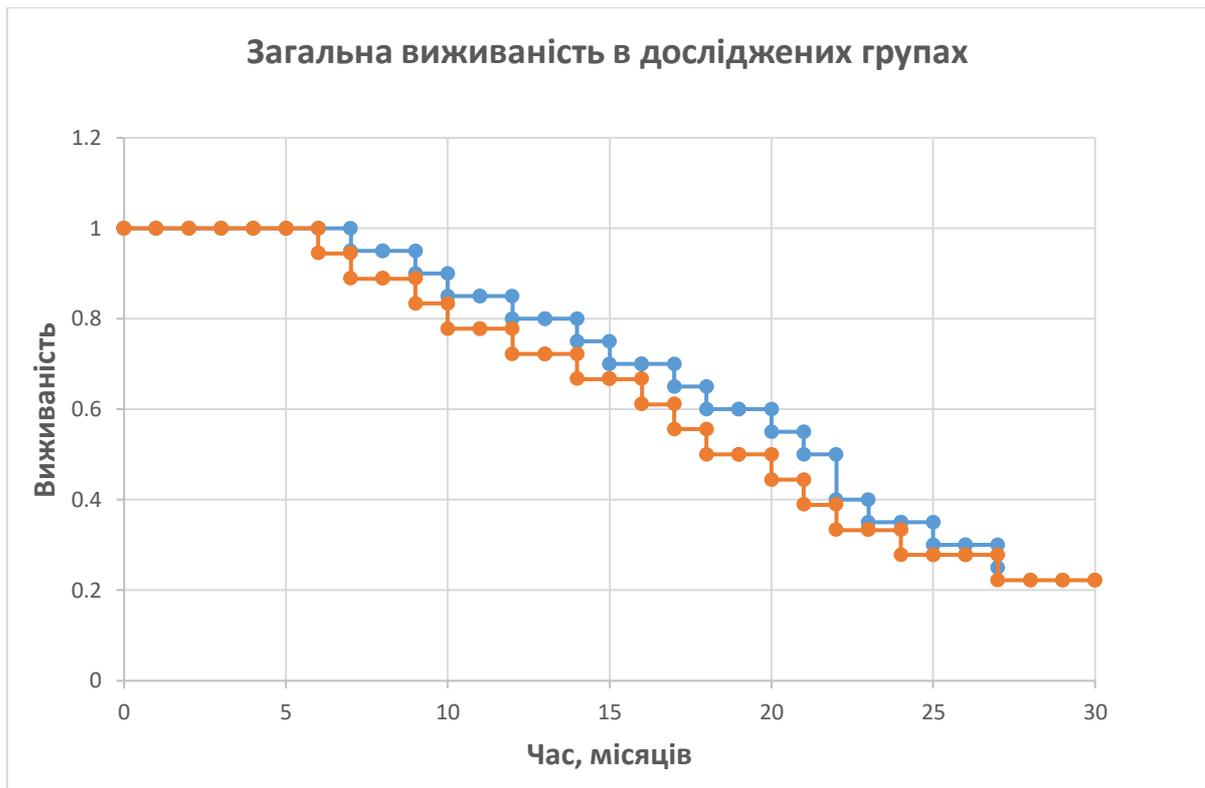
**Аналіз крові** (21.12.2023) Лейкоцити  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ ; Еритроцити –  $5,41 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Гемоглобін –  $157 \text{ г/л}$ ; Гематокрит 47 %; Тромбоцити  $147,0 \times 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ – 25 мм/год; АЛТ – 56 Од/л; АСТ – 49 Од/л; Білірубін заг. –  $11,9 \text{ мкмоль/л}$ ; Білірубін прямий –  $3,5 \text{ мкмоль/л}$ ; Білок загальний –  $57,9 \text{ г/л}$ ; Глюкоза –  $6,9 \text{ ммоль/л}$ ; Креатинін –  $81,6 \text{ ммоль/л}$ ; Сечовина –  $4,0 \text{ ммоль/л}$ ; Амілаза –  $15 \text{ Од/л}$ ; Альбумін  $33,8 \text{ г/л}$ ; Калій –  $3,5 \text{ ммоль/л}$ ; Натрій –  $132 \text{ ммоль/л}$ .

**22.12.2023р.** пацієнта у задовільному стани виписано для подальшого лікування за місцем проживання. Рекомендовано МРТ з контрастом через 1 місяць.

При вивченні віддалених результатів лікування порівнювали цензуроване виживання у строки до 24 місяців. Загальну тривалість життя обчислювали як час від моменту виконання РЧА до смерті з будь-якої причини, цензуючи дані хворих, які померли до моменту останньої оцінки. При аналізі результатів стратифікацію пацієнтів за нозологічною характеристикою первинної пухлини і по особливостях неoad'ювантного та ад'ювантного компонентів лікування не проводили. Криві тривалості життя хворих після хірургічного лікування будували за методом Каплана-Мейера із визначенням статистичної вірогідності відмінностей розподілу показників виживаності за допомогою Long-rank тесту Мантела-Кокса. Серед пацієнтів груп дослідження та порівняння показники 1-та 2-річної кумулятивної цензурованої виживаності та її медіана склали: 80,0 %, 32,5 % та 21 місяць та 72,2 %, 27,7 % і 17,9 місяців відповідно (Мал. 5.4.). Проте виявлена нами різниця розподілу показників загальної виживаності в досліджуваних групах статистичної достовірності не набула (Табл. 5.7.). Пояснити виявлену різницю виживаності можна саме підвищенням первинної ефективності виконаних РЧА.

## Загальна виживаність пацієнтів досліджуваних груп

Показники виживаності	Група дослідження (n = 20)	Група порівняння (n = 18)	P value
12 місячна, %	80,0	72,2	0.12
24 місячна, %	32,5	27,7	0.09
Медіана, місяців	21,0	17,9	0.07



Мал. 5.4. Порівняння показників загальної виживаності серед пацієнтів досліджуваних груп, p-value=0,09

Отримані нами значення показників рецидивування, пухлинної прогресії та виживаності в цілому узгоджуються з даними інших досліджень: частота рецидивів коливається від 4 до 40 % [94;198;199]. Предиктори рецидивів після РЧА включають: розмір пухлини більше або дорівнює 3 см (відношення ризику (HR)=2,64) та абляційний край менше 0,5 см (HR=1,6) [198]. Крім того, як один з факторів ризику розвитку рецидивів часто згадується близькість до великих судин [158;199]. Було проведено декілька нерандомізованих ретроспективних

та проспективних досліджень абляції у пацієнтів з печінковими метастазами КРР, але їх важко порівнювати через різні критерії включення, кількість пацієнтів та методи статистичного аналізу [15;94;158;171;198;199]. У середньому неоперабельні пацієнти після як черезшкірної, так і лапароскопічної РЧА демонструють медіану виживаності без рецидиву тривалістю 6 – 8 місяців і медіану загальної виживаності 24 -26 місяців, в пацієнтів з невеликими (<3 см) одиночними метастазами колоректального раку печінки ці показники збільшуються у 1,2 – 1,5 рази. Проте, за зізнанням самих авторів, вони досягаються за рахунок ретельного спостереження і своєчасного виконання рятувальних РЧА або резекцій [199], проблему ж підвищення первинної ефективності абляцій поки що намагаються розглядати крізь призму використання злиття зображень різних модальностей та комп'ютерного моделювання абляції [85].

Таким чином, покращення показників виживаності хворих, які зазнали РЧА метастазів КРР, та їх наближення до показників виживаності пацієнтів після резекцій печінки зафіксовано в багатьох дослідженнях [82;93;139]. Однак поза межами прямого порівняння значень виживаності залишаються питання співставності контингенту цих досліджень, бо значна частка пацієнтів, які зазнали РЧА, вважалися неоперабельними або нерезектабельними за критеріями відкритих або лапароскопічних резекцій печінки. Більш того, навіть при співпадінні значень тривалості життя - це не однакова виживаність, бо РЧА несуттєво і нетривало (за умов відсутності ускладнень – на 1-2 доби) погіршує якість життям пацієнтів, а відновлення після резекцій печінки в більшості випадків затягується на тижні і часто не дозволяє своєчасного початку ад'ювантної ПХТ.

Нами було оцінено якість життя пацієнтів групи дослідження до та після втручання з використанням опитувальника Європейської Організації досліджень та лікування раку (EORTC) – EORTC QLQ-30 з модулем колоректальних метастазів в печінку QLQ-LMC21. Для зручності статистичної обробки даних відповіді пацієнтів на всі 51 питання опитувальників були

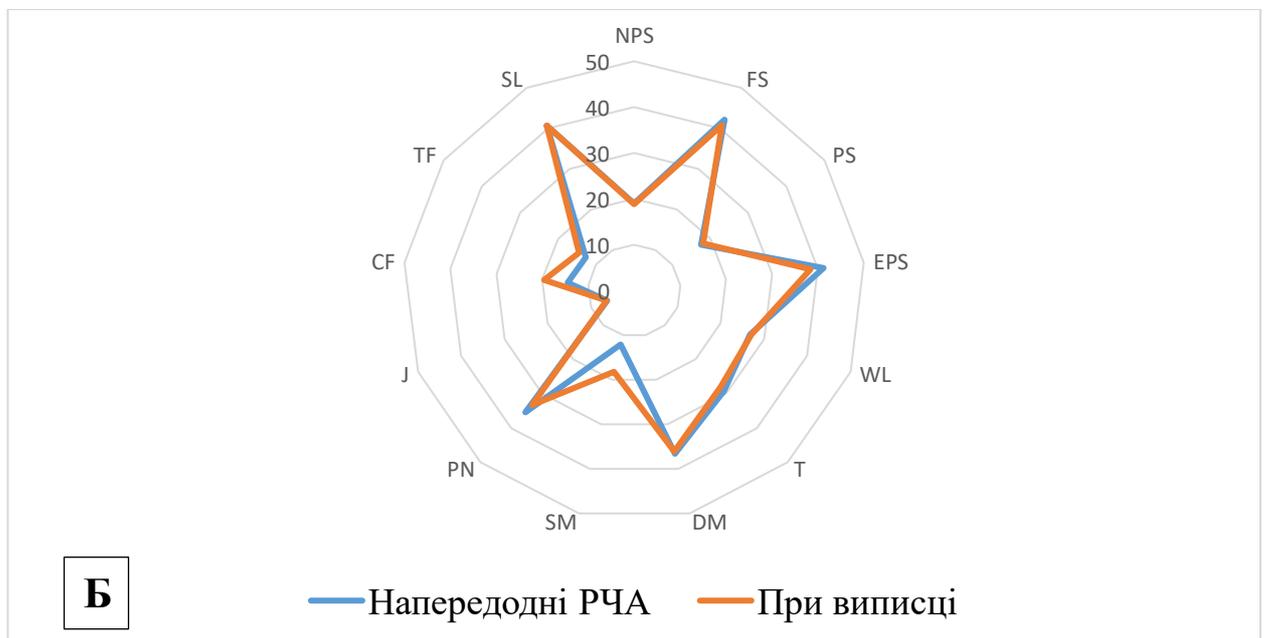
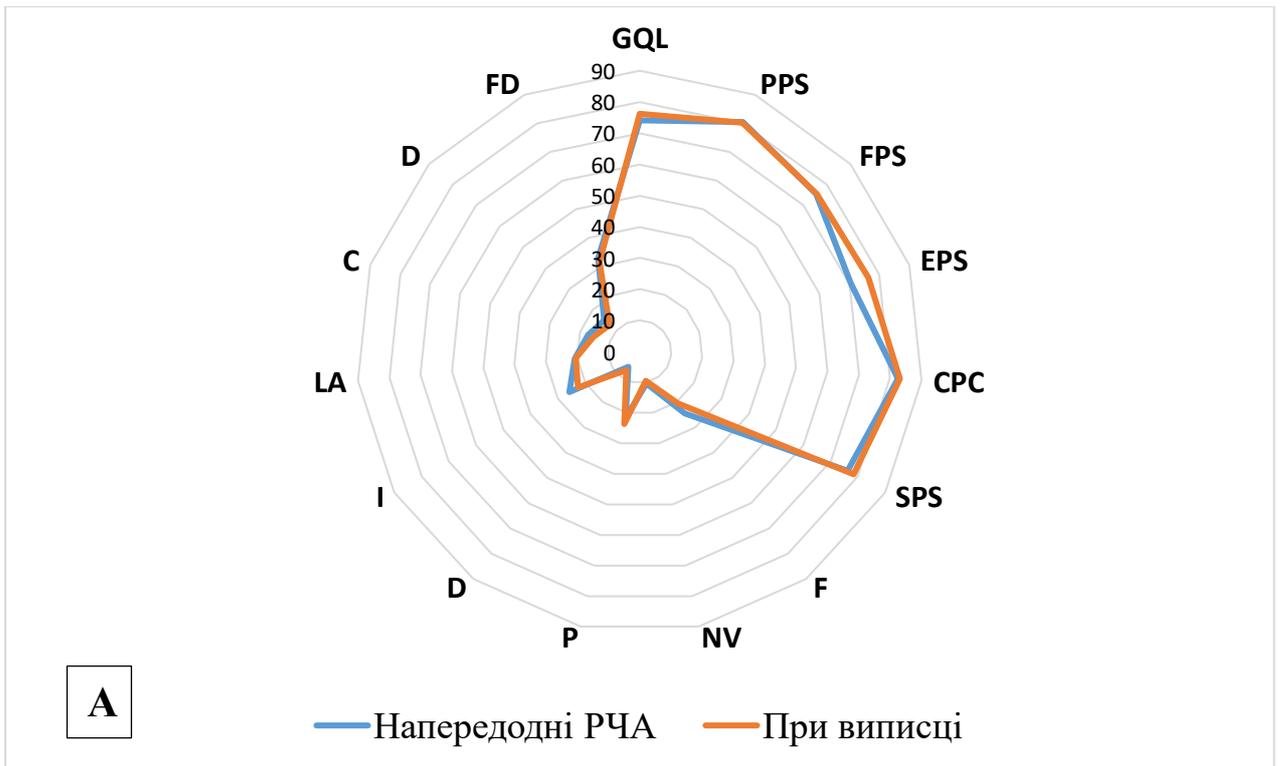
піддані лінійній трансформації до діапазону від 0 до 100 відповідно до настанови з підрахування балів [51]. Отримані значення по всіх шкалах функціонування та симптоматики узагальнювали методами непараметричної статистики з оцінкою вірогідності динаміки якості життя за період часу «напередодні РЧА – при виписці 1 після РЧА» за критерієм Вілкоксона (Табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Результати застосування опитувальника EORTC QLQ-30 з модулем QLQ-LMC21 в групі дослідження (n = 20) по доменах та симптомах (M(SD))

Опитувальник / шкала	Напередодні РЧА	При виписці після РЧА
<b>QLQ-C30</b>		
Загальна якість життя (GQL)	74,10 (18,27)	76,20 (19,90)
<b>Функціональні шкали</b>		
Фізичне функціонування (PPS)	80,50 (16,52)	80,30 (19,42)
Рольове функціонування (FPS)	75,45 (27,41)	75,70 (27,58)
Емоційна функція (EPS)	70,65 (23,26)	76,45 (21,12) *
Когнітивна функція (CPS)	82,50 (17,34)	83,10 (19,37)
Соціальна функція (SPS)	76,30 (21,40)	78,55(18,44) *
<b>Шкала симптомів</b>		
Втома (F)	24,40 (15,09)	20,50 (14,21) *
Нудота та блювота (NV)	10,35 (6,30)	9,50 (6,26)
Біль(Р)	21,65 (14,04)	23,70 (15,20)
Задуха (D)	6,05 (12,45)	7,25 (11,64)
Безсоння (I)	25,80 (28,19)	22,75 (23,52) *
Втрата апетиту (LA)	20,85 (24,17)	20,45 (21,16)
Закріп (С)	17,30 (19,87)	15,55 (17,71)
Діарея (D)	15,10 (20,44)	12,80 18,24)
Фінансові труднощі (FD)	32,65 (28,31)	31,65 (27,32)
<b>QLQ-LMC21</b>		
<b>Шкали</b>		
Проблеми з харчуванням (NPS)	19,05 (21,14)	18,90 (19,4)
Втома (FS)	42,10 (25,70)	40,75 (21,52) *
Біль (PS)	17,60 (21,17)	18,15 (20,18)
Емоційні проблеми (EPS)	41,25 (24,46)	38,40 (21,44) *
<b>Симптоми</b>		
Втрата ваги (WL)	26,75 (27,21)	27,10 (26,92)
Відчуття смаків (Т)	29,25 (28,19)	28,15 (27,42)
Сухість в роті (DM)	36,60 (31,14)	36,10 (30,92)
Біль в роті (SM)	12,15 (16,64)	18,26 (14,37)
Периферійна нейропатія (PN)	35,45 (28,23)	33,25 (27,54)
Жовтяниця (J)	6,25 (3,84)	6,30 (3,82)
Контакт з друзями (CF)	14,40 (13,07)	19,60 (11,92) *
Бажання обговорювати почуття (TF)	12,65 (17,43)	14,45 (12,62) *
Порушення статевого життя (SL)	40,55 (35,17)	40,60 (35,27)

Примітка: \*  $p < 0,05$  за парним критерієм Вілкоксона



Мал. 5.5. Динаміка параметрів якості життя пацієнтів групи дослідження за показниками опитувальника QLQ-C30 (А) та QLQ-LMC21 (Б) після лінійної трансформації до діапазону від 0 до 100 [51].

В Табл.5.8 наведено описові показники всіх доменів і симптомів QLQ-C30 і QLQ-LMC21. Згідно до QLQ-C30 фізична працездатність і когнітивна функція показали кращі оцінки по відношенню до рольової, соціальної і емоційної функцій, причому остання була найбільш постраждалою сферою, оскільки мала найнижчий бал по відношенню до інших. При аналізі шкали симптомів найбільше турбували хворих фінансові проблеми, за ними йшли безсоння, втома і біль; найменш вираженим симптомом була задуха. За результатами застосування QLQ-LMC21, в оцінках пацієнтів домінували емоційні проблеми і втома, серед окремих пунктів якість життя найбільше погіршували порушення статевого життя, ознаки периферичної нейропатії та сухість у роті. За доволі короткий інтервал часу (від 3 до 7 діб, в середньому через  $(3,2 \pm 1,6)$  діб) спостерігалось покращення емоційної та соціальної функцій, зменшення ознак втоми та безсоння (Табл. 5.8, Мал.5.5). Подальший вплив РЧА на якість життя під час контрольних оглядів не вивчали через застосування в них ПХТ

Під час аналізу результатів РЧА у порівнянні з резекційними втручаннями в якості її переваг окрім збереження якості життя пацієнтів слід згадати ще й економічні аспекти її застосування. І хоча вони знаходяться поза межами нашої роботи, наведені нами дані про тривалість операції та значно коротшій час перебування хворих у стаціонарі свідчать про можливість значної економії коштів.

В цілому, поліпшення результатів лікування хворих з метастатичними злоякісними новоутвореннями печінки повинно розглядатися в площині комплексного підходу. І метод РЧА, і метод хірургічної резекції печінки з використанням широкого арсеналу методик, в тому числі й трансплантаційних, є важливими компонентами лікувального протипухлинного впливу і не повинні бути взаємовиключними, - незалежно навіть від результатів поточних рандомізованих досліджень, які здатні внести ясність тільки в певних клінічних ситуаціях (наприклад COLLISION - рандомізоване дослідження фази III, в якому порівнюють термічну абляцію та резекцію печінки у пацієнтів з невеликими (<3 см) метастазами КРР [161]); або і не здатні (наприклад,

дослідження LAVA, що також було розроблено для порівняння резекції печінки та абляційної терапії у пацієнтів з печінковими метастазами КРР через труднощі рекрутингу було зупинено достроково CRLM [36]). Наприклад, їх поєднання може використовуватися при лікуванні білобарних уражень із суттєвим поліпшенням результатів [3]. Крім того, супутня з резекцією печінки абляція може запобігти двоетапній гепатектомії [159]. У майбутньому ж поліпшення результатів локального лікування метастазів КРР в печінку, мабуть, буде пов'язано з більш ретельним відбором хворих для оперативного втручання з урахуванням молекулярно-біологічних характеристик пухлини.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведені експериментальне обґрунтування і нове рішення актуальної науково-практичної задачі - поліпшення результатів лікування хворих з метастазами колоректального раку в печінку за допомогою радіочастотної абляції шляхом розробки і впровадження нового методу контролю за ходом втручання та оцінки його ефективності - визначення жорсткості краю абляції за даними зсувнохвильової еластометрії.

1. Визначення динаміки модуля жорсткості краю абляції є ефективним методом контролю її повноти, що дозволяє збільшити первинну ефективність радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку з 74,1 до 94,1 % за рахунок подовження часу абляції (з  $(14,0 \pm 1,5)$  до  $(30,6 \pm 14,5)$  хв,  $p = 0,033$ ) та загальної тривалості операції з  $(54,7 \pm 9,0)$  до  $(97,7 \pm 22,6)$  хв,  $p = 0,042$ ). Безпосередній негативний вплив на первинну ефективність абляції мають: локалізація вогнища ( $p = 0,012$ ), його структура ( $p = 0,023$ ) та відстань до судин великого діаметру ( $p = 0,038$ ).

2. Модуль жорсткості паренхіми ізольованої свинячої печінки, що при температурі 20° C складає у середньому  $(6,64 \pm 1,55)$  кПа, значно збільшується під час радіочастотної абляції за умов її достатній тривалості; залежно від відстані до електроду, ці зміни мають різний фазовий характер: в ділянках незворотного пошкодження паренхіми початкове повільне збільшення змінюється стрімким експоненційним зростанням з виходом на плато, після чого значення показника не зазнає суттєвих змін; в локусах поза межами цієї зони, повільне зростання жорсткості триває впродовж всього періоду РЧА та змінюється поступовим зменшенням по її припиненні.

3. Модуль жорсткості печінкових метастазів колоректального раку в середньому у  $(3,3 \pm 0,94)$  рази перевищує ( $p < 0,001$ ) такий в навколишній паренхімі. Між жорсткістю метастазів та їх розміром існує помітний зворотній кореляційний зв'язок ( $r = - 0,38$ ). Жорсткість паренхіми печінки у пацієнтів з ознаками стеатозу за даними сірошкальної сонографії є вірогідно ( $p < 0,0005$ )

вищою ніж в пацієнтів з незміненою паренхімою:  $(6,51 \pm 1,03)$  проти  $(4,98 \pm 0,27)$  відповідно.

4. Критерієм ефективності радіочастотної абляції печінкових метастазів колоректального раку є шестикратне зростання модуля жорсткості краю абляції у порівнянні з вихідними значеннями та/або двократне перевищення ним вихідного значення модуля жорсткості прилеглого вогнища. Додатковим критерієм є його динаміка впродовж перших 3 діб після втручання: за успішної абляції відбувається поступове зменшення ( $p < 0,05$ ) до  $(37,8 \pm 3,21)$  і  $(25,4 \pm 2,71)$  кПа на 1 та 3 добу відповідно, на відміну від життєздатної паренхіми, модуль жорсткості якої зростає ( $p < 0,05$ ) через реактивний набряк тканини – з  $(7,45 \pm 1,21)$  до  $(9,57 \pm 1,42)$  та  $(10,61 \pm 1,17)$  кПа відповідно, що співпадає з результатами магнітно-резонансної томографії з контрастуванням.

5. Радіочастотна абляція печінкових метастазів колоректального раку – безпечне та ефективне втручання, що не супроводжується летальністю та важкими некерованими ускладненнями, рівень яких за класифікацією Dindo-Slavien в групі дослідження не виходив за межі IIIb, в той час як в групі порівняння сягав IVa. Показники 1- та 2-річної кумулятивної цензурованої виживаності та її медіана складають 80,0 %, 32,5 % і 21 місяць та 72,2 %, 27,7 % і 17,9 місяців для груп дослідження та порівняння відповідно.

6. Ризик пухлинної прогресії після радіочастотної абляції метастазів колоректального раку з використанням для контролю краю абляції показників зсувнохвильової еластометрії є найбільш високим впродовж перших 12 місяців; середній час до прогресування захворювання та медіана виживаності без прогресування складають відповідно  $(9,1 \pm 4,7)$  та 11,2 місяців, частота рецидивування - 2,9 %, яка зазнає безпосереднього негативного впливу від розміру вогнища понад 3 см ( $p = 0,023$ ) та відстані до крупної судини меншої за 1 см ( $p = 0,014$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів вважаємо що метод РЧА є ефективним мініінвазивним засобом протипухлинного впливу. Будучи засобом локальної деструкції метастатичних пухлин, він за умов адекватного виконання, не супроводжується летальністю, інтраопераційною крововтратою та наявністю важких ускладнень - як при самостійному черезшкірному використанні так і під час здійснення відкритих хірургічних втручань; має короткий період медичної реабілітації і, не порушуючи якість життя пацієнтів, дозволяє досягати віддалених результатів, порівнянних з хірургічним лікуванням.

Протипоказаннями до виконання РЧА слід вважати: наявність у пацієнта функціонуючого штучного водія ритму (має бути вимкненим на час процедури), цирозу печінки класу «С» за Чайлдом та некорегованої коагулопатії. Множинний, полісегментарний та білобарний характер вогнищ, їх розмір та локалізація, межування з магістральними судинами, жовчними шляхами та органами черевної порожнини не є протипоказами для РЧА за умов адекватного планування безпечного доступу та використання відповідних технічних прийомів (укладка пацієнта, гідроперитонеум, гідроторакс, використання зливних КТ-УЗ або МРТ-УЗ зображень).

Для підвищення первинної ефективності РЧА рекомендуємо визначати модуль жорсткості печінкових метастазів КРР та оточуючої їх незміненої паренхіми за даними УЗ еластографії зсувної хвилі. Вихідні значення модулю жорсткості метастазів значно перевищують такі для оточуючої паренхіми. Здійснення РЧА супроводжується зростанням модулю жорсткості прилеглих тканин, як метастазів, так і оточуючої їх паренхіми. В якості контролю за ходом РЧА пропонуємо визначення модулю жорсткості краю абляції - тобто суміжної з метастатичним вогнищем ділянки незміненої паренхіми на відстані 0,5 – 1,0 см від його контуру на глибині, що відповідає середині робочої зони аплікатору. Критерієм досягнення цільового значення МЮ краю абляції пропонуємо принаймні шестикратне зростання модуля жорсткості краю абляції у порівнянні

з вихідними значеннями та/або двократне перевищення ним вихідного значення модуля жорсткості прилеглого метастатичного вогнища. При здійсненні РЧА в автоматичному режимі недосягнення цього критерію за 12 хвилин першого сеансу має спонукати до повторення процедури. Додатковим критерієм є динаміка модуля жорсткості впродовж перших 3 діб після втручання: за успішної абляції відбувається його поступове зменшення, на відміну від життєздатної паренхіми, модуль жорсткості якої зростає через реактивний набряк тканини.

Незважаючи на те, що КТ та МРТ демонструють практично повний збіг розмірів вогнищ, а розбіжність їх даних з результатами УЗД є обумовленою, в першу чергу, не співпадінням розтинаючих площин при отриманні зображень, оптимальним методом контролю за станом паренхіми печінки після РЧА слід вважати підсилену контрастом МРТ.

При виявленні пухлинної прогресії (рецидив у зоні абляції або поява нових метахронних осередків) перевагу слід надавати повторним навіть багатократним РЧА, виконання яких сприяє вирішенню головного завдання лікування онкологічних хворих – подовженню їх життя.

## СПИСОК ПОСИЛАНЬ

1. Abdel-Latif M., Fouda N., Abdel-Gawad Shiha O., Ali RizkA. Role of shear wave sono-elastography in characterization of hepatic focal lesions // Egyptian Journal of Radiology & Nuclear Medicine. -2020.-Vol.51: 68.
2. Abi-Jaoudeh N., Venkatesan A.M., Van der Sterren W., et al. Clinical experience with cone-beam CT navigation for tumor ablation // J Vasc Interv Radiol.- 2015.- Vol.26.- N2.-P.214-9.
3. Agcaoglu O., Aliyev S, Karabulut K. et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients // World J Surg.- 2013. – Vol.37.- N.6. - P.1333-1339.
4. Ahmed M., Brace C.L., Lee F.T., Goldberg S.N. Principles of and advances in percutaneous ablation // Radiol. - 2011.-Vol.258.-N2.-P.351-369.
5. Akdogan E., Yilmaz F.G. The role of acoustic radiation force impulse elastography in the differentiation of benign and malignant focal liver masses // Turk. J. Gastroenterol. - 2018.-Vol.29, N4.-P.456-463.
6. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Aug;38(5):346-53.
7. Amabile C., Ahmed M., Solbiati L. et al. Microwave ablation of primary and secondary liver tumors: ex vivo, in vivo and clinical characterization // Int. J Hyperthermia.- 2017.-Vol.33.-N1.-P.34-42.
8. Anikanova E.V., Guens G.P., Kolontarev K.B., Muslov S.A. Electrochemical lysis in oncology: literature review. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 124–133.
9. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // Br. Med. J.- 2017.- Vol. 66.-P.683–691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912 2
10. Arnal B., Pernot M., Tanter M. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: II. Shear wave imaging of thermal lesions // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. -2011.-Vol.58.-N8.-P.1603-1611.

11. Asvadi N.H., Anvari A., Uppot R.N. et al. CT-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Tumors in the Hepatic Dome: Assessment of Efficacy and Safety // J. Vasc. Interv. Radiol. -2016.- Vol.27.-P. 496–502.
12. Bale R., Widmann G., Schullian P. et al. Percutaneous stereotactic radiofrequency ablation of colorectal liver metastases // Eur Radiol.- 2012.-Vol.22.-N4.- P.930-937
13. Bale R., Widmann G., Stoffner D.I. Stereotaxy: breaking the limits of current radiofrequency ablation techniques // Eur J Radiol.- 2010 .- Vol. 75.- N1.- P. 32-36.
14. Bamber J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 2013 Apr;34(2):169-84.
15. Berber E., Pelley R., Siperstein A.E. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal liver metastases to the liver: a prospective study // J Clin Oncol. - 2005.- Vol.23.-N7.-P.1358-1364.
16. Bercoff J. Tanter M., Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. - 2004.- Vol. 51.-N4.-P.396–409.
17. Bharat S., Varghese T., Madsen E.L., Zagzebski J.A. Radio-frequency ablation electrode displacement elastography: a phantom study // Med Phys.- 2008.- Vol.35.-N6.-P. 2432-2442.
18. Bharat S., Varghese T. Radiofrequency electrode vibration-induced shear wave imaging for tissue modulus estimation: a simulation study // J Acoust Soc Am. - 2010.-Vol.128.-N4.-P.1582-1585.
19. Bharat S., Fisher T.G., Varghese T. et al. Three-dimensional electrode displacement elastography using the Siemens C7F2 fourSight four-dimensional ultrasound transducer // *Ultrasound Med Biol.*- 2008.-Vol.34.-N8.-P.1307-1316.
20. Boaz T.L., Lewin J.S., Chung Y.C. et al MR monitoring of MR-guided radiofrequency thermal ablation of normal liver in an animal model // J Magn Reson Imaging. -1998.- Vol.8.-N1.-P.64-69.

21. Bo X.V., Li X.L., Xu H.X. et al. 2D shear-wave ultrasound elastography (SWE) evaluation of ablation zone following radiofrequency ablation of liver lesions: is it more accurate? //Br. J. Radiol.-2016.-Vol.89.-i.1060.-20160852.
22. Bush N.L., Rivens I., ter Haar G.R., Bamber J.C. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system // Ultrasound Med Biol. -1993.-Vol.19.-N9.-P.789-801.
23. Борсуков А.В., Бельков А.В., Алибегов А.В. и соавт. Миниинвазивная склеротерапия 96%-ным этанолом единичных метастазов и осложненных кист печени //Анн. Хир. Гепатол. - 2004.- Т.9.-№1.- С.79-88.
24. Бюллетень Національного канцер-реєстру України №23.
25. Cabuy E. Electrochemical therapy in cancer treatment // Thermal ablation cancer treatment // Reliable cancer therapies. Energy-based therapies. 2012.- Vol.6.-N2.- P.1-20.
26. Cabuy E. Thermal ablation in cancer treatment // Reliable cancer therapies. Energy-based therapies. 2011.- Vol.2.-N2.-P.1-68.
27. Cathomas M., Mertineit N., Kim-Fuchs C., et al. Value of MRI/CT Image Fusion for Targeting "invisible" Lesions in Stereotactic Microwave Ablation (SMWA) of Malignant Liver Lesions: A Retrospective Analysis // Cardiovasc Intervent Radiol.- 2020.-Vol.43.-N10.-P.1505-1514.
28. Chang D., Mohan P., Amin A., et al. Liquid Nitrogen-Based Cryoablation in In Vivo Porcine Tissue: A Pilot Study // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.- 2020.-Vol.212.- N10.- P. 3069-3075.
29. Chen S., Urban M.W., Pislaru C., et al. Shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) for measuring tissue elasticity and viscosity // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. - 2009.-Vol.56.-N1.- P.55–62.
30. Choi M.H., Choi J.-I., Lee Y.J. Manual versus automated image fusion of real-time ultrasonography and MR/CT images for radiofrequency ablation of hepatic tumors: results of a randomized prospective trial (NCT02705118). Ultrasonography.- 2021.- Vol.40.- P.237-247.

31. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumors: biological mechanisms and advances in therapy// *Nat Rev Cancer*. - 2014-Vol.14, N3.-P.199-208.
32. Clasen S., Rempp H., Hoffmann R., et al. Image-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma (HCC): is MR guidance more effective than CT guidance? // *Eur J Radiol*.- 2014.- Vol.83.-N1.-P.111-116.
33. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, Del Poggio P. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors // *Dig Liver Dis*. 2011;43(3):231–236.
34. Cournane S., Fagan A.J., Browne J.E. Review of ultrasound elastography quality control and training test phantoms // *Ultrasound*.-2012.-Vol.20.-N1.-P.16-23.
35. Crocetti L., Lencioni R., Debeni S., et al. Targeting liver lesions for radiofrequency ablation: an experimental feasibility study using a CT-US fusion imaging system // *Invest. Radiol*.- 2008.-Vol.41.-N1.-P.33-39.
36. Davidson B., Gurusamy K., Corrigan N. et al. Liver resection surgery compared with thermal ablation in high surgical risk patients with colorectal liver metastases: the LAVA international RCT // *Health Technol Assess*. – 2020.- Vol.24. - N21.- P1-38.
37. Deng J, Zhang Y, Feng J, Wu F. Dendritic cells loaded with ultrasound-ablated tumour induce in vivo specific antitumour immune responses. *Ultrasound Med Biol*. 2010 Mar;36(3):441-8.
38. DeWall R.J., Varghese T. Improving thermal ablation delineation with electrode vibration elastography using a bidirectional wave propagation assumption // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. -2012.- Vol.59.-N1.-P.168-173.
39. DeWall R.J., Varghese T., Brace C.L. Quantifying local stiffness variations in radiofrequency ablations with dynamic indentation // *IEEE Trans Biomed Eng*. - 2012.-Vol.59.-N3.-P. 728-735.
40. Dewall R.J., Varghese T., Brace C.L. Visualizing ex vivo radiofrequency and microwave ablation zones using electrode vibration elastography // *Med Phys*.- 2012.-Vol.39.-N11.-P.692-700.

41. DiCostanzo G.C., Francica G., Pacella C.M. Laser ablation for small hepatocellular carcinoma: state of the art and future perspectives // World J Hepatol.-2016.-Vol.6.,N10.-P.704-715.
42. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A. et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version) // Ultraschall Med. Biol.- 2017.-Vol.38, N4.- e16-e47.
43. Dobbins C., Wemyss-Holden S.A., Cockburn J., Maddern G.J. Bimodal electric tissue ablation – modified radiofrequency ablation with a Lee Veen electrode in a pig model //J Surg Res.-2008.-Vol.144.-N 1.-P.111-116.
44. Donckiek V., Van Laethem J.L., Van Gansbeke D. et al. New consideration for an overall approach to treat hepatocellular carcinoma in cirrotic patients // J. Surg. Oncol. -2003.-Vol. 84.-P.36-44.
45. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) // Променева диагностика променева терапия .-2014.-№1-2.-С.73-82.
46. Elgindy N., Lindholm H., Gundven P. High-dose percutaneous ethanol injection therapy of liver tumors: patient acceptance and complications // Acta Radiol. - 2000.-Vol.41.-N5.-P.458-463.
47. Engstrand J., Nilsson H., Jansson A., et al. A multiple microwave ablation strategy in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases - A safety and feasibility study of a new concept // Eur J Surg Oncol.- 2014 .-Vol.40.-N11.-P.1488-1493.
48. Ewertsen C., Săftoiu A., Gruionu L.G. et al. Real-time image fusion involving diagnostic ultrasound // Am J Roentgenol.- 2013.- Vol. 200.- N3.-W249-255.
49. Fang C., Konstantatou E., Romanos O. Et al. Reproducibility of 2-dimensional shear wave elastography assessment of the liver: a direct comparison with point shear wave elastography in healthy volunteers // J Ultrasound Med.-2017.-Vol.36.-P.1563-1569.
50. Fatemi M., Greenleaf J.F. Ultrasound-stimulated vibro-acoustic spectrography // Science.- 1998.-Vol. 280.-P. 82–85.

51. Fayers P. EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2nd ed. EORTC: EORTC Data Center; 1999.
52. Fahey B.J., Nightingale K.R., Stutz D.L., Trahey G.E. Acoustic radiation force impulse imaging of thermally- and chemically-induced lesions in soft tissues: preliminary ex vivo results // *Ultrasound Med Biol.* -2004.- Vol.30.-N3.- P.321-328.
53. Fahey B.J., Nelson R.C., Hsu S.J. et al. In vivo guidance and assessment of liver radio-frequency ablation with acoustic radiation force elastography // *Ultrasound Med Biol.* -2008.-Vol.34.-N.10.-P.1590-1603.
54. Felicani C, De Molo C, Stefanescu H, Conti F, Mazzotta E, Gabusi V, Nardi E, Morselli-Labate AM, Andreone P, Serra C. Point quantification elastography in the evaluation of liver elasticity in healthy volunteers: a reliability study based on operator expertise// *J Ultrasound.* 2018 Jun;21(2):89-98.
55. Fleiss J. L. Design and analysis of clinical experiments. – John Wiley & Sons, 2011.-448 p.
56. Frulio N., Laumonier H., Carteret T. et al. (2013), Evaluation of liver tumors using acoustic radiation force impulse elastography and correlation with histologic data // *Journal of Ultrasound in Medicine.* - 2013.- Vol.32, N1.-P. 121-130.
57. Fu T., Li J., Zhang J. et al. Four-dimensional wide-field ultrasound reconstruction system with sparse respiratory signal matching // *IEEE Xplore Digital Library*
58. Galotti A., D'Onofrio M., Romanini L. et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of solid focal liver lesions // *Eur J Radiol.* - 2012.- Vol.81, N3.-P.451-455.
59. Gaselle G.S., Goldberg S.N., Solbiati L., Livraghi T. Tumor ablation with radiofrequency energy // *Radiol.* - 2000. -Vol.217. - P.633-646.
60. Gerber L., Fitting D., Srikantharajah K. et al. Evaluation of 2D-shear wave elastography for characterization of focal liver lesions // *J Gastrointest Liver Dis.*- 2017.-Vol.26.- N3.- P.283-290.
61. Gervais D.A., Goldberg S.N., Brown D.B. et al. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the

- treatment of liver tumors // J Vasc Interv Radiol. – 2009. - Vol20. – Suppl. N7. - S342–S347.
62. Giorgio A., Tarantino L., Mariniello N. et al. Ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection in large and/or multiply liver metastases //Radiol. Med.-1998.-Vol.96.-N3.-P.238-242.
  63. Giovannini M., Seitz J.F. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases: results in 40 patients // Cancer. - 1994.-Vol.73.-N2.-P.294-297.
  64. Glazer D.I., Tatli S., Silverman S.G. Percutaneous image-guided cryoablation of hepatic tumors: single-center experience with intermediate to long-term outcomes //Am J Roentgenol-2017-Vol.209, N6.-P.1381-1389.
  65. GLOBOCAN 2020
  66. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Compton C.C. et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic – pathologic correlation // Cancer. - 2000.-Vol.88, N11.-P.2452-2463.
  67. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Halpern E.F., et al. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size // Acad Radiol. 1996 Mar;3(3):212-8.
  68. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Mueller P.R/ Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance // Am J Roentgenol. - 2000. -Vol.174.-N2.-P.323-331.
  69. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Solbiati L. et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy // AJR Am J Roentgenol. -1998.-Vol.170.-N4.-P.1023-1028.
  70. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Solbiati L. et al. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode//Acad Radiol.-1996.-Vol.10, N1.-P.636-644.
  71. Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F. et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria // J. Vasc. Interv. Radiol. - 2005.-Vol.16.-P.765-778.

72. Goldberg S.N., Stein M., Gazelle G.S., et al. Percutaneous RF tissue ablation: optimization of pulsed-radio-frequency technique to increase coagulation necrosis // J Vasc Interv Radiol 1999.- Vol.10.-H. 907-916
73. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. Eur J Ultrasound. 2001 Jun;13(2):129-47.
74. Grgurevich I., Bokun T., Salkis N.N. et al. Liver elastography malignancy prediction score for noninvasive characterization of focal liver lesions // Liver Int.- 2018.-Vol.38, N6.-P.1055-1063.
75. Guibal A., Boularan C., Bruce M. et al. Evaluation of shearwave elastography for the characterization of focal liver lesions on ultrasound // Eur. Radiol. – 2013.- Vol.23.6 N4.- P.1138-1149.
76. Guo J., Jiang D., Qian Y. et al. Differential diagnosis of different types of solid focal liver lesions using two-dimensional shear wave elastography // World J Gastroenterol. – 2022.- Vol.28.-N 32.-P.4716-4725.
77. Gulesserian T., Mahnke A.H. , Scherthaner R. et al. Comparison of expandable electrodes in percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma //Eur J Radiol.-2006.-Vol.59, N2.-P.133-139.
78. Haemmerich D., Chachati L., Wright A.S. et al. Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: effect of coolant temperature on lesion size //IEEE Trans Biomed Eng.-2003.-Vol.50, N4.-P.493-500.
79. Hakime A., Deschamps F., De Carvalho E.G., et al. Clinical evaluation of spatial accuracy of a fusion imaging technique combining previously acquired computed tomography and real-time ultrasound for imaging of liver metastases //Cardiovasc Intervent Radiol. -2011.- Vol.34.-N2.- P.338-344.
80. Han S, Lee MW, Lee YJ, et al. No-Touch Radiofrequency Ablation for Early Hepatocellular Carcinoma: 2023 Korean Society of Image-Guided Tumor Ablation Guidelines // Korean J Radiol.- 2023.- Vol.24.- N8.-P.719-728.
81. Hoffmann R., Rempp H., Keßler D.E. et al. MR-guided microwave ablation in hepatic tumours: Initial results in clinical routine. Eur. Radiol. 2017;27:1467–1476.

82. Hof J., Wertenbroek M.W., Peeters P.M. et al. Outcomes after resection and/or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases // *Br J Surg.* – 2016. – Vol.103.- N8. – P.1055-62.
83. Hsieh C.L., Shiau C.S., Lo M.L. et al. Effectiveness of ultrasound-guided aspiration and sclerotherapy with 95% ethanol for treatment of recurrent ovarian endometriomas // *Fertil. Steril.* - 2009. - Vol.91. -N6. - P.2709-2713.
84. Hutton B.F. The origins of SPECT and SPECT/CT // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* .-2013.- Vo.41.-Suppl.1.-S1.-S3-S16.
85. Huang H.-S., Gatchalian L.B., Hsieh Y.-C., et al. Real-time virtual sonography-assisted radiofrequency ablation in liver tumors with conspicuous or inconspicuous images of peritumoral landmarks under ultrasonography // *Abdominal Radiol.* - 2021.-Vol.46.-P.2814-2822.
86. Ingle A., Varghese T. Three-dimensional sheaf of ultrasound planes reconstruction (SOUPR) of ablated volumes// *IEEE Trans Med Imaging.*- 2014.- Vol.33.-N8.- P.1677-1688.
87. Izzo F., Granata V., Grassi R. Et al. Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in Liver Tumors: An Update // *Oncologist.*- 2019.-Vol.242:E990–E1005.
88. Jiang J., Brace C., Andreano A. et al. Ultrasound-based relative elastic modulus imaging for visualizing thermal ablation zones in a porcine model // *Phys Med Biol.*- 2010.-Vol.55.-N8.-P.2281-2306.
89. Jiang J., Varghese T., Brace C.L. et al. Young's modulus reconstruction for radiofrequency ablation electrode-induced displacement fields: a feasibility study // *IEEE Trans Med Imaging.* -2009.-Vol.28.-N8.-P.1325-1334.
90. Jo H.-S., Kim D.-S., Jung S.W. et al. Clinical significance of post-hepatectomy hepatic failure in patients with liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2018. – Vol.22.- N2.- P. 93-100.
91. Kalloor Joseph F., Kruit H., Rascevska E., Manohar S. Minimally invasive photoacoustic imaging for device guidance and monitoring of radiofrequency ablation // *Proceedings of the SPIE.*- 2020.- Vol. 11240.- 112405F.- 6 p.

92. Kammoun T., Prévot E., Serrand C., et al. Feasibility and Safety of Single-Probe Cryoablation with Liquid Nitrogen: An Initial Experience in 24 Various Tumor Lesions //Cancers (Basel). - 2022. - Vol.14., N21.- 5432.
93. Karanicolas P.J., Jarnagin W.R., Gonen M. et al. Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases // JAMA Surg. – 2013. – Vol.148. - N7. – P.597-601.
94. Kennedy T.J., Cassera M.A., Khajanchee Y.S. et al. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience // J Surg Oncol. – 2013.-Vol.107.-N4.- P.324-328.
95. Kim C., O'Rourke A.P., Mahvi D.M., Webster J.G. Finite-element analysis of ex vivo and in vivo hepatic cryoablation // IEEE Transbiomed Eng. -2007.-Vol.54, N7.-P.1177-1185.
96. Kim P.N., Choi D., Rhim H., et al. Planning ultrasound for percutaneous radiofrequency ablation to treat small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinomas detected on computed tomography or magnetic resonance imaging: A multicenter prospective study to assess factors affecting ultrasound visibility. // J. Vasc. Interv. Radiol. -2012.- Vol.23.- P. 627–634.
97. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, Choi JS, Yang SC, Choi EH, Ahn SH, Han KH, Chon CY. stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. // Liver Int. 2010;30(2):268–274.
98. Kinsey A.M., Tyreus P.D., Rieke V. et al. Interstitial ultrasound applicators with dynamic angular control for thermal ablation of tumors underMR-guidance//IEEE Eng Biomed Biol Soc.-2004.-Vol.4, P.2496-2499.
99. Kiss M.Z., Daniels M.J., Varghese T. Investigation of temperature-dependent viscoelastic properties of thermal lesions in ex vivo animal liver tissue // J Biomech. -2009.-Vol.42.-N8.-P. 959-966.
100. Kolokythas O., Gauthier T., Fernandez A.T. et al. Ultrasound-based elastography: a novel approach to assess radio frequency ablation of liver masses

- performed with expandable ablation probes: a feasibility study // *J Ultrasound Med.* -2008.-Vol.27.-N6.-P.935-946.
101. Konofagou E.E., Hynynen K. Localized harmonic motion imaging: theory, simulations and experiments // *Ultrasound Med. Biol.*- 2003.-Vol.29.-N10. P.1405–1413.
102. Konofagou E., Ophir J. A new elastographic method for estimation and imaging of lateral displacements, lateral strains, corrected axial strains and Poisson's ratios in tissues // *Ultrasound Med Biol.* -1998.-Vol. 24.-N8.-P.1183-1199.
103. Кориченский А.Н., Бабкина Т.М., Медведев В.Е. Применение сдвиговолновой эластографии для оценки механических изменений мягких тканей при термоабляции: экспериментальное исследование // *Лучевая диагностика, лучевая терапия.* - 2016.- №4.-С.61-68.
104. Kostrzewa M, Tueluemen E, Rudic B, Rathmann N, Akin I, Henzler T, Liebe V, Schoenberg SO, Borggreffe M, Diehl SJ. Cardiac impact of R-wave triggered irreversible electroporation therapy. *Heart Rhythm.* 2018 Dec;15(12):1872-1879.
105. Kow F.W.C. Hepatic metastases from colorectal cancer // *J. Gastrointest. Oncology.*-2019.- Vol.10.-N6.-P.1274-1298.
106. Kranzfelder M., Dobritz M., Wilhelm D., et al. CT-navigated real-time ultrasonography: evaluation of registration accuracy for clinical application. *Biomed Tech (Berl).*- 2008.-Vol.53.-N6.-P. 279-284.
107. Krasovitski B., Frenkel V., Shoham S., Kimmel E. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects // *Proceeding of the National Academy of Sciences.* - 2001. -Vol.108.-N8.-P.3258-32637
108. Krücker J., Xu S., Glossop N., et al. Electromagnetic tracking for thermal ablation and biopsy guidance: clinical evaluation of spatial accuracy // *J Vasc Interv Radiol.*- 2007.- Vol.18.-N9.-P.1141-1150.
109. Kye B.-H., Lee S.-H., Jeong W.K. et al. Which strategy is better for resectable synchronous liver metastasis from colorectal cancer, simultaneous surgery, or staged surgery? Multicenter retrospective analysis // *Ann. Surg. Treat. Res.* – 2019.- Vol.97.-N4.-P.184-193.

110. Laimer G., Jaschke N., Schullian P. Et al. Volumetric assessment of the periablational safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases // Eur. Radiol.-2021.-Vol.14.
111. Laimer G., Schullian P., Bale R.. Stereotactic Thermal Ablation of Liver Tumors: 3D Planning, Multiple Needle Approach, and Intraprocedural Image Fusion Are the Key to Success-A Narrative Review // Biology (Basel).- 2021 .- Vol.10.-N7.- 644.
112. Lee D.H., Lee J.M. Recent advances in the image-guide tumor ablation of liver malignancies: radiofrequency ablation with multiple electrodes, real-time modality fusion imaging and new energy sources // Gastrointestinal Imaging. -2018.- Vol.19.-N4.-P.545-559.
113. Lee D., Park S., Ang M.J.C. et al. Evaluation of liver lesions by use of shear wave elastography and computed tomography perfusion imaging after radiofrequency ablation in clinically normal dogs //Am. J. Vet. Res.-2018.-Vol.79.- N11.-P.1140-1149.
114. Lee EW, Chen C, Prieto VE, et al. Advanced hepatic ablation technique for creating complete cell death: irreversible electroporation // Radiology.- 2010.- Vol.255.- N2.-P.426-33.
115. Lee J., Lee M.W., Choi D. et al. Active contour .configuration model for estimating the posterior ablative margin in image fusion of real-time ultrasound and 3D ultrasound or magnetic resonance images for radiofrequency ablation: an experimental study // Ultrasonography. -2018.-Vol.37.-N4.- P.337-344.
116. Lee M.W. Fusion imaging of real-time ultrasonography with CT or MRI for hepatic intervention // Ultrasonography. -2014.-Vol.33.-N4.-P.227-39.
117. Lee M.W., Kim Y.J., Park H.S., et al. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: Factors affecting sonographic detection // Am. J Roentgenol.- . 2010.-Vol.194.-P.W396–W400.
118. Lee M.W., Lim H.K., Rhim H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small (1-2 cm) hepatocellular carcinomas inconspicuous on B-mode ultrasonographic imaging: usefulness of combined fusion imaging with MRI and

- contrast enhanced ultrasonography // Canadian J of Gastroenterol and Hepatol.-2018: 7926923.
119. Le Bihan D., Delannoy J., Levin R.L. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia // Radiology 1989.-Vol.171.-P.853-857.
  120. Lewin JS, Connell CF, Duerk JL, et al. Interactive MRI-guided radiofrequency interstitial thermal ablation of abdominal tumors: clinical trial for evaluation of safety and feasibility. // J Magn Reson Imaging. -1998.-Vol.8.-P.40–47.
  121. Li S., Li X., Liao W. et al. Real-time elastography versus shear wave elastography on evaluation the timely radiofrequency ablation effect of rabbit liver: a preliminary experimental study //Diagnostics. - 2023.-Vol.13.-N6.-1145.
  122. Li X., Xu M., Liu M. et al. Contrast-enhanced ultrasound -guided feeding artery ablation as add-on to percutaneous radiofrequency ablation for hypervascular hepatocellular carcinoma with a modified ablative technique and tumor perfusion evaluation // International J of Hyperthermia. - 2020.-Vol.37.-N1.-P.1016-1026
  123. Li X., Jia X., Shen T. et al. Ultrasound Entropy Imaging for Detection and Monitoring of Thermal Lesion During Microwave Ablation of Liver // in IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics .-2022.- Vol. 26.-N8.- P. 4056-4066.
  124. Lim S, Lee MW, Rhim H, et al. Mistargeting after fusion imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas. JVIR. 2014;25(2):307–14.
  125. Livraghi T., Goldberg S.N., Monti F., et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases // Radiology. -1997.-Vol.202.-N1.-H.205-210.
  126. Liu Y.-D., Li Q., Zhou Z. et al. Adaptive ultrasound temperature imaging for monitoring radiofrequency ablation // PLoS One.-2017.-Vol.12.-N8.-1-15.
  127. Lopata R.G., Hansen H.H., Nillesen M.M., et al. Comparison of one-dimensional and two-dimensional least-squares strain estimators for phased array displacement data // Ultrason Imaging. -2009.-Vol.31.-N1.-P. 1-16.

128. Lu SN. Liver Tumor Ablation Assisted by Image Fusion // J Med Ultrasound // 2019.- Vol.7.- N2.- P.61-62.
129. Lüdemann L., Wlodarczyk W., Nadobny J., et al. Non-invasive magnetic resonance thermography during regional hyperthermia // Int. J. Hyperthermia.- 2010.-Vol.26.-P.273-282.
130. Лукашенко А.В., Клімнюк Г.І., Остапенко Ю.В., Чорна Н.С., Ашихмін А.В. Термоабляція в лікуванні новоутворень //Київ, 2020.- 80с.
131. Maeda M., Saeki I., Sakaida I. Complications after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study Involving 9,411 Japanese Patients // Liver Cancer .- 2020.-Vol. 9.- N1.- P. 50–62.
132. Manaf N.A., Aziz M.N., Ridzuan D.S. et al. Feasibility of A-mode ultrasound attenuation as a monitoring method of local hyperthermia treatment // Med Biol Eng Comput. -2016 .-Vol.54.-N6.-P.967-981.
133. Mariani A., Kwiecinski W., Pernot M. et al. Real time shear waves elastography monitoring of thermal ablation: in vivo evaluation in pig livers // J Surg Res. -2014.- Vol.188.-1.-P.37-43.
134. Martinez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis //Hepatology. - 2011.-Vol.53.-N1.-53.-P.325-335.
135. Mauri, G., Porazzi, E., Cova, L. et al. Intraprocedural contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in liver percutaneous radiofrequency ablation: clinical impact and health technology assessment // Insights Imaging-2014.-Vol.5.-P.209-216.
136. Maybody M., Stevenson C., Solomon S.B. Overview of navigation systems in image-guided interventions // Tech Vasc Interv Radiol.- 2013.- Vol.16.-N3.-P.136-143.
137. McAleavey S.A., Menon M., Orszulak J. Shear-modulus estimation by application of spatially-modulated impulsive acoustic radiation force // Ultrason Imaging. -2007.-Vol. 29.-N2.- P. 87–104.
138. Mehta A., Oklu R., Sheth R.A. Thermal ablative therapies and immune checkpoint modulation: can locoregional approaches effect a systemic response//Gastroenterol Res Pract.-2016.-P.1-11.

139. Meijerink M.R., Puijk R.S., van Tilborg A.A.J.M. et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018. – Vol.41. - N8. – P.1189-1204.
140. Mertyna P., Dewhirst M.W., Halpern E. et al. Radiofrequency ablation: the effect of distance and base-line temperature on thermal dose required for coagulation // *Int J Hyperthermia.* - 2008. -Vol.24, N7.-P.550-559.
141. Mertyna P, Hines-Peralta A, Liu ZJ, Halpern E, Goldberg W, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: variability in heat sensitivity in tumors and tissues. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 May;18(5):647-54.
142. Minami Y, Kudo M. Ultrasound fusion imaging technologies for guidance in ablation therapy for liver cancer // *Journal of Medical Ultrasonics* (2001). – 2020.- Vol.47.-N2.-P.257-263.
143. Mohammad W.M., Balaa F.K. Surgical management of colorectal liver metastasis // *Clin. Colon. Rectal. Surg.*- 2009.- Vol. 22.- N4.- P. 225-232.
144. Monchik J.M., Donatini G., Iannuccilli J., Dupuy D.E. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Surg.*-2006.-Vol.244.-N2.-P.296-304.
145. Morgan E., Arnold M., Gini A., et al. The global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimate from GLOBOCAN
146. Morimoto M, Numata K, Kondo M, Nozaki A, Hamaguchi S, Takebayashi S, Tanaka K. C-arm cone beam CT for hepatic tumor ablation under real-time 3D imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 May;194(5):W452-4.
147. Murakami T., Shibata T., Ishida T., et al. Percutaneous microwave hepatic tumor coagulation with segmental hepatic blood flow occlusion in seven patients // *Am J Roentgenol.* -1999 .- Vol.172.-N3.-P.637-40.
148. Малоинвазивный электрохимический лизис в гепатологии, маммологии, урологии, эндокринологии (под ред. А.В.Борсукова). - М.: ИД “Медпрактика-М”. - 2008.-316с. 30

149. Nakano S., Yoshida M., Fujii K. et al. Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real-time virtual sonography with magnetic navigation: first experience // *Jpn J Clin Oncol.*- 2009.- Vol.39.- N9.- P.552-559.
150. Nielsen R., van Tilborg A.J.M., Scheffer H.J., et al. PET-CT after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Suggestions for timing and image interpretation // *Eur J Radiol.*- 2013.- Vol.82.-N12.-P.2169-2175.
151. Nightingale K.R., Palmeri M.L., Nightingale R.W., et al. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. // *J Acoust Soc Am.* - 2001. - Vol.110.-N1.-P. 625–634.
152. Nightingale K., Soo M.S., Nightingale R., Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility // *Ultrasound Med Biol.* -2002.- Vol.28.-N2.-P.227-235.
153. Ohnishi K. Comparison of percutaneous acetic acid injection for small hepatocellular carcinoma // *Hepatogastroenterol.* - 1998.-Vol.45.-Suppl.3.-P.1254-1258.
154. Olthof S.C., Wessling D., Winkelmann M.T., et al. Single-centre survival analysis over 10 years after MR-guided radiofrequency ablation of liver metastases from different tumour entities // *Insights Imaging.* -2022.- Vol. 13.-N1.-P.1-10. 48.
155. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H., et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // *Ultrason Imaging.*- 1991.-Vol.13.-N2.-P. 111-134.
156. Parker K.J., Dooley M.M., Rubens D.J. (2011) Imaging the Elastic Properties of Tissue: The 20 Year Perspective // *Physics in Medicine and Biology.* - 2011.- Vol.56.-R1-R29.
157. Permpongkosol S., Nicol T.L., Link R.E. et al. Differences in ablation size in porcine kidney, liver and lung after cryoablation using the same ablation protocol // *Am J Roentgenol.* - 2007. -Vol.188, N4. -P.1028-1032.
158. Petre E.N., Sofocleous C. Thermal Ablation in the Management of Colorectal Cancer Patients with Oligometastatic Liver Disease // *Visc Med.* -2017.-Vol.33.-N1.-P. 62-68.

159. Philips P., Groeschl R.T., Hanna E.M. et al. Single-stage resection and microwave ablation for bilobar colorectal liver metastases // *Br J Surg.* – 2016. – Vol.103. – N8. – P.1048-54.
160. Pohlman R.M., Hinshaw J.L., Ziemlewicz T.J. et al. Differential Imaging of Liver Tumors before and after Microwave Ablation with Electrode Displacement Elastography // *Ultrasound Med Biol.*- 2021.-Vol.47.-N8.-P. 2138-2156.
161. Puijk R.S., Ruarus A.H., Vroomen L.G.P.H. et al. COLLISION Trial Group. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol.18. – N1.- P.821.
162. Rempp H., Unterberg J., Hoffmann R., et al. Therapy monitoring of magnetic resonance-guided radiofrequency ablation using T1- and T2-weighted sequences at 1.5 T: reliability of estimated ablation zones. *Invest Radiol.* 2013;48:429–436.
163. Ritz J.P., Lehmann K.S., Reissfelder C. et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy: first clinical experiences with a new multipolar ablation concept // *Int J Colorectal Dis.*-2006.-Vol.21, N1.-P.25-32.
164. Rivaz H., Boctor E., Foroughi P., et al. Ultrasound elastography: a dynamic programming approach // *IEEE Trans Med Imaging.*- 2008.-Vol.27.-N10.-P. 1373-7137.
165. Rivaz H., Fleming I., Assumpcao L. et al. Fichtinger G, Hamper U, Choti M, Hager G, Boctor E. Ablation monitoring with elastography: 2D in-vivo and 3D ex-vivo studies // *Med Image Comput Comput Assist Interv.*- 2008.-Vol.11(Pt 2)-P.458-466.
166. Ronot M., Di Renzo S., Gregoli B. et al. Characterization of fortuitously discovered focal liver lesions: additional information provided by shearwave elastography // *Eur Radiol.* -2015.- Vol.25.- P.346-358.
167. Rosiak G., Milczarek K., Konecki D. et al. MRI-guided fiducial marker implantation as a method of tagging an ultrasound- and non-enhanced CT-invisible liver tumor before thermal ablation // *Diagn Interv Radiol.*- 2022.-Vol.28.- N6.- P.627-629.

168. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome // *J Hepatol.* 2008; 48(4):606–613.
169. Rubert N., Bharat S., DeWall R.J. et al. Electrode displacement strain imaging of thermally-ablated liver tissue in an in vivo animal model // *Med Phys.*- 2010.- Vol.37.-N3.- P.1075-1082.
170. Rubinsky J., Onik G., Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality – clinical implications // *Technol Cancer Res Treat.* -2007.-Vol.6, N1.- P.37-48.
171. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J.A. et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial // *J. Natl Cancer Inst.* - 2017.- Vol.109.-N 9: djx015.
172. Samimi K., White J.K., Brace C.L., Varghese T. Monitoring Microwave Ablation of Ex Vivo Bovine Liver Using Ultrasonic Attenuation Imaging // *Ultrasound Med Biol.*- 2017.-Vol.43.-N7.-P.1441-1451.
173. Samset E. Temperature mapping of thermal ablation using MRI. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2006;15(1):36-41.
174. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2003;29(12):1705-1713
175. Sapin-de Brosses E., Gennisson J.L., Pernot M., et al. Temperature dependence of the shear modulus of soft tissues assessed by ultrasound // *Phys Med Biol.*- 2010.-Vol.55.-N6.-P. 1701-1718.
176. Sarvazyan A.P., Rudenko O.V., Swanson S.D., et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics // *Ultrasound Med Biol.*- 1998.- Vol.24.-N9.-P. 1419–1435.
177. Scheffer H.J., Melenhorst M.C., Echenique A.M., et al. Irreversible Electroporation for Colorectal Liver Metastases // *Tech Vasc Interv Radiol.*- 2015.- Vol.18.-N3.-P159-169.

178. Schillaci O., Simonetti G. Applications of Dual-Modality Systems in Oncology // Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. -2004.-Vol.19.-N1.-P.1-10.
179. Schraml, C., Clasen, S., Schwenzer, N.F. et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography in the immediate assessment of radiofrequency ablation success in colorectal liver metastases // Abdom Imaging .- 2008.- Vol.33.- P.643–651 (2008).
180. Serag D.M., Ebeid E.A., Dessouky B.A., Omar H. Role of shear wave elastography in characterization of hepatic focal lesions // Egyptian Journal of Radiology & Nuclear Medicine. -2020.-Vol.51: 58.
181. Shi H., Ong Y.-T., Gogna A. et al. Perfluorobutane contrast-enhanced ultrasonography: a new standart for ultrasonography-guided thermal ablation of sonographically occult liver tumors? // Singapore Med. J. -2021.-Vol.62.-N10.-P.546-553
182. Shiina S., Tagawa K., Unuma T. et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: a histopathologic study //Cancer. - 1991.- Vol.68.- N7.-P.1524-1530.
183. Shimizu, R., Tamai, H., Ida, Y. et al., Feeding artery ablation before radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma may reduce critical recurrence // J Gastroenterol. Hepatol. Open. -2021. -Vol.5. -P.478-485.
184. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A., Smith R.A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023 // CA Cancer J Clin. 2023.- Vol.73.-N3.-P.233-254.
185. Siperstein A.E., Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases //World J. Surg.-2001.-Vol.25.-P.693-696.
186. Solazzo S.A., Ahmed M., Schor-Bardach R. et al. Liposomal doxorubicin increases radiofrequency ablation-induced tumor destruction by increasing cellular oxidative and nutritive stress and accelerating apoptotic pathways/ / Radiol. - 2010.-Vol.255, N1.-P.62-74.

187. Solbiati L., Goldberg S.N., Ierace T. et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes // Radiology.-1997.-Vol.205.-N2.-P.367-373.
188. Solbiati L., Ierace T., Goldberg S.N., et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. // Radiology.- 1997.- Vol.202.-N1.-P.195-203
189. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound // Eur J Radiol.- 2004.-Vol.51.- Suppl:S19-23.
190. Solbiati M., Muglia R., Goldberg S.N. et al. A novel software platform for volumetric assessment of ablation completeness // Int. J. of Hyperthermia. -2019.- Vol. 36.-N1.- P.336- 342.
191. Solbiati M., Passera K.M., Goldberg S.N. et al. A Novel CT to Cone-Beam CT Registration Method Enables Immediate Real-Time Intraprocedural Three-Dimensional Assessment of Ablative Treatments of Liver Malignancies // Cardiovasc Intervent Radiol. -2018.-Vol.41.- N7.-P.1049-1057.
192. Steiner P., Botnar R., Goldberg S.N. et al. Monitoring of radio frequency tissue ablation in an interventional magnetic resonance environment. Preliminary ex vivo and in vivo results // Invest Radiol. -1997.-Vol.32.-N11.-P.671-678.
193. Stippel, D.L., Böhm, S., Beckurts, T.K. et al. Experimental evaluation of accuracy of radiofrequency ablation using conventional ultrasound or a third-dimension navigation tool // Langenbecks Arch Surg. - 2002.- Vol. 387.- P.303-308.
194. Subramanian S., Rudich S.M., Alqadah A. et al. In vivo thermal ablation monitoring using ultrasound echo decorrelation imaging // Ultrasound Med Biol. - 2014.-Vol.40.-N1.-P.102-114.
195. Su L. Evaluation of liver ablation using two-dimensional shear-wave elastography in the rabbit liver model // OPT7-010

196. Sugiura N., Takara K., Ohto M. et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma by percutaneous injection of ethanol into tumor with real-time ultrasound monitoring // *Acta Hepatol. Jpn.* - 1983.-Vol.24.-P.920.
197. Sugimoto K., Oshiro H., Ogawa S. et al. Radiologic-pathologic correlation of three-dimensional shear-wave elastographic findings in assessing the liver ablation volume after radiofrequency ablation // *World J. Gastroenterol.* - 2014.-Vol.20.-N33.-P.11850-11855.
198. Takahashi H., Akyuz M., Aksoy E. et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of malignant liver tumors: results of a contemporary series // *J Surg Oncol.* – 2017.- Vol.115.- N7.- P.830-834.
199. Takahashi H., Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastases // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* - 2020.-Vol.9.-N1.-P.49-58.
200. Tanter M., Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* -2014.-Vol.61.-N1.-P. 102-119.
201. Tanter M., Pernot M., Aubry J.F., et al. Compensating for bone interfaces and respiratory motion in high-intensity focused ultrasound // *Int. J. of Hyperthermia.* - 2007.- Vol.23.-N2.- P. 141-51.
202. Tatli S., Tapan U., Morrison P.R., Silverman S.G. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications//*Diagn. Interv Radiol.*-2012.-Vol/18, N5.-P.508-516.
203. Techavipoo U., Varghese T., Chen Q. et al. Temperature dependence of ultrasonic propagation speed and attenuation in excised canine liver tissue measured using transmitted and reflected pulses// *J Acoust Soc Am.* -2004 .- Vol.115.-N6.- P. 2859-2865.
204. Tian W.S., Lin M.-X., Zhou L.-Y. et al. Maximum value measured by 2-D Shear Wave Elastography helps in differentiating malignancy from benign focal liver lesions // *Ultrasound in Med. & Biol.* – 2016.- Vol.42, N9.-P.2156-2166.

205. Tinguely P., Frehner L., Lachenmayer A., et al. Stereotactic Image-Guided Microwave Ablation for Malignant Liver Tumors-A Multivariable Accuracy and Efficacy Analysis // *Front Oncol.*- 2020.-Vol.10.-842.
206. Townsend DW. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective // *Semin Ultrasound CT MR.*-2008.-Vol.29.-N4.-P. 232-235.
207. Trembley B., Ryan T., Strohhahn J. Interstitial hyperthermia: physics? Biology and clinical aspects. In: *Hyperthermia and oncology.* Vol.3. Utrecht: VSP. 1992.-P.11-98.
208. Tsai W.L., Cheng J.S., Lai K.H. et al. Clinical trial: percutaneous acetic acid injection vs ethanol injection for small hepatocellular carcinoma – a long-term follow-up study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2008.-Vol.28.-N3.-P.304-311.
209. Tsui P.H., Shu Y.C., Chen W.S. et al. Ultrasound temperature estimation based on probability variation of backscatter data // *Med Phys.*- 2012.- Vol.39.-N5.-P.2369-2385.
210. Tsui P.-H., Wang C.-Y., Zhou Z., Wan Y.-L. Monitoring radiofrequency ablation using ultrasound envelope statistics and shear wave elastography in the periablation period: an in vitro study.
211. Urban M.W., Chen S., Fatemi M. A review of shearwave dispersion ultrasound vibrometry (SDUV) and its applications // *Curr Med Imaging Rev.*-2012.-Vol. 8.-N1.-P. 27-36.
212. VanSonenberg E., McMullen W., Solbiati L. (eds) *Tumor ablation: principles and practice.* - Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. - 2008.- 566 P.
213. Van Vledder M.G., Boctor E.M., Assumpcao L.R., et al. Intra-operative ultrasound elasticity imaging for monitoring of hepatic tumour thermal ablation. // *HPB (Oxford).*- 2010.-Vol.12.-N10.-P.717-723.
214. Varghese T., Techavipoo U., Liu W., et al. Elastographic measurement of the area and volume of thermal lesions resulting from radiofrequency ablation: pathologic correlation // *Am J Roentgenol.* – 2003.-Vol.181.-N3.-P.701-717.

215. Varghese T., Zagzebski J.A., Lee F.T. Jr. Elastographic imaging of thermal lesions in the liver in vivo following radiofrequency ablation: preliminary results // *Ultrasound Med Biol.* -2002.- Vol.28.- N11-12.-P. 1467-1473.
216. Venkatesh S.K., Yin M., Glockner J.F et al. MR elastography of liver tumors: preliminary results // *AJR.* - 2008.-190.-1534-1540
217. Vogl T.J., Eichler K., Mack M.G. et al. Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology // *Eur Radiol.* - 2004.-Vol14, N6.-P.1063-1073.
218. Vogl T.J., Helmberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F. (eds) *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology.* - Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. - 2008.-258 P.
219. Voglreiter P., Mariappan P., Pollari M. et al. RFA Guardian: Comprehensive Simulation of Radiofrequency Ablation Treatment of Liver Tumors // *Sci Rep.*- 2018.- Vol.8.-N 787.
220. Vogl T., Martin S.S., Johnson A.A., Haas Y. Evaluation of MR elastography as a response parameter for transarterial chemoembolization of colorectal liver metastases // *European Radiology.* - 2020.- Vol.30.- P.3900-3907.
221. Wein W., Brunke S., Khamene A. Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention // *Med Image Anal.* -2008.- Vol.12.- N5.- P.577-585.
222. Wein W., Khamene A., Clevert D.A., et al. Simulation and fully automatic multimodal registration of medical ultrasound // *Med Image Comput Comput Assist Interv.*- 2007.-Vol.10.-Pt.1 -P.136-143.
223. Widmann G., Schullian P., Haidu M., et al. Respiratory motion control for stereotactic and robotic liver interventions // *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.*- 2010.-Vol.6.- P. 343–349.
224. Widmann G., Schullian P., Haidu M., et al. Targeting accuracy of CT-guided stereotaxy for radiofrequency ablation of liver tumours // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.*- 2011.-Vol.20.0 P.218–225.

225. Wright A.S., Sampson L.A., Warner T.F. et al. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model //Radiol.-2005.-Vol.236, N1.- P.132-139.
226. Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. Int J Hyperthermia. 2007 Mar;23(2):165-71.
227. Xia J., Li Q., Chen P.Y. et al. Considering angle selection when using ultrasound electrode displacement elastography to evaluate radiofrequency ablation of tissues // Biomed Res Int.- 2014.- 764320.
228. Xiao Y., Shen Y., Niu L., et al. Strain estimation in elastography using scale-invariant keypoints tracking. // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. – 2013.-Vol.60.-N4.-P.706-717.
229. Yao XS, Yan D, Jiang XX, Li X, Zeng HY, Li H. Short-term outcomes of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma using cone-beam computed tomography for planning and image guidance // World J Clin Cases.- 2021.- Vol.9.- N7.- P.1580-1591.
230. Yang C, Sheng L, Wu S, Bai Y. Features of ultrasonic radio frequency signal in microwave ablation experiments. In2011 International Conference of Information Technology, Computer Engineering and Management Sciences 2011 Sep 24 (Vol. 3, pp. 55-58). IEEE.
231. Yuan J., Mei C.S., Panych L.P. et al. Towards fast and accurate temperature mapping with proton resonance frequency-based MR thermometry // Quant Imaging Med Surg .-2012.-Vol.2.N1.--P.21-32.
232. Yu H., Wilson S.R. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique // Ultrasound Q.-2011.-Vol.27.-N4.- P.217-223.
233. Zhang H.-P., Gu J.-Y., Bai M. et al. Value of shear wave elastography with maximal elasticity in differentiating benign and malignant solid focal liver lesions // World J Gastroenterol. – 2020.- Vol.26.-N 46.-P.7416-7424.
234. Zhang S., Wan M., Zhong H. et al. Dynamic changes of integrated backscatter, attenuation coefficient and bubble activities during high-intensity focused

- ultrasound (HIFU) treatment // *Ultrasound Med Biol.*- 2009.-Vol.35.-N11.- P. 1828-44.
235. Zhang S., Xu R., Zhang S., et al. In vivo monitoring of microwave ablation in a porcine model using ultrasonic differential attenuation coefficient intercept imaging // *Int. J. of Hyperthermia.*- 2018. -Vol.34.- N8. -P.1157-1170.
236. Zhang S., Zhou F., Wan M. et al. Feasibility of using Nakagami distribution in evaluating the formation of ultrasound-induced thermal lesions // *J Acoust Soc Am.* -2012.-Vol.131.-N6.-P. 4836-4844.
237. Zhang, Q, Chung, YC, Lewin, JS, Duerk, JL. A method for simultaneous radiofrequency ablation and MRI // *J Magn Reson Imaging.*- 1998;.-Vol.8.-P.110-114.
238. Ziemlewicz N.Z., Hinshaw J.L., Lubner M.G., et al. Radiofrequency and microwave ablation in a porcine liver model: non-contrast CT and ultrasound radiologic-pathologic correlation // *Int. J. Hyperthermia.*-2020.-Vol.37.-N1.-P.799-807.
239. Zimmermann M., Kuhl C., Keil S.. Characteristic changes of the ablation zone on contrast-enhanced computed tomography after radiofrequency ablation of hepatic metastases // *Indian J Radiol Imaging.*-2018.-Vol.28.-N3.-P.320-326.
240. Zhou Z., Sheng L., Wu S. et al. Ultrasonic evaluation of microwave-induced thermal lesion based on wavelet analysis of mean scatterer spacing // *Ultrasonics.* - 2013.-Vol.53.-N7.-P.1325-1331.
241. Zhou Z., Wu W., Wu S., et al. A survey of ultrasound elastography approaches to percutaneous ablation monitoring // *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine.* -2014.-Vol.228.-N10.-P.1069-1082.
242. Zhu L., Yang M., Kang J., et al. A respiration correction method for real-time ultrasound image fusion with pre-acquired 3D dataset // *IEEE International Conference on Medical Imaging Physics and Engineering, Shenyang, China, 2013,* pp. 162-165.

243. Zhu M., Sun Z., Ng S.K. Image-guided thermal ablation with MR-based thermometry // Quant. Imaging Med. Surg.-2017.-Vol.7.-N3.-P.356-368.