

Національний інститут раку, Київ

МЕТОДИ ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА МОНІТОРИНГУ В ОЦІНЦІ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ В ПЕЧІНКУ (сучасний стан проблеми та результати власних досліджень)



Г. В. Лаврик, Т. С. Головки,
О. О. Колеснік, А. В. Лукашенко,
Л. А. Шевчук, М. Ю. Кліманов

Адреса:

Лаврик Галина Василівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (044) 258-63-38
E-mail: g.lavryk@gmail.com

Ключові слова: колоректальний рак, метастази, ультразвукове дослідження, променевий моніторинг.

Проаналізовано результати променевих методів дослідження 345 хворих з метастазами колоректального раку в печінку. Вивчено особливості ультразвукової семіотики метастазів у печінку. Визначено специфіку гемодинамічних змін в основних судинах печінки та доведено доцільність застосування променевого моніторингу протягом періоду лікування.

Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найбільш розповсюджених злоякісних пухлин. Захворюваність на дану патологію є високою. У структурі загальної онкологічної захворюваності у світі КРР займає 4-те місце [26]. У розвинутих країнах світу КРР становить актуальну проблему як причина онкологічної смертності. У США та країнах Західної Європи смертність від КРР посідає 2-ге місце після раку грудної залози у жінок та 3-те після раку передміхурової залози та раку легені у чоловіків. Серед країн СНГ найвищий рівень захворюваності на КРР спостерігається в Україні [34].

Печінка є першим органом-мішенню на шляху розповсюдження злоякісного процесу. Синхронні метастази (МТС) діагностують у 25% і ще у 35–45% пацієнтів виявляють у подальший період (переважно в перші 3 роки) [35].

Наявність множинних, особливо білобарних, МТС у печінку в недалекому минулому в онкологічній практиці вважалася ознакою інкурабельності [30].

Нині в переважній більшості випадків завдяки застосуванню нових методик та технологій стало можливим успішне лікування, спрямоване на максимальне подовження життя такої категорії пацієнтів [10, 11, 24, 25, 28].

Резекція печінки є сьогодні єдиним методом, що дає шанс на віддалену виживаність таких пацієнтів. 5-річна виживаність при радикально виконаних операціях досягає 25–41% [5, 27]. Але на момент виявлення МТС у печінці тільки у 10–15% випадків можна провести радикальні хірургічні втручання.

У частини пацієнтів МТС у печінку можна розглядати тільки «потенційно» операбельними, а саме виконання операції можливе в разі зменшення розмірів і кількості осередків [38].

Успіхи в хімотерапевтичному (ХТ) лікуванні, впровадження в практику нових препаратів, включаючи і препарати направленої дії, сприяють збільшенню відсотка пацієнтів, котрим може бути проведена операція на печінці, та покращенню якості життя частини пацієнтів [8].

Сьогодні в більшості клінік світу застосовується комбіноване лікування КРР з МТС у печінку шляхом поєднання резекції печінки, різних схем поліхімотерапії (ПХТ) та методів локальної деструкції: введення етанолу, радіочастотна деструкція, кріодеструкція, мікрохвильова коагуляція, лазерна термодеструкція, електрохімічний лізис та ін. Виражений ефект деструктивних маніпуляцій має низку переваг: дозволяє зруйнувати патологічний осередок, уникнути кровотечі та звести до мінімуму хірургічну травму, що сприяє подовженню тривалості та поліпшенню якості життя пацієнтів [36, 39, 41, 43, 45].

Виходячи з цього, актуальними залишаються питання, що стосуються виявлення розповсюдження пухлинного процесу в печінці, визначення можливостей проведення операції та післяопераційних контрольних досліджень, а також здійснення моніторингу для оцінки ефективності на наступних етапах лікування.

Питанням комплексної променевої діагностики та її ролі у визначенні пухлинного ураження традиційно приділяється велика увага [2, 37].

Але можливості променевої терапії дослідження в визначенні тактики та оцінці результатів лікування є досить дискусійними. Насущними є питання встановлення термінів проведення контрольних досліджень відносно моніторингу МТС та визначення критеріїв ефективності після комбінованих методів лікування.

Серед променевої терапії найбільш затребуваними — ультразвукове дослідження (УЗД). Анатомо-топографічна будова та розміщення печінки, добра ультразвукова провідність зумовлюють високу інформативність дослідження. Візуалізація та оцінка патологічного вогнища дозволяє визначити характер патологічних змін, встановити локалізацію та глибину розміщення осередків у печінці [6, 23].

Застосування методик кольорового доплерівського картування, спектрального аналізу кровотоку, нативної тканинної гармоніки розширює діагностичні можливості УЗД завдяки якісній оцінці ангіоархітекtonіки самої пухлини та перинодулярної зони, а також кількісній оцінці характеристик кровотоку в основних судинах печінки.

Для оцінки результатів терапії та порівняння даних УЗД протягом періоду лікування важливим є той факт, що дослідження можна повторювати багаторазово, за потребою [8, 23].

Точність УЗД у виявленні МТС досягає 86–95%. Показники специфічності та чутливості становлять від 78 до 93% відповідно [15].

УЗ-картина МТС у печінці досить варіабельна: утворення за типом мішені або з наявністю гіпоехогенного об'єкта на периферії «halo», поява якого спричинена стискуванням печінкової паренхіми чи проліферацією пухлини по краю осередку, наявність кальцинатів чи рідинного вмісту. Варіабельність ознак залежить від превалюючої тканини в структурі МТС — судини, фіброзна тканина, колагенові волокна, слизовий компонент, некроз чи крововилив. Судинний малюнок печінки при поодинокій МТС мало порушується. При масивному ураженні відбуваються виражені анатомічні зміни через компресію та дислокацію окремих гілок печінкових судин. У більшості випадків виявляється локальне хаотичне збагачення гіперваскулярними пухлинними вузлами [19].

Наявність кровотоку в патологічному вогнищі дозволяє диференціювати об'ємне утворення, оскільки виникнення патологічної судинної сітки в новоутворенні можливе тільки при неопластичних процесах. Оцінка спектральних характеристик кровотоку в ряді випадків дозволяє проводити диференційну діагностику доброякісних та злоякісних новоутворень [7].

Отримання таких даних є важливим прогностичним фактором для подальшого моніторингу перебігу злоякісного

процесу та можливості коригувати вибраний вид лікування [11].

Методика інтраопераційного ультразвукового дослідження (ІОУЗД) набула ваги при операціях на печінці для усунення розбіжностей відносно наявності, кількості та локалізації МТС (до 88% всіх випадків), оскільки забезпечує високу якість зображень. Чутливість методу становить 89–98%, специфічність — 95% [3, 12, 21]. Мета проведення ІОУЗД — уточнення стану паренхіми печінки, її судинних структур, жовчних проток, виявлення додаткових осередків, уточнення їх локалізації. Це — пріоритетне дослідження для виявлення новоутворень з ізоехогенною структурою за відсутності пальпаторних даних (8%) [20].

Наш власний досвід вказує на те, що застосування ІОУЗД дозволило уточнити діагноз у 24% випадків. Виявлення додаткових осередків, локалізація в інших сегментах чи частці, менша кількість осередків, проведення диференційної діагностики призвели до зміни обсягу операції, що сприяло радикальності хірургічного лікування.

Питання вибору інших променевої терапії дослідження для уточнення діагнозу залишається відкритим та широко дискутується [1, 31]. Враховуючи швидкі темпи розвитку діагностичного обладнання, а саме комп'ютерної (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), можливості виявлення осередків у печінці значно розширилися [32, 40, 44]. Чутливість КТ для визначення МТС КРР в печінку наближається до 90% [4].

КТ на сьогодні вважається класичним методом діагностики злоякісних новоутворень печінки. Виконується для уточнення локалізації в печінці (з точною інтерпретацією ураження секторів (сегментів)) та виявлення МТС в інших органах — для стадіювання процесу [33].

Найкращі результати в оцінці печінкового кровотоку забезпечує спіральна КТ (СКТ) з динамічним контрастуванням, оскільки за її допомогою можна оцінити портальний та артеріальний компонент у кровопостачанні печінки шляхом аналізу кривої час-щільність за розрахунками перфузійних індексів [13, 14].

Виконання КТ-ангіографічних досліджень є основною методикою, що дозволяє оцінити особливості та характер васкуляризації метастатичних осередків у різні фази проходження контрасту [28, 29].

Найбільше протиріч викликають точність часу та швидкості введення контрасту, а також розроблені версії протоколів для динамічної СКТ [18, 22, 24].

СКТ передбачає отримання зображень печінки в період артеріальної фази насичення, приріст якої становить більше 40 од. Х, і триває перші 10–30 с після початку введення контрастного препарату. За цей проміжок часу можна провести

сканування всієї печінки до настання паренхіматозної фази, що дозволить оцінити артеріальну систему [9, 10]. Проведення наступної портальної (венозної) фази, що триває 50–90 с від початку введення контрастного препарату, призводить до насичення паренхіми печінки та її венозного русла [17].

СКТ з контрастуванням підвищує чутливість методу, оскільки швидке сканування дозволяє простежити динаміку контрастування печінки в цілому та провести реконструкції зображень з меншою товщиною сканів. Невеликі інтервали реконструкції підвищують відсоток (до 10%) виявлення осередків печінки, особливо малих розмірів [16, 25].

Результати досліджень підтверджують специфічність візуалізації осередків в артеріальну та портальну фази контрастування [44].

Гіперваскулярні МТС можуть бути пропущеними в 25–39% спостережень [12]. Причиною цього є те, що при хорошій васкуляризації МТС також швидко насичуються контрастним препаратом, як і нормальна паренхіма печінки. Проведення СКТ з контрастуванням є передумовою подальших реконструкцій зображень з моделюванням зон патологічного процесу та віртуальним плануванням оперативного втручання [42].

Збіги результатів моделювання операції з реальним їх виконанням у наших дослідженнях становили 87,9%, що не суперечить іншим дослідженням (до 88,7%). При ретроспективному оцінюванні розбіжностей віртуальних і проведених операцій з'ясувалося, що всі вони пов'язані з неможливістю адекватної оцінки розповсюдженості процесу, залучення судин, суміжних прилеглих органів (діафрагми, шлунка, товстої кишки) по черевині. Проведені дослідження свідчать, що тривимірні реконструкції зображень, отримані на основі СКТ з болюсним підсиленням, більш наглядно демонструють видимі зміни та сприяють вибору оптимального варіанта хірургічного лікування. Тривимірне моделювання прогнозує можливі моменти, що ускладнюють хірургічне втручання [42].

Для оцінки ефективності цитостатичної терапії при МТС у печінку застосовують методи кількісної оцінки, враховуючи розміри та чисельність МТС. Хоча при розповсюдженому процесі це не завжди можливо.

Доведено значимість динамічних УЗД пацієнтів із МТС КРР у печінку. Отримані результати підтверджують необхідність застосування методу в оцінці ефективності комбінованого лікування та ПХТ, а також контролю змін в осередках при довготривалому моніторингу в пацієнтів після проведеного лікування, для своєчасного виявлення ускладнення, рецидивів та прогресування захворювання [15].

Ефективність ПХТ оцінюється за зменшенням розмірів осередків, чіткістю країв, однорідністю структури, підвищенням ехогенності, відсутністю нових осередків та нормалізацією печінкової гемодинаміки. Після 1–2 курсів МТС в паренхімі мають тенденцію до зменшення на 10–20%. У структурі осередків типовою є поява зон з високою ехогенністю. Після 3–4 курсів вони зменшуються на 40–60%, а після 5–6 курсів часто стають невидимими. Підкапсульні МТС після 5–6 курсів ПХТ зменшувалися в 1,7–2,5 рази, а в частини хворих не виявлялися [8].

СКТ є високоточним методом контролю динаміки патологічного процесу. Треба враховувати, що затримка накопичення контрасту по периферії осередку симулює зменшення його розмірів, що може бути помилково розцінено як позитивний ефект лікування [7, 17]. Характерна динаміка контрастування неуразеженої паренхіми печінки після ПХТ може мати значні зміни. Затримка елімінації контрасту в паренхімі печінки свідчить про токсичне ураження, а самі МТС на цьому фоні можуть бути невидимими.

Таким чином, високий відсоток ушкодження МТС печінки, недостатня результативність застосованих променевих методів, необхідність підвищення точності діагностики за рахунок застосування комплексу методик, отримання найдостовірніших даних для адекватного вибору способу лікування та подальшої оцінки ефективності визначають актуальність представленої роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі проаналізовано результати застосування комплексу променевих методів досліджень (УЗД та СКТ) у 345 пацієнтів із МТС КРР у печінку (основна група), що обстежувалися й лікувалися в Національному інституті раку за період 2000–2011 рр. (проспективний аналіз). Усіх пацієнтів прооперовано. Проведено радикальні та паліативні операції в обсязі право- та лівобічної геміколектомії у 113 пацієнтів, резекції сигмоподібної кишки — у 98, червено-анальних резекцій — у 78, екстирпації прямої кишки — у 56. У всіх пацієнтів діагноз первинної злоякісної пухлини верифікований гістологічно — аденокарцинома різного ступеня диференціювання (високо-, помірно-, низькодиференційована) — при дослідженні операційного матеріалу.

Серед пацієнтів чоловіків було 178 (51,5%), жінок — 167 (48,4%). Середній вік пацієнтів — 57,4±10,5 року (від 17 до 73 років).

Проведено спостереження та оцінку синхронних та метакронних МТС у печінку.

Гістологічне підтвердження МТС у печінку здійснено в пацієнтів із син-

хронними (27,2%) осередками при хірургічних втручаннях з приводу видалення первинної пухлини. При метакронних (72,8%) МТС — шляхом виконання діагностичних пункцій.

Діагностичні пункції для взяття матеріалу для морфологічного дослідження розподілялися на аспіраційні біопсії, коли тканинна структура біоптату не зберігалася, і мікрогістологічні — із застосуванням напівавтоматичної трепанобіопсії зі збереженням структури біоптату. Діагностичні пункції виконувалися методом free hand (37%) та по напрямному каналу адаптера (63%).

Комплексне УЗД за розробленим протоколом проводили перед початком лікування (етап вибору способу лікування), протягом періоду лікування (ультразвуковий моніторинг), після його завершення та при контрольних амбулаторних візитах пацієнтів.

Оцінювали положення печінки, контури (рівні, нерівні; чіткі, нечіткі), визначали розміри (нормальна, збільшена, зменшена), ехогенність паренхіми (звичайна, знижена, підвищена; однорідна, неоднорідна).

У якості основних УЗ-критеріїв метастатичного ураження печінки брали до уваги кількість, розміри та локалізацію, ехогенність та структуру осередків, зв'язок із судинами та жовчними протоками, наявність периферичного обідка «halo» та показники доплерометричних досліджень.

Для виявлення гемодинамічних порушень у печінці визначено параметри кровотоку в загальній печінковій артерії (ЗПА) та ворітній вені (ВВ), що характеризують артеріальне та венозне русло печінки.

Для кількісної оцінки доплерівських спектрів у ЗПА взяті наступні параметри: максимальна швидкість кровотоку V_{max} (см/с), мінімальна швидкість кровотоку V_{min} (см/с), середня швидкість кровотоку V_{mean} (см/с), об'ємна швидкість кровотоку V_{vol} (мл/хв). При дослідженні кровотоку у ВВ реєстрували V_{mean} (см/с), V_{vol} (мл/хв) [13, 14].

Усі швидкісні показники визначалися автоматично на ультразвукових діагностичних приладах.

Також для дослідження печінки, показників печінкового кровотоку в нормі проведено УЗД печінки 20 практично здоровим особам (контрольна група), середній вік яких становив 29,7±15,7 року. Чоловіків було 11 (55%), жінок — 9 (45%).

Виконання СКТ передбачало уточнення локалізації МТС у печінці (з точною інтерпретацією ураження секторів (сегментів)), визначення об'єму ураженої частки та виявлення МТС в інших органах — для стадіювання процесу.

Оцінку результатів проводили візуально за даними реконструйованих аксіальних, фронтальних та сагітальних проекцій. У віртуальному режимі моделювали зону ураження та обсяг операції.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проведена з використанням програм Exel (MS Office 2003, XP) та STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними комплексу УЗД та КТ-досліджень, у 94 (27,2%) випадках МТС були синхронними, у 251 (72,8%) — метакронними. Білобарне метастатичне ураження печінки виявлено в 104 (30,1%), монобарне — у 241 (69,9%) пацієнта.

Розміри МТС — від 0,5 до 20 см в діаметрі. Серед них дрібні (до 1,0–2,0 см), середні (до 5 см) та великі (більше 5–10 см) осередки. За даними СКТ, щільність осередків — у межах від +25 до +48 од. Х. Сумарний обсяг МТС визначений у проміжку 6,2–1900 см³ (у середньому — 193±81,3 см³). З урахуванням локалізації та обсягу метастатичного ураження печінки операбельними визнано 162 (46,9%) пацієнти, неоперабельними — 183 (53%). Резекції печінки різного обсягу виконані в 107 (66%) пацієнтів, деструктивні маніпуляції (кріодеструкція, електрохімічний лізис) — у 63 (18,2%). Решта 175 (50,7%) пацієнтів отримали курси ПХТ.

За результатами комплексного УЗД на етапі обстеження та вибору способу лікування пацієнтів із МТС у переважній більшості досліджень ділянки печінки з метастатичним ураженням були гіпо-ехогенними на відміну від нормальної печінкової паренхіми. МТС мали різну форму, рівні та нерівні, чіткі та нечіткі контури, різноманітну ехогенність та ехоструктуру. Поряд із гіпо-, гіпер-, ізо-ехогенними осередками зі зміненою паренхімою печінки виявлено неоднорідні за структурою осередки з наявністю «halo» як результат компресії паренхіми печінки МТС. У структурі осередків великих розмірів визначалися множинні кальцинати, у центральній зоні превалювали ознаки некрозу у вигляді сформованих рідинних включень — симптом «мішени», найбільш типових для КРР (табл. 1).

При виконанні СКТ у печінці щільність осередків — у межах від +25 до +48 од. Х. Розміри — від 0,5 до 12,7 см. При позитивному результаті лікування динамічні зміни, виявлені при КТ, проявлялися зменшенням лінійних розмірів осередків та загальною їх об'ємом — від 57 до 92%, вирівнюванням чи збільшенням їх щільності (відносно попередніх досліджень) за рахунок зменшення зони некрозу та формування фіброзу — до 78%, появою нерівності та нечіткості контурів.

При аналізі отриманих даних у пацієнтів з МТС КРР проведено оцінку розмірів та кількості осередків. МТС розцінювали як поодинокі за наявності в печінці не більше 3 осередків. У табл. 2 наведено дані про розмір та кількість виявлених МТС методами

Таблиця 1. Ультразвукова семіотика МТС КРР у печінку

Варіанти ультразвукової семіотики МТС у печінці		Частота ознак n (%)*
Ехогенність осередків	Основні ультразвукові симптоми	
Переважаю гіпоехогенна	Правильної округлої форми, гомогенної структури, з «halo»	243 (70,4)
	З наявністю псевдокапсули, ехогенними включеннями, крайовим послабленням ультразвукового сигналу (кістоподібні)	27 (7,8)
	З наявністю ізоехогенного пристінкового солідного компонента (кістозно-солідні)	23 (6,6)
Переважаю гіперехогенна з дистальним підсиленням ультразвуку	З чіткими контурами, неоднорідної структури, з «halo»	77 (22,3)
	З чіткими контурами, неоднорідної структури, з «halo», з наявністю кальцинатів	31 (8,9)
	Правильної округлої форми, з гіперехогенним контуром, анехогенною центральною зоною (зона некрозу) – симптом «мішені»	68 (19,7)
Переважаю ізоехогенна	Негомогенної структури, з дистальним підсиленням ультразвуку, з «halo», з латеральними тінями	13 (3,7)
	Негомогенної структури, з дистальним підсиленням ультразвуку, з «halo», латеральними тінями, з кальцинатами	13 (3,7)
Змішаної ехогенності	З нерівними контурами, хаотичним співвідношенням зон різної ехогенності, з «halo»	36 (10,4)
	З нерівними контурами, хаотичним співвідношенням зон різної ехогенності, з «halo» та кальцинатами	29 (8,4)
Складної акустичної структури	Множинні осередки невизначеної структури, що зливаються в один пухлинний вузол, складно виявити судини та жовчні протоки – при розповсюдженому процесі в печінці	37 (10,7)

Примітка: *дані не сумуються, оскільки в більшості досліджень одночасно виявлялися МТС різної ехогенності та ехоструктури.

УЗД, СКТ та інтраопераційного фізикального обстеження печінки.

Вирішальне значення мають показники кровотоку (табл. 3) в судинах печінки. Кольорове картування та спектральний аналіз швидкостей кровотоку оцінювали в ЗПА та ВВ.

Аналіз результатів параметрів доплерометричних досліджень у ЗПА у пацієнтів з МТС у печінку показав статистично значимі зміни кровотоку в артеріальному руслі порівняно з показниками норми. Достовірних змін діаметра та швидкісних показників кровотоку у ВВ при МТС не виявлено.

Результати оцінки ефективності ПХТ у пацієнтів із МТС КРР у печінку (за даними УЗД)

Променевий моніторинг пацієнтів, прооперованих з приводу МТС КРР у печінку, проводився в ранній післяопераційний період при призначенні ПХТ (перед кожним наступним курсом) та в подальшому під час амбулаторних візитів. За показаннями чи через спірні результати УЗД проводили СКТ.

У ранній післяопераційний період осередкових уражень печінки виявлено не було, однак краї резекції були нерівними з наявністю рідинного вмісту, спостерігалися підкапсульні рідинні скупчення, які при подальших дослідженнях не визначалися.

У 52 (48,6%) пацієнтів після виконаних резекцій печінки в ранній післяопераційний період (термін спостереження — 1 місяць) констатовано зниження швидкісних та об'ємних показників кровотоку в ЗПА (порівняно з доопераційними даними): $V_{max}=51,8\pm 14,7$ см/с; $V_{mean}=26,8\pm 9,1$ см/с; $V_{vol}=112,3\pm 56,7$ мл/хв ($p<0,05$). У ВВ середня швидкість кровотоку була в межах норми: $V_{mean}=20,6\pm 2,3$ см/с; $V_{vol}=1318,76\pm 126,4$ мл/хв ($p>0,05$).

У наступний період спостереження (термін спостереження — до 18 місяців) швидкісні показники кровотоку в ЗПА у 28 (26,1%) прооперованих пацієнтів не перевищували нормальних значень, що було розцінено як безрецидивний

перебіг захворювання. На фоні курсів ПХТ паренхіма печінки була однорідною, звичайної ехогенності, без додаткових утворень. Далі, в період проведення курсів ад'ювантної ПХТ та після її завершення, відзначено появу зон зниженої ехогенності та дифузно-осередкових змін у паренхімі печінки, що є результатом токсичних проявів ПХТ, регенеративних процесів у паренхімі чи подальшої дисемінації осередків у вигляді неоднорідності паренхіми за рахунок гіпо-, ізо- та гіперехогенних зон. Останні констатовані у 7 (6,5%) пацієнтів та є відображенням фіброзу печінки як результату ПХТ.

У 17 (15,8%) пацієнтів після виконаних операцій на печінці та ПХТ в різні терміни спостереження (від 3 до 24 місяці) виявлено рецидив захворювання, що характеризується появою нових метастатичних осередків. Констатовано підвищення швидкісних та об'ємних показників кровотоку в ЗПА (порівняно з даними норми): $V_{max}=78,8\pm 17,6$ см/с;

$V_{mean}=79,8\pm 13,7$ см/с; $V_{vol}=155,7\pm 49,1$ мл/хв; у ВВ: $V_{mean}=21,6\pm 1,7$ см/с; $V_{vol}=1169,56\pm 128,8$ мл/хв ($p<0,05$), що достовірно відрізнялися від групи пацієнтів з безрецидивним перебігом процесу.

У 2-й групі пацієнтів на фоні проведення ПХТ (термін спостереження — 3 місяці) констатована позитивна динаміка у вигляді зменшення розмірів та кількості осередків. У подальших спостереженнях (термін моніторингу — до 24 місяців) збільшувалися розміри осередків, їх кількість, знижувалася ехогенність та відзначено потовщення «halo» (табл. 4).

Зміну даних параметрів (збільшення розмірів та кількості зон неоднорідності паренхіми, зниження ехогенності) розцінено як можливий ризик рецидиву метастатичного процесу. Це потребувало застосування уточнюючих методів діагностики (СКТ, МРТ), а також корекції лікування.

У табл. 5 представлено результати гемодинамічних параметрів кровотоку

Таблиця 2. Розміри та кількість виявлених МТС у печінці за даними УЗД, КТ та інтраопераційного фізикального обстеження

Параметри/Методи	СКТ	УЗД	Інтраопераційне обстеження печінки
	Абс., % (n = 345)*		Абс., % (n = 107)*
Розміри осередків (см)			
до 2,0	65 (18,8)	59 (17,1)	14 (13,1)
до 5,0	158 (45,7)	158 (45,7)	12 (46,1)
≥5	27 (7,8)	27 (7,8)	16 (14,9)
≥10	89 (25,7)	89 (25,7)	11 (10,2)
Кількість			
поодинокі	92 (26,6)	86 (24,9)	28 (26,1)
в одній частці	241 (69,8)	224 (64,9)	94 (87,8)
білобарні осередки	104 (30,1)	98 (28,4)	13 (12,1)

Примітка: *дані не сумуються, оскільки в більшості досліджень одночасно виявлялися МТС різних розмірів та в різній кількості.

Таблиця 3. Показники кровотоку в основних судинах печінки у пацієнтів із МТС у порівнянні з нормою (на етапі визначення способу лікування)

Параметри	Норма	МТС
Діаметр ЗПА, см	0,31±0,04	0,45±0,06
V_{max} ЗПА, см/с	56,2±9,3	105,3±21,9
V_{min} ЗПА, см/с	20,3±15,4	38,8±6,4
V_{mean} ЗПА, см/с	35,5±12,8	78,8±5,6
V_{vol} ЗПА, мл/хв	154,3±31,1	225,6±94,3
Ri ЗПА	0,67±0,09	0,54±0,03
Діаметр ВВ, см	1,2±0,12	1,4±0,07
V_{mean} ВВ	17,5±2,2	20,0±1,9
V_{vol} ВВ, мл/хв	824,4±185,4	1038,3±133,8

в пацієнтів з МТС, що отримували курси ПХТ, порівняно з нормою.

Представлені результати наглядно демонструють збільшення швидкості кровотоку в ЗПА у пацієнтів після проведеного лікування (хірургічні втручання та ПХТ). Стійкі показники максимальної швидкості та об'ємного кровотоку відображають негативну динаміку перебігу захворювання, що потребує застосування уточнюючих методів діагностики та корекції лікування.

Таким чином, у нашому дослідженні застосування моніторингу дозволило на етапі проведення лікування оцінювати динамічні зміни в структурі осередків та печінкову гемодинаміку.

Результати оцінювання ефективності деструктивних маніпуляцій у пацієнтів із МТС КРР у печінку (за даними УЗД)

Деструктивні маніпуляції на печінці виконано в 63 пацієнти. Усі пацієнти раніше були прооперовані з приводу КРР. Розміри МТС визначалися в проміжку від 1,0 до 8,5 см в діаметрі в кількості до 5 осередків.

У післяопераційний період (на 3-тю добу) проводили контрольне УЗД печінки з оцінкою зони деструкції. У більшості пацієнтів виявлено збільшення розмірів печінки порівняно з вихідними даними (на 1–2 см). У всіх дослідженнях у ділянках виконаної маніпуляції (МТС) та перифокально відмічено різке зниження ехогенності та наявність гідрофільного валу (набряк тканин).

На 7–8-му добу при контрольному дослідженні зона інтересу в печінці мала вигляд нерівномірно зниженої (87,5%) або підвищеної (12,5%) ехогенності у вигляді об'ємного утворення неправильної форми з нечіткими нерівними краями. У всіх спостереженнях мало місце збільшення розмірів новоутворення порівняно з первинними даними. При картуванні виявлено відсутність локусів в осередку та збільшення їх кількості та інтенсивності в перинодулярній зоні. Відмічено

збільшення швидкісних та об'ємних показників у ЗПА: $V_{max}=91,53\pm 12,7$ см/с; $V_{mean}=54,96\pm 7,9$ см/с; $V_{vol}=319,30\pm 23,7$ мл/хв, а також незначне підвищення показників кровотоку у ВВ: $V_{mean}=21,18\pm 1,6$ см/с; $V_{vol}=1215,69\pm 156,5$ мл/хв.

Протягом першого місяця (моніторинг проводили щотижня) структурні зміни в зоні деструкції були найпомітнішими. Проявлялися як зони з наростанням неоднорідної структури за рахунок формування гіпер-, гіпо- та анехогенних включень — асептичний некроз. При картуванні реєстрували посилення васкуляризації у прилеглий печінковій паренхімі та відсутність кольорових сигналів по контуру та всередині зони деструкції. Позаду цієї зони формувалася та набувала інтенсивності акустична тінь. При подальших дослідженнях (термін моніторингу — 6 міс) УЗД виконували 1 раз на місяць, у 45 (71,4%) пацієнтів зона деструкції зменшувалася в розмірах і паралельно підвищувалася її ехогенність, що було розцінено як формування зони фіброзу. При кольоровому картуванні спостерігали типовий судинний малюнок печінки. При наступних дослідженнях значних змін розмірів, ехогенності та ехоструктури не було виявлено. При доплерометрії ЗПА відзначено стабілізацію швидкостей кровотоку ($V_{max}=48\pm 12$ см/сек, $V_{vol}=116,5\pm 42,57$ мл/хв). Такі зміни розцінено як позитивний ефект лікування.

У 18 (28,5%) пацієнтів протягом періоду спостереження зона деструкції збільшувалася в розмірах спочатку за рахунок набряку прилеглої паренхіми печінки, а потім на цьому фоні з'явилися візуальні ознаки росту пухлини. При картуванні виявлено локуси васкуляризації всередині та навколо зони деструкції. Такий стан оцінювали як прогресування процесу.

У відстрочені терміни спостереження (термін моніторингу — до 6 міс) у 11 (17,4%) пацієнтів зона деструкції зменшувалася в розмірах і паралельно підвищувалася її ехогенність, що можна

оцінити як формування фіброзу та позитивний ефект проведеного лікування. Але в інших зонах печінки діагностовано нові осередки, що було розцінено як прогресування процесу. Також відмічалось підвищення швидкості кровотоку по ЗПА.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного аналізу численних публікацій наукової літератури та власного досвіду можна зробити висновок, що застосування сучасних променевих методів забезпечує високу точність діагностики метастатичного ураження печінки. Поєднане застосування різних методів дозволяє встановити локалізацію, оцінити морфометричні характеристики осередкових уражень печінки, визначити обсяг ураження та взяти участь у плануванні лікування.

Застосування методик доплерографії сприяє виявленню особливостей гемодинаміки. Проведення ультразвукового променевого моніторингу протягом періоду лікування хворого дозволяє більш точно орієнтуватися в перебігу хвороби та при необхідності своєчасно його коригувати. У післяопераційний період проведення променевого моніторингу дозволило об'єктивно оцінити стан паренхіми печінки на фоні ад'ювантної ПХТ, діагностувати ускладнення та рецидив захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдуллаев А.Г., Милонова В.И., Царенко И.А. (2005) Компьютерная томографическая диагностика объемных образований печени различного генеза. Хирургия, 6: 61–65.
2. Bipat S., Leeuwen M.S., Comans E.F. et al. (2006) Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis — Meta-Analysis. Radiology, 237: 123–131.
3. Cervone A. (2000) Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. Am. Surg., 66(7): 611–615.
4. Current techniques of computed tomography. (2002) Helical CT, Multidetector CT, and 3D-reconstruction. Clin. Liver Dis., 6: 29–51.
5. Delvart A.R. et al. (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann. Surg., 240: 644–657.

Таблиця 4. Результати оцінки ефективності ПХТ у пацієнтів із МТС КРР у печінку

Параметри/Групи	Комбіноване лікування (1-ша група, n=107)			ПХТ (2-га група, n=175)		
	Післяопераційний період	3 міс	6 міс	Після II курсу	3 міс	6 міс
Зменшення/збільшення розмірів МТС	–	–	–	–/+	–/+	–/+
Зменшення/збільшення кількості МТС	–	–	–	–/–	–/–	–/–
Дифузні/осередкові зміни паренхіми печінки	–*	–/+*	–/+*	+/+	+/+	+/+
Зміна ехогенності МТС	–*	–*	–*	+	+	+
Зміна товщини «halo»	–	–*	–*	+/+	+/+	+/+
Зміна V_{max} ЗПА	–*	–*	–*	–*	–*	–*

Примітка: * зміна даного параметра на протилежне значення свідчить про негативну динаміку, є необхідність у застосуванні уточнюючих методів діагностики (СКТ, МРТ).

Таблиця 5. Оцінка стану кровотоку в основних судинах печінки у пацієнтів із МТС, що отримували курси ПХТ у порівнянні з нормою

Параметри	Норма	До лікування	Після лікування (стабілізація)	Після лікування (рецидив)
Діаметр ЗПА, см	0,31±0,04	0,45±0,06	0,35±0,04	0,34±0,03
V_{max} ЗПА, см/с	56,2±9,3	105,3±21,9	57,6±33,8	67,8±15,6
V_{min} ЗПА, см/с	20,3±15,4	38,8±6,4	18,9±9,6	41,8±3,2
V_{mean} ЗПА, см/с	35,5±12,8	78,8±5,6	22,3±38,7	29,8±13,7
V_{vol} ЗПА, мл/хв	154,3±31,1	225,6±94,3	178,8±57,7	277,7±49,1
Діаметр ВВ	1,1±0,12	0,98±0,07	1,0±0,08	1,2±0,09
V_{mean} ВВ	21,5±5,2	20,0±1,9	21,5±0,09	21,6±1,7
V_{vol} ВВ	929,4±185,4	1038,3±133,8	950,6±136,5	1169,56±128,8

6. Donato P., Coelho P., Rodrigues H. et al. (2007) Normal vascular and biliary hepatic anatomy: 3D-demonstration by multidetector CT. *Surg. Radiol. Anat.*, 29: 575–582.
7. Fuentes M.A., Keith C.J., Griffiths M. (2002) Hepatic haemodynamics: interrelationships between contrast enhancement and perfusion on CT and Doppler perfusion indices. *Brit. J. Radiol.*, 75: 17–23.
8. Guadagni S., Pizzutilli A., Mancini E. et al. (2000) Significance of duplex/colour Doppler sonography in hepatic arterial chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 26: 381–386.
9. Heiken J.P., Brink J.A., McClennan B.L. et al. (1995) Dynamic-incremental CT: effect of volume and concentration of contrast material and patient weight on hepatic enhancement. *Radiology*, 195: 353–357.
10. Koh D.M., Scurr E., Collins D. (2007) Predicting Response of Colorectal Hepatic Metastasis: Value of Pretreatment Apparent Diffusion Coefficients. *AJR*, 188: 1001–1008.
11. Leen E., Angerson W.G., Cooke T.G. et al. (1996) Prognostic power of Doppler perfusion index in colorectal cancer. Correlation with survival. *Ann. Surg.*, 223: 199–203.
12. Leen E., Ceccotti P., Moug S. et al. (2006) Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases. *Ann. Surg.*, 243: 2: 236–240.
13. Leen E., Goldberg J.A., Robertson J. et al. (1993) Early detection of occult colorectal hepatic metastases using duplex colour Doppler sonography. *Br. J. Surg.*, 80: 1249–1251.
14. Leen E., Jacqueline A., Goldberg M. (1991) Detection of Hepatic Metastases Using Duplex/Color Doppler Sonography. *Ann. Surg.*, 599–604.
15. Maconi G., Bianchi Porro G. (2007) *Ultrasound of the gastrointestinal tract*. Milano: Springer, 230.
16. Marchal G., Vogl T.J., Heiken J.P., Rubin G.D. (2005) Computed tomography.
17. Miles K.A., Griffiths M.R., Fuentes M.A. (2001) Standardised perfusion value: a universal CT contrast enhancement scale that correlates with FDG PET in lung nodules. *Radiology*, 220: 548–553.
18. Pandharipande P.V., Krinsky G.A., Rusinek H., et al. (2005) Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals. *Radiology*, 234: 661–673.
19. Robinson J. (2000) Imaging liver metastases: current limitations and future prospects. *Br. J. Radiol.*, 73: 234–241.
20. Ryzdzewski B., Dehdashti F., Gordon B.A. et al. (2002) Usefulness of intraoperative sonography for revealing hepatic metastases from colorectal cancer in patients selected for surgery after undergoing FDG PET. *AJR*, 178: 353–358.
21. Schmidt J. (2000) Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion by-lesion analysis. *World J. Surg.*, 24(1): 43–48.
22. Small W.C., Nelson R.C., Bernardino M.A. et al. (1994) Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. *AJR*, 163: 87–92.
23. Барсукова Е.О., Гармаева С.В. (2005) Ультразвуковой мониторинг изменений колоректальных метастазов печени в процессе лечения. *Ann. хир. гепатологии*, 10(2): 186.
24. Боровик В.В. (2004) Комбинированное лечение синхронных метастазов колоректального рака в печень. /автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 17 с.
25. Вишневский В.А., Гаврилин А.В., Сергеева О.Н. и др. (2003) Первый опыт радиочастотной абляции злокачественных новообразований печени. *Ann. хир. гепатологии*, 8(2): 233–236.
26. Воробьев Г.И., Завенян З.С., Царьков П.В. и др. (2004) Лечение метастазов печени колоректальной этиологии. *Ann. хир. гепатологии*, 9(1): 95–103.
27. Ефанов М.Г. (2010) Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени.: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 52 с.
28. Ефанов М.Г., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г. и др. (2009) Спиральная компьютерная томография: возможности различных поколений томографов в определении нормальной сосудистой анатомии печени. Часть 1-я. Анатомия афферентных сосудов печени. *Ann. хир. гепатологии*, 2: 44–52.
29. Ефанов М.Г., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г. и др. (2009) Спиральная компьютерная томография: возможности различных поколений томографов в определении нормальной сосудистой анатомии печени. Часть 2-я. Анатомия эфферентных сосудов печени. *Ann. хир. гепатологии*, 3: 6–12.
30. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. (2006) Метастатическое поражение печени: многоликие проявления. *Медицинская визуализация*, 2: 10–18.
31. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) (2007): руководство для врачей / под ред.: Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 264 с.
32. Медведева Б.М., Лукьянченко А.Б., Патютко Ю.И. и др. (2004) Сравнительные возможности спиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии в предоперационной оценке объема метастатического поражения печени у больных колоректальным раком. *Ann. хир. гепатологии*, 9, 1: 31–37.
33. Прокоп М., Галански М. (2007) Спиральная и многослойная компьютерная томография. М.: МЕД-прогресс-информ, II: 710 с.
34. Рак в Україні, 2009–2010. (2011) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, К., 12: 116 с.
35. Ребеко И.В., Кохнюк В.Т., Жарков В.В. и др. (2009) Алгоритм диагностики метастазов колоректального рака в печени и лечение больных с резектабельными метастазами. *Онкологический журнал*, 3(2(10)): 18–25.
36. Сандриков В.А., Фисенко Е.П., Скипенко О.Г. и др. (2006) Ультразвуковой мониторинг колоректальных метастазов печени, подвергнутых радиочастотной абляции. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 5: 24–30.
37. Силантьева Н.К., Бердов Б.А., Шавладзе З.Н. (2001) Компьютерная томография в лучевом и комбинированном лечении больных колоректальным раком. *Рос. онкол. журнал*, 3: 51–55.
38. Скипенко О.Г. (2009) Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени. *Хирургия*, 5: 15–22.
39. Таразов П.Г. (2005) Роль методов интервенционной радиологии в лечении больных с метастазами колоректального рака в печень. *Практическая онкология*, 6(2): 119–126.
40. Терновой С.К., Шахиджанова С.В. (1999) Магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых заболеваний печени. *Мед. визуализация*, окт.-дек.: 14–21.
41. Трякин А.А. (2010) Тактика ведения больного метастатическим колоректальным раком с изолированными метастазами в печени. *Онкология*, 2: 173–176.
42. Федоров В.Д., Кармазановский Г.Г., Цвиркун В.В. и др. (2000) Новые возможности спиральной компьютерной томографии — виртуальная хирургия. *Мед. визуализация*, 2: 15–19.
43. Хуснияров М.Х. (2007) Улучшение результатов диагностики и радиочастотной абляции метастатического рака печени методом сонографии/ автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 17 с.
44. Шпак С.А., Момот Н.В., Танасичук-Гажиева Н.В. и др. (2010) Особенности мультисрезовой компьютерной томографии в дифференциальной диагностике первичных злокачественных опухолей печени. *Новоугворения*, 2(6): 98–105.
45. Ярема И.В., Колобов С.В., Трандофилов М.М. (2004) Малоинвазивные методы хирургического лечения метастатического поражения печени. *Рос. онкол. журн.*, 3: 36–40.

Методы лучевой диагностики и мониторинга в оценке результатов лечения метастазов колоректального рака в печень (современное состояние проблемы и результаты собственных исследований)

Г.В. Лаврик, Т.С. Головки, Е.А. Колесник, А.В. Лукашенко, Л.А. Шевчук, М.Ю. Климанов

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Проанализированы результаты лучевых методов исследований 345 больных с метастазами колоректального рака в печень. Изучены особенности ультразвуковой семиотики метастазов в печень. Определена специфика гемодинамических изменений в основных сосудах печени и обоснована целесообразность применения лучевого мониторинга на протяжении периода лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, ультразвуковое исследование, лучевой мониторинг.

Methods of radiologic diagnostics and monitoring in evaluation of treatment results of colorectal cancer metastases in liver (current state of problem and results of own research)

G.V. Lavryk, T.S. Golovko, E.A. Kolesnik, A.V. Lukashenko, L.A. Shevchuk, M.Y. Klimanov

National cancer institute, Kyiv

Summary. Radiologic examinations of 345 patients with liver metastases of colorectal cancer were analyzed. Features of ultrasound signs of liver metastases were studied. Hemodynamic alterations in major hepatic vessels were estimated and established expedience of radiologic monitoring usage during treatment process.

Key words: colorectal cancer, metastases, ultrasound, radiologic monitoring.