

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭНЕРГИИ СВЧ ДЛЯ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ (В КЛИНИКЕ)

УДК 616.36—006:612.57

Поступила 27.12.2010 г.



В.Е. Загайнов, к.м.н., зав. кафедрой хирургии ФОИС¹; главный специалист по хирургии²;

А.В. Костров, д.ф.-м.н., зав. лабораторией³;

А.В. Стриковский, к.т.н., научный сотрудник³;

Г.Г. Горохов, зав. 2-м хирургическим отделением²;

С.А. Васенин, зав. 3-м хирургическим отделением²;

Л.В. Шкалова, зав. патологоанатомическим отделением²;

П.И. Рыхтик, зав. отделением лучевой диагностики²;

И.В. Шатохина, врач отделения лучевой диагностики²;

М.Л. Бугрова, к.б.н., научный сотрудник ЦНИЛ НИИ ПФМ¹;

С.Н. Авдонин, к.м.н., доцент кафедры хирургии ФОИС¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Н. Новгород;

³Институт прикладной физики РАН, Н. Новгород

По результатам экспериментальных исследований использования отечественного прибора для контактного термического разрушения опухолей локальным воздействием энергии сверхвысоких частот разработана методика разрушения опухолей печени и применена в клинике. Метод гипертермии опухолей локальным СВЧ-воздействием показал высокую эффективность за счет короткого времени воздействия, программируемости формы и размеров области разрушения. Выделены специфические зоны разрушения ткани опухоли.

Ключевые слова: опухоли печени, локальное СВЧ-воздействие, методы деструкции опухоли.

English

The use of a local effect of a superhigh frequency (SHF) energy for the liver tumor thermal destruction (in clinic)

V.E. Zagainov, MD, Head of the Surgery Department the Faculty of Overseas Admissions¹;

Chief Specialist on Surgery²;

A.V. Kostrov, PhD, Leading Research Worker³;

A.V. Strikovskiy, PhD, Research Worker³;

G.G. Gorokhov, Head of the II Surgical Department²;

S.A. Vasenin, Head of the III Surgical Department²;

L.V. Shkalova, Head of the Pathologoanatomical Department²;

P.I. Rykhtick, Head of the Radiodiagnosis Department²;

I.V. Shatokhina, Physician of the Radiodiagnosis Department²;

M.L. Bugrova, PhD, Research Worker, SRI CSRL of the APM¹;

S.N. Avdonin, MD, Associate Professor, the Surgery Department the Faculty of Overseas Admissions¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Volga District Medical Center of the Federal Medicobiological Agency of Russia, Nizhny Novgorod;

³Institute of Applied Physics of the RAS, Nizhny Novgorod

Для контактов: Загайнов Владимир Евгеньевич, тел./факс 8(831)437-08-93, тел. моб. +7 951-906-65-43; e-mail: Zagainov@gmail.com.

A method of the liver tumor destruction is elaborated according to experimental investigations of a domestic device. It is used for a contact thermal destruction of tumors by the SHF energy local effect and applied in the clinic. The method of the tumor hyperthermia by a local SHF-effect has demonstrated a high effectiveness due to a short period of effect and the ability program the form and the size of the destruction area. Specific zones of the tumor tissue destruction are revealed.

Key words: tumors of the liver, local SHF-effect, methods of a tumor destruction.

Локальная направленная девитализация тканей, или абляция, при лечении опухолей печени позволяет добиться результатов, сопоставимых с хирургическими [1, 2]. Радиочастотная термоабляция — широко распространенный метод локальной деструкции опухолей печени с использованием энергии радиочастотного диапазона [3]. Она используется как самостоятельный метод, так и в комбинации с хирургическими резекциями [3, 4]. Известно применение метода для разделения паренхимы при резекциях печени. К недостаткам его следует отнести: длительность процедуры, сложную пространственную геометрию зоны разрушения, определяемую различной электропроводностью тканей вокруг электрода, невозможностью перегрева ткани печени вблизи крупных сосудов ввиду эффекта «теплоотсоса» [5, 6]. Существует необходимость контроля и поддержания электропроводности тканей вблизи электрода вплоть до введения солевых растворов [7, 8]. Широкое применение радиочастотной абляции в отечественной клинической практике ограничено крайне высокой стоимостью импортного оборудования и расходных рабочих электродов. В последние годы стали появляться зарубежные публикации с анализом опыта применения в медицине устройств, работающих в СВЧ-диапазоне [9]. Аппаратные комплексы для СВЧ-термоабляции лишены большинства недостатков, свойственных приборам, работающим в радиочастотном диапазоне [10, 11].

В Нижнем Новгороде создан первый отечественный аппаратный комплекс для контактного локального разрушения ткани печени энергией СВЧ [12—14]. Проведенные экспериментальные исследования показали его высокую эффективность [13].

Цель работы — изучить результаты локального разрушающего воздействия энергии СВЧ на опухолевую ткань и паренхиму печени при использовании разработанного комплекса.

Материалы и методы. Коллективом сотрудников Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России и Института прикладной физики РАН Н. Новгорода разработана технология и изготовлен комплекс для микроволновой термоабляции с локализованной излучающей системой [1]. Используемый генератор работает в диапазоне 2,5 ГГц. Выходная мощность регулируется в пределах 20—500 Вт. В настоящее время разработан комплект конструкторской документации и комплекс подготовлен к серийному выпуску.

Проведенные ранее экспериментальные исследования показали высокую эффективность метода для локального разрушения паренхимы печени в эксперименте. Результаты экспериментальных исследований

и протоколы изучения безопасности работы оборудования для медицинского персонала и пациентов были представлены в Локальный этический комитет Нижегородской региональной медицинской ассоциации. Локальным этическим комитетом было разрешено применение аппаратного комплекса в клинике (протокол №40/2 от 8 февраля 2008 г.).

Для исследования эффективности использования комплекса выполняли локальную СВЧ-абляцию колоректальных метастазов в печени с последующим их удалением для изучения в световой и электронной микроскопии. С этой целью после лапаротомии под ультразвуковым наведением выполняли пункцию метастаза (рис. 1), затем производили СВЧ-воздействие заданной мощности. Через 45 мин после выполнения процедуры СВЧ-термоабляции удаляли фрагмент печени (доли) с зоной воздействия энергии СВЧ.

Такому воздействию подверглись 10 метастазов колоректального рака в печени. Размер опухолевых узлов колебался от 2 до 3 см: 6 опухолей — до 2 см, 4 — от 2,5 до 3 см. Длительность процедуры абляции (локального разрушения) составляла от 60 до 140 с и зависела от размера очага. Подводимая мощность варьировала в диапазоне 150—200 Вт. После резекции доли все метастазы, подвергшиеся СВЧ-воздействию, изучались при световой микроскопии, а 4 из них — с использованием электронной микроскопии.

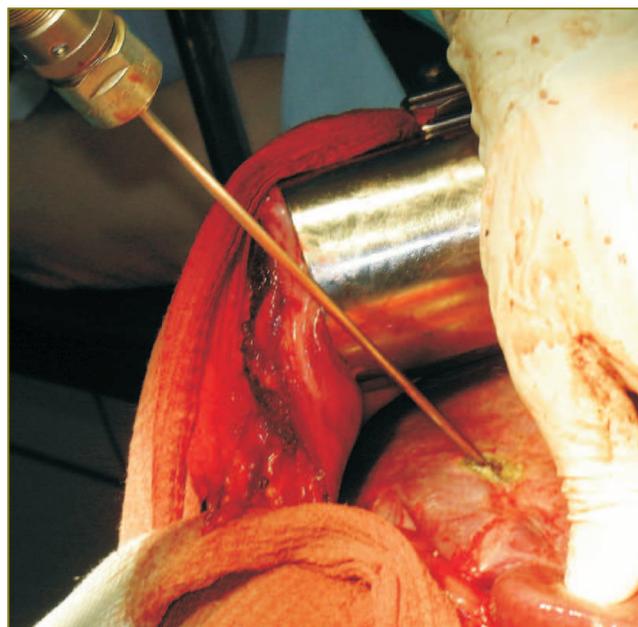


Рис. 1. Открытая СВЧ-термоабляция метастаза колоректального рака в печени

Материал для световой микроскопии фиксировали в 10% растворе формалина с последующей заливкой в парафин по стандартной методике. Полученные срезы ткани окрашивали гематоксилином-эозином и исследовали на микроскопе Leica DM 5000 [13].

Для электронно-микроскопического исследования образцы тканей фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере (pH=7,4) и в 1% растворе четырехокси осмия, затем обезживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в смесь эпон-аралдит [15]. Полутонкие и ультратонкие срезы производили на ультратоме ULTRACUT (Reichertung), окрашивали метиленовым синим и фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по методу Reynolds и изучали на электронном микроскопе Morgagni 268D ф. FEI (Нидерланды).

Результаты. Непосредственно после СВЧ-абляции наблюдалось формирование аналогичных эксперименту макроскопически различимых концентрических зон воздействия (рис. 2): темно-коричневая с очагами обугливания — центральная зона, серо-желтая мало-красная — зона сосудистых нарушений и периферический ободок сосудистых реакций в виде полнокровия и кровоизлияний. Размеры и форма некроза повторяли расчетные, вне зависимости от различий в плотности опухоли и окружающей паренхимы печени.

При световой микроскопии (рис. 3) в центральной зоне (зона А) наблюдались коагуляционный некроз с широкими кавернозно-подобными полостями, неравномерно заполненными кровью и агрегатами фибрина, очаговые кровоизлияния по типу геморрагического пропитывания (рис. 3, а). На расстоянии 0,8—1,0 см от канала электрода (зона В) просматривались деформированные железы метастаза, окруженные коагуляционным некрозом с причудливыми очертаниями, клетками вытянутой формы (рис. 3, б).

В наиболее удаленной от электрода зоне С, на границе метастазов с тканью печени, при световой микроскопии выявлялись атипичные гиперхромные клетки аденокарциномы, которые выглядели «жизнеспособ-

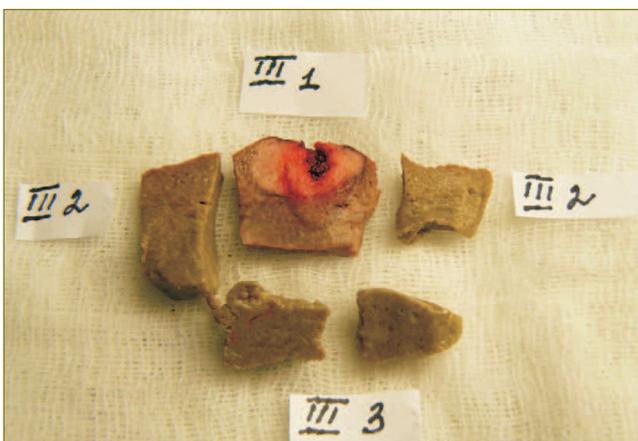


Рис. 2. Макропрепарат метастаза колоректального рака в печени *ex vivo* после СВЧ-термоабляции (вид на разрезе)

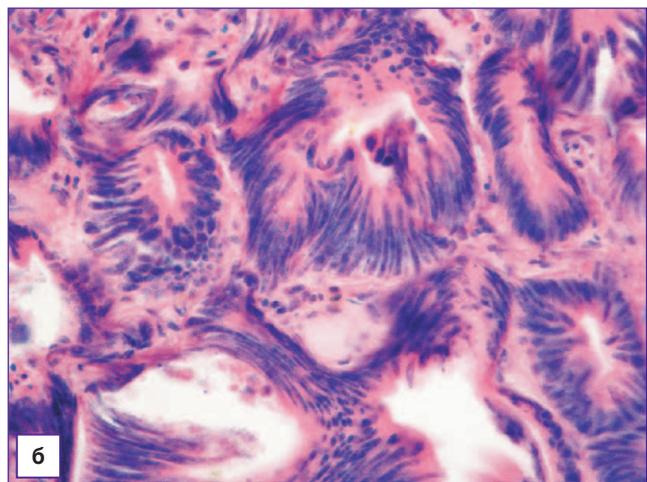
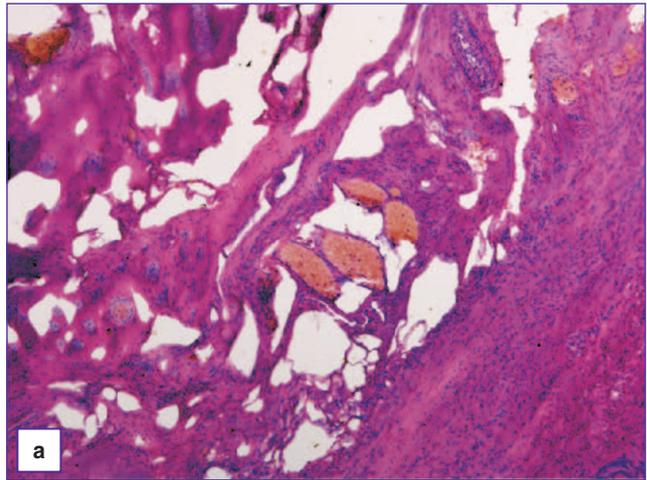


Рис. 3. Микроскопические изменения в зонах А и В после СВЧ-термоабляции метастаза колоректального рака в печени: а — микропрепарат центральной зоны А (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, x100); б — микропрепараты метастаза зоны В (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, x400)

ными» (рис. 4, а). Однако при большем увеличении (x1000) отмечен пикноз ядер и участки с отсутствием четких границ между клетками, что является косвенным признаком нежизнеспособности этих клеток.

При электронно-микроскопическом исследовании зоны С наблюдались мозаичные изменения: в одних клетках некроз проявлялся в виде пикноза ядер, содержащих гетерохроматин, разной степени деструкции митохондрий от дезориентации и разрушения крист до образования вакуолей (рис. 4, б), появления миелоноподобных фигур в цитоплазме, являющихся следствием разрушения фосфолипидов мембран (рис. 4, в). В других клетках опухоли выявлялись гиперплазия митохондрий, отсутствие вакуолей и миелоноподобных структур в цитоплазме, наличие ядрышка в ядре и единичные клетки с отеком цитоплазмы, содержащие вакуолизированные мембранные структуры с осмиофильными включениями (рис. 4, г).

Таким образом, данные электронно-микроскопического анализа зоны С продемонстрировали необра-

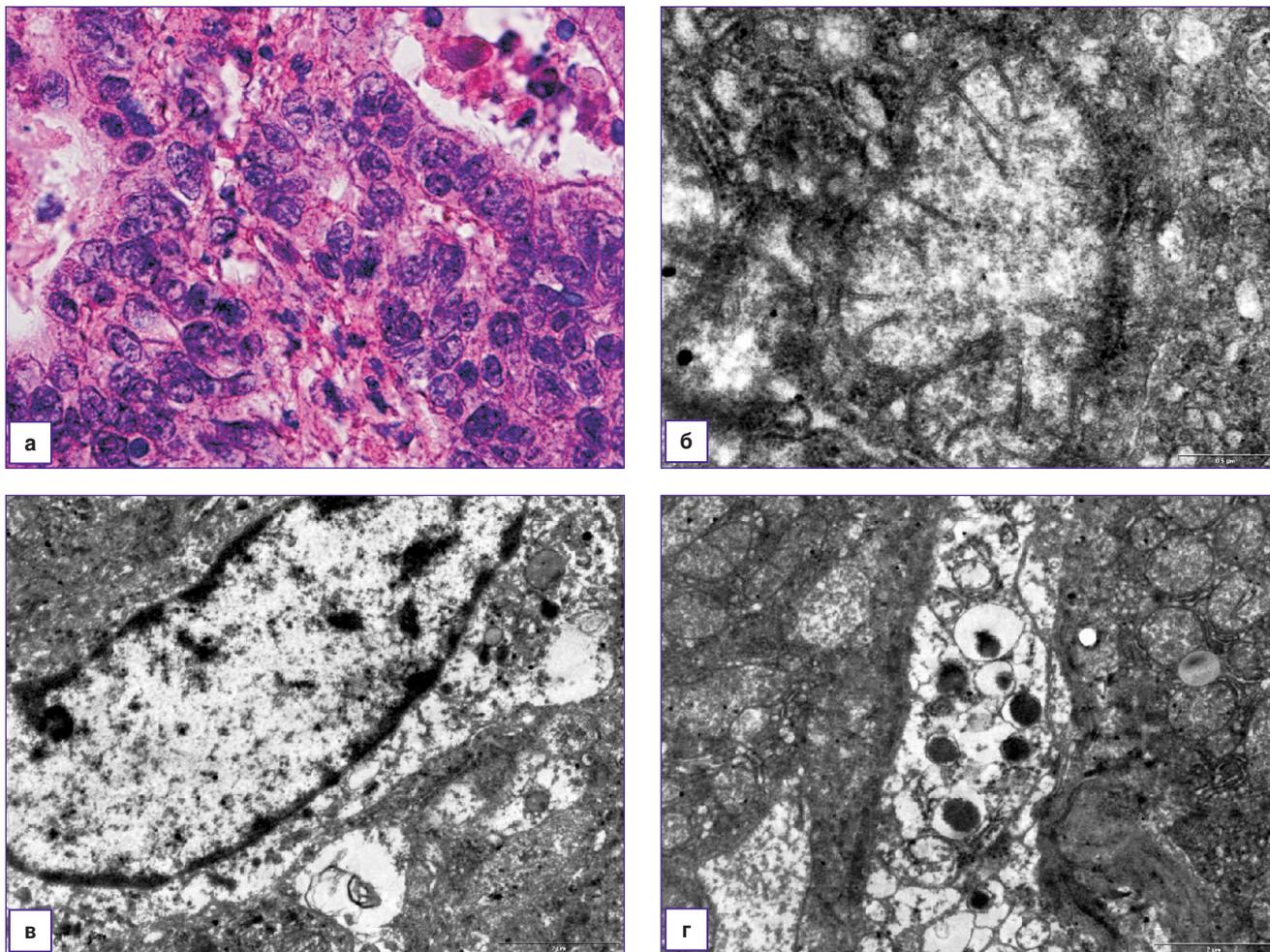


Рис. 4. Острые изменения в зоне С после СВЧ-термоабляции метастаза колоректального рака в печени: а — микропрепарат (световая микроскопия, окраска гематоксилином-эозином, х1000); б — митохондрия опухолевой клетки с деструктивными изменениями (электронная микроскопия, х28 000); в — миелиноподобная фигура в цитоплазме опухолевой клетки (электронная микроскопия, х8900), г — мембранные структуры с осмиофильными включениями в цитоплазме опухолевой клетки (электронная микроскопия, х8900)

тимые изменения в опухолевых клетках, которые при световой микроскопии выглядели интактными. Неполноценность этих клеток с точки зрения опухолевой прогрессии связана со структурными нарушениями внутриклеточных образований. По-видимому, необходимо изучение зоны поражения при СВЧ-термоабляции в более отсроченном периоде (не менее 3 сут). Эти изменения согласуются с исследованиями R. Kuromatsu с соавт. [16], которые показали развитие некроза в зоне парабиотических изменений после радиочастотной абляции.

Микроскопическое изучение зоны С в паренхиме печени, свободной от опухолевого роста, после локального СВЧ-воздействия выявило резкую дилатацию и полнокровие синусоидов, наличие пикноморфных гепатоцитов с явлениями компрессии и ядрами с глыбчатым хроматином, явления кариорексиса, резко расширенные сосуды с отеком белковой жидкостью в просвете, выраженные нарушения кровообращения в виде полнокровия, тромбоза сосудов, зернистую дистрофию гепатоцитов. При электронно-микроскопи-

ческом исследовании этой зоны в гепатоцитах наблюдаются внутриклеточный отек, отсутствие гликогена, неупорядоченное расположение хроматина в ядре; грубодисперсность цитоплазмы, деструкция эндоплазматического ретикулума, конденсация митохондрий с разрушением крист и матрикса, образование миелиноподобных структур, везикуляция. Эндотелиоциты синусоидных капилляров — с набухшими ядрами и вакуолизированными митохондриями. В просвете синусоидных капилляров встречаются редкие эритроциты неправильной формы, вакуолизированная плазма. В цитоплазме отдельных гепатоцитов отмечаются осмиофильные структуры, происхождение которых требует проведения дополнительных исследований.

Таким образом, в гепатоцитах исследуемой зоны выявляются некробиотические изменения, а в синусоидных капиллярах — выраженные деструктивные изменения, несовместимые с дальнейшим нормальным функционированием. Эти изменения контрастируют с микроструктурой неизменной паренхимы печени у тех же больных: в интактных гепатоцитах

отсутствуют конденсация митохондрий и деструкция крист, отек, миелиноподобные фигуры, деструкция эндоплазматического ретикулума. В синусоидных капиллярах выявляется грубодисперсная плазма без вакуолизации.

Заключение. Однократное локальное применение энергии СВЧ для термоабляции опухолей печени с помощью отечественного комплекса приводит к интенсивной термокоагуляции опухоли диаметром 3 см за короткий промежуток времени (60—100 с) с формированием некроза заданной овоидной формы, не зависящей от плотности и водонасыщения тканей.

Диаметр и форма зоны прогнозируемого воздействия СВЧ-термоабляции не зависят от размеров и формы метастатического очага, а определяются лишь временем и мощностью воздействия.

Работа выполнена в рамках госконтракта №02.512.12.2024 с Федеральным агентством по науке и инновациям.

Литература

1. Петренко К.Н., Барсукова Е.О., Полищук Л.О., Фисенко Е.П., Шатверян Г.А., Скипенко О.Г. Результаты радиочастотной абляции при лечении колоректальных метастазов печени. *Российский журнал ГГК* 2007; 3: 84—89.
2. Сергеева О.Н. Радиочастотная абляция при очаговых поражениях печени. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2005.
3. Долгушин Б.И., Патютко Ю.И. и др. Радиочастотная термоабляция опухолей печени. Под ред. М.И. Давыдова. М: Практическая медицина 2007; 187 с.
4. Abdalla E.K., Vautey J.N., Ellis L.M. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6): 818—825.
5. Kim S.K., Lim H.K., Ryu J.A. et al. Radiofrequency ablation of rabbit liver in vivo: effect of the Pringle maneuver on pathologic changes in liver surrounding the ablation zone. *Korean J of Radiol* 2004; 5: 240—249.
6. Должиков А.А., Куликовский В.Ф., Набережнев Д.И., Луценко В.Д. Воздействие радиочастотной термоабляции на структуру интактной и ишемизированной печени. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН* 2006; 1: 34—37.
7. Lee J.M., Kim Y.K., Lee Y.H. et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation with hypertonic saline injection: in vivo study in a rabbit liver model. *Korean J of Radiol* 2003; 4: 27—34.
8. Lu D.S., Raman S.S., Limanond P. et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J of Vascular and Intervent Radiol* 2003; 14: 1267—1274.
9. Gravante G., Ong S.L., Metcalfe M.S. et al. Hepatic microwave ablation: a review of the histological changes following thermal damage. *Liver Int* 2008; 28(7): 911—921.
10. Lloyd D.M., Metcalfe M.S. et al. A comparative histological evaluation of the ablations produced by microwave, cryotherapy and radiofrequency in the liver. *J of Pathology* 2009; 41(2): 168—172.
11. Curley S., Marra P., Beaty K. et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004; 239: 450—458.
12. Загайнов В.Е., Костров А.В., Стриковский А.В., Плотников А.Ф., Горохов Г.Г. Способ и устройство для разрушения злокачественных опухолей. Патент РФ №2368406. Оpubл. 27.09.2009 г.
13. Загайнов В.Е., Костров А.В., Стриковский А.В. и др. Новый метод термического разрушения опухолей печени локальным воздействием энергии СВЧ. *Соврем технол мед* 2010; 3: 6—13.
14. Загайнов В.Е., Атдуев В.А., Васенин С.А. и др. Разработка метода и макета лечебного комплекса для контактного термического разрушения злокачественных опухолей с помощью электромагнитной энергии сверхвысоких частот. В кн.: *Материалы итоговой конференции ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007—2012 годы»*. М; 2009; с. 174—175.
15. Kuromatsu R., Tanaka M., Shimauchi Y. et al. Light and electron microscopic analyses of immediate and late tissue damage caused by radiofrequency ablation in porcine liver. *International Journal of Molecular Medicine* 2003; 11: 199—204.
16. Микроскопическая техника. Под редакцией Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. М: Медицина; 1996; 544 с.