

*А.М. Беляев^{1,2}, Г.Г. Прохоров¹, П.В. Криворотько^{1,2}, Е.А. Бусько¹, В.Д. Захарова¹,
С.В. Петрик¹, О.Н. Фролов¹*

Технология пункционной криоабляции злокачественных опухолей молочной железы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Представлена технология пункционной криоабляции злокачественных опухолей молочной железы с применением современного малоинвазивного оборудования на основе жидкого азота. Подробно описана методика навигации, мониторинга и послеоперационного ведения пациенток. В клинических случаях, при которых могут рассматриваться альтернативы хирургической операции, показаниями к выполнению криоабляции названы: преклонный возраст и медленный рост новообразования; достаточная удаленность опухоли от кожи; четкая ультразвуковая визуализация границ опухоли; ограниченные размеры поражения, позволяющие полностью охватить опухоль ледяным фронтом; условия специализированного онкологического центра; наличие навигационного и миниинвазивного криогенного оборудования; дополнительная специальная подготовка онкологов; тщательная психологическая подготовка пациентки и ее родственников; оформление информированного согласия пациентки и ее отказа от стандартного лечения. Процедура начинается с трепан-биопсии с целью получения материала для иммуногистохимических исследований. Первый криозонд устанавливают паратуморально в наиболее труднодоступной точке и выполняют его криофиксацию в тканях, не формируя большой зоны оледенения. Затем вводят остальные криозонды по контуру опухоли, инъекционные микротермопары и начинают последовательное охлаждение. Захват здоровых прилежащих тканей должен составлять 1 см. с удержанием экспозиции в течение 10 мин и этапом пассивного отогревания в 10-15 мин. Повторное промораживание опухоли в той же позиции криозондов и с соблюдением перечисленных этапов обязательно. В клиническом ведении пациентки сохраняются все общепринятые правила диагностики, стадирования и комплексного лечения. Представлен клинический случай успешной криоабляции.

Ключевые слова: рак молочной железы, криохирургия, криотерапия, малоинвазивные способы, криоабляция

Технологию криоабляции из чрескожных пункционных доступов используют при опухолях предстательной железы, почек, печени, мягких тканей, костей [1]. Научные основы криодеструкции известны, они представлены в общедоступной литературе и обзорных статьях [2]. Преимуществами криогенной абляции являются хорошая визуализация всего процесса оледенения [4], криофиксация клеток, как препятствие метастазированию [6]. Сохранение антигенной структуры в процессе резорбции девитализированной опухоли определяет возможность опухолеспецифического иммунного ответа [5]. Способ криодеструкции с использованием современных способов навигации при некоторых заболеваниях входит в перечень высокотехнологических видов медицинской помощи, однако при раке молочной железы метод имеет ограниченное применение и активных противников. Современные индивидуализированные схемы лечения больных остаются основой действующих клинических рекомендаций [3]. Малоинвазивные аргоновые криосистемы позволяют аблировать опухоли размером до 1,5 см, и результаты подчеркивают достоинства пункционной технологии и ее эффективность [7]. Новое оборудование на основе жидкого азота имеет более высокую мощность, и его применение требует соблюдения ряда дополнительных условий, защищенных патентами [8].

Показанием, по опыту зарубежных онкологов, являются гистологически и иммуногистохимически верифицированные опухоли cT1N0M0 и у преклонного возраста пациенток, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, повышающими риск наркоза и оперативного вмешательства [9]. Благоприятными факторами остаются медленный рост новообразования, люминальный А тип опухоли [10, 11]. Локальными условиями являются четкая визуализация границ опухоли при ультразвуковом сканировании [12].

В течение последних шести лет в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» МЗ РФ было выполнено более 250 процедур стереотаксической пункционной чрескожной криоабляции опухолей мягких тканей различной локализации, в том числе пять при раке молочной железы.

Внесение процедуры в программу научных исследований, разрешение локального этического комитета, информированное согласие с отказом пациентки от стандартного лечения позволило хирургу-маммологу представлять пациенток на рассмотрение консилиума с участием врача радиолога и химиотерапевта.

Следуя перечню приведенных выше клинических показаний, обращали внимание на явные противопоказания. В частности наличие признаков вовлечения кожи в виде симптома «лимонной корки» исключает возможность выполнения криодеструкции. Понятно, что некроз кожи превратит зону криоабляции в глубокую некротическую рану с последующими инфекционными осложнениями и длительным лечением. Далее, величина новообразования в наибольшем измерении должна быть меньше максимальных размеров ледяных сфер, создаваемых криозондами оборудования с учетом необходимого захвата прилежащих тканей на 10 мм.

Психологическая подготовка пациентки и ее родственников составляет более сложную задачу, чем само выполнение процедуры. До начала лечения пациентку информируют о том, что опухоль после процедуры не только не исчезает, но и в первые две недели увеличивается, а затем длительно сохраняется в виде уплотнения. Неизбежно формирование отека и, возможно, незначительной гематомы в области молочной железы, что не представляет опасности. Настороженность во время беседы и неуверенность пациентки в успехе предлагаемого способа девитализации опухоли должны склонить хирурга к использованию общепринятых стандартных схем лечения. Практическая подготовка к процедуре включает стереопланирование. После точной топической диагностики требуется определить точки прокола кожи, направление движения инструментов к опухоли, должные границы оледенения, подобрать криозонды по размеру и числу в соответствии с их паспортными параметрами. При моделировании оледенения необходимо планировать взаимное перекрытие и слияние всех ледяных эллипсов, образующихся вокруг каждого криозонда. Недооценка этого требования приводит к формированию эффекта «виноградной грозди», при котором в промежутках между ледяными сферами сохраняется не разрушенная опухолевая ткань, что неизбежно приводит к местному рецидиву заболевания.

Оптимальный состав участников процедуры включает хирурга и врача ультразвуковой диагностики. Операцию может выполнить и один хирург, владеющий ультразвуковой диагностикой и навигацией инструментов. Оптимально общее обезболивание, но при высоком риске наркоза допустима ретромаммарная анестезия с нейролептаналгезией.

Положение пациентки при проведении процедуры на столе с отведенной с больной стороны рукой и приподнятой половиной грудной клетки. Если требуются дополнительные иммуногистохимические исследования, то криоабляцию начинают с обычной трепан-биопсии. В ранне намеченных точках на удалении от опухоли не менее 5 см остроконечным скальпелем наносят проколы кожи. Специальный стилет с надетым на него интродьюсером вводят в подкожную клетчатку в направлении опухоли и контролируют его позицию ультразвуковым сканированием. Далее инструменты направляют глубже нижней границы опухоли, избегая ее механического повреждения. Стиллет имеет трехгранную заточку и легко преодолевает сопротивление тканей при непрерывном одностороннем вращении. После тщательной верификации и подтверждения правильности установки стилета его извлекают из интродьюсера и вместо него вводят криозонд, который тотчас переводят в режим охлаждения. Через 30-40 сек происходит формирование льда на концевой части криозонда, что фиксирует его позицию по отношению к опухоли и позволяет использовать как ориентир. Остальные два криозонда размещают по наружному контуру опухоли. Инъекционные микротермопары устанавливают в середине расстояния между ними.

Для полного охвата опухоли достаточно трех зондов, размещенных в вершинах равностороннего треугольника (рис. 1). При размерах опухоли до 15 мм используют криозонды с диаметром иглы 1,5 мм и длиной охлаждаемой криокамеры 15 мм. Три криозонда диаметром 3 мм и длиной криокамеры 30 мм позволяют разрушить опухоль до 30 мм в наибольшем измерении. При этом в первом случае ледяная сфера распространится в здоровых прилежащих тканях во все стороны не менее 10 мм, во втором — на 20 мм.

Общие правила криодеструкции носят ориентировочный характер, так как показатели локальной температуры не могут быть определены в любой точке опухоли в каждый момент времени, к тому же они зависят от интенсивности местного кровотока. Удержание реальной температуры криозондов и термопар в заданных параметрах выполняется автоматически термоконтроллером аппарата МКС. Формирование ледяного шара начинают с глубоко расположенного криозонда, чтобы ледяная сфера поверхностного криозон-

да не мешала визуализации всего процесса. При этом датчик ультразвукового аппарата постоянно перемещают по поверхности молочной железы, формируя трехмерное представление о процессе оледенения опухоли. Зону близкого прилегания опухоли к коже просматривают быстро, чтобы избежать прижатия кожи к ледяному фронту и не допустить ее промерзания.

Согревание кожи при возможном ее вовлечении в лед начинают до появления реальной опасности такого осложнения. Не следует использовать горячие салфетки — они сами по себе могут вызвать гипертермический ожог и, к тому же, препятствуют визуальному наблюдению за состоянием кожи. Нужно быть осторожным с введением под кожу теплого физиологического раствора или 5% глюкозы с целью увеличению расстояния от опухоли до кожи. Водные растворы в отличие от жировой клетчатки, имеют высокую теплопроводность, низкую теплоемкость и быстро кристаллизуются, ускоряя продвижение льда в сторону кожи. Правильное согревание — это теплая ладонь хирурга на проблемном месте кожи, слегка сдавливающая боковые поверхности железы без давления на ее поверхность сверху. Мягкие ткани за счет перемещения вверх оттесняют кожу от опухоли и увеличивают расстояние между кожей и опухолью.

После полного охвата опухоли и прилежащих здоровых тканей, расположенных по периферии от поражения на расстоянии не менее 1 см, начинают отчет времени экспозиции длительностью 10 мин, после чего охлаждение прекращают и в режиме пассивного отогревания ожидают перехода показаний термодатчиков в плюсовые значения. Затем цикл охлаждения повторяют с соблюдением тех же требований по последовательности охлаждения криозондов, по ультразвуковому и температурному мониторингу.

Во время второго цикла охлаждения особенно важна профилактика промораживания кожи, поскольку ледяной фронт формируется быстрее, и ледяной шар может превышать первоначальные размеры. После завершения второго цикла охлаждения и последующего пассивного оттаивания опухоли криозонды и термодатчики извлекают. На молочную железу накладывают наклейки в местах проколов кожи и давящую эластическую повязку на грудь. После пробуждения пациентка может быть отпущена домой с сопровождающим родственником и с памяткой о данных ей рекомендациях.

Обязательная рекомендация для пациентки — выполнять назначения онколога и в течение первого года дважды проходить контрольные обследования с выполнением пункционной биопсии.

Приводим клинический пример — сокращенную выписку из амбулаторной карты. Пациентка, возраст 96 лет. Жалобы на болезненное уплотнение в левой молочной железе. Заметно изменение контуров в верхненаружном квадранте левой молочной железы. При пальпации там же определяется уплотнение до 3,0 см, без четких контуров, связанное с подкожно-жировой клетчаткой, болезненное при пальпации. Периферические лимфатические узлы интактны. МГ от 19.03.2018 г — Образование VI. в левой молочной железе. Гистология №2278-81/17- инвазивный неспецифицированный рак молочной железы G2. ИГХ -ER-8, PR-7 б., Her2neu 1+ , Ki67-11%. КТ ОГК от 18.02.2019 (рис. 2): в левой молочной железе на границе наружных квадрантов округлое плотное образование с нечеткими контурами 23 мм в диаметре. Подмышечные, подключичные лимфатические узлы не увеличены. Пациентке назначено: тамоксифен, динамическое наблюдение.

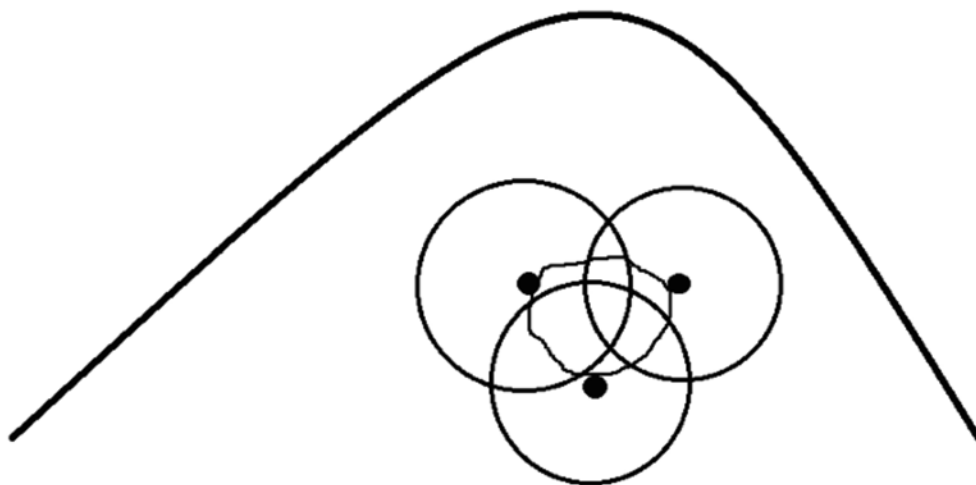


Рис. 1. Схема расположения трех криозондов вокруг опухоли и краев ледяных эллипсов при пункционной криоабляции

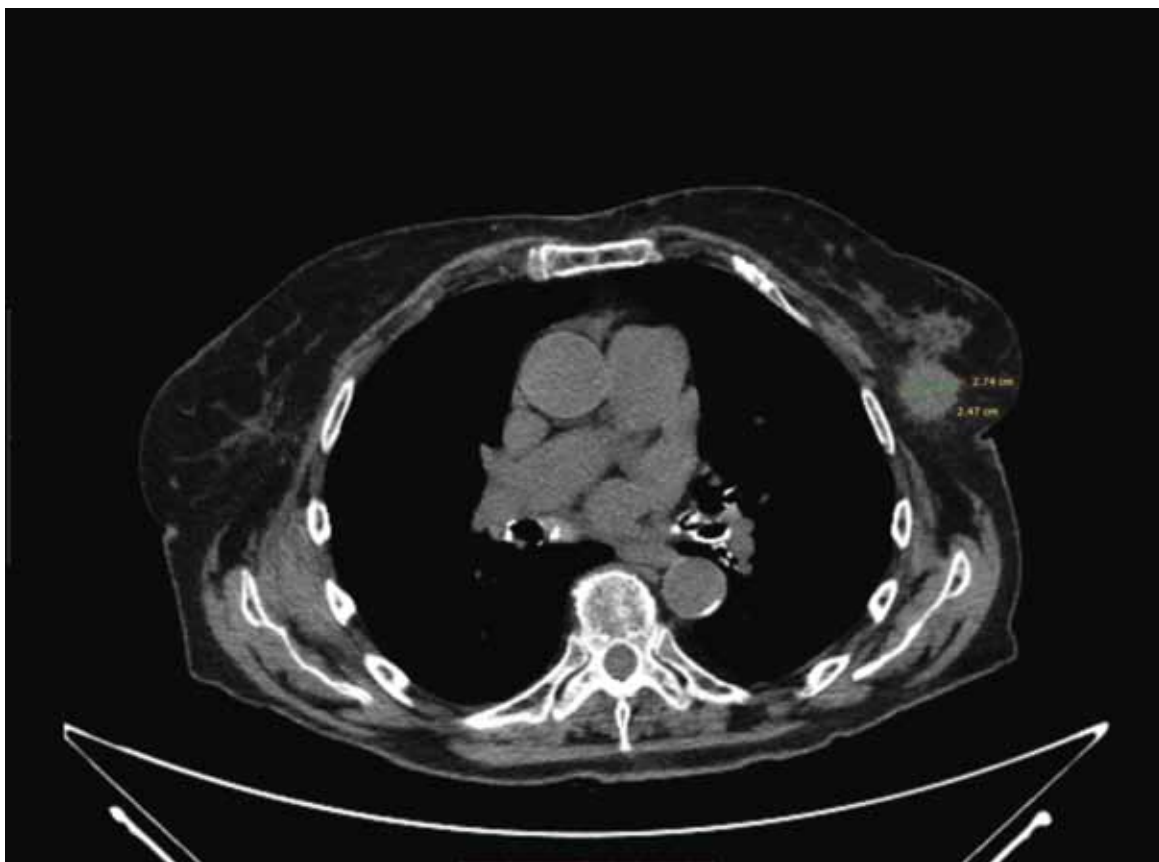


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки до лечения. Описание в тексте

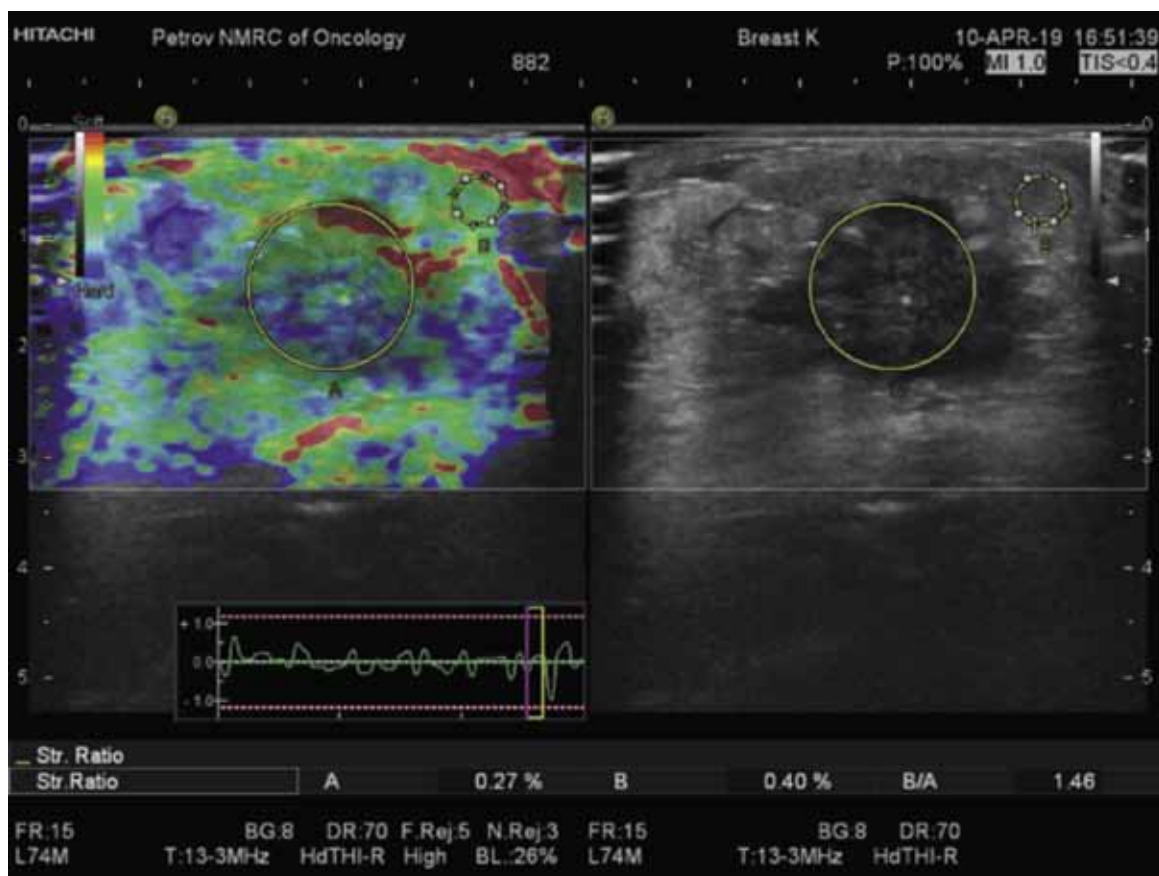


Рис. 3. Сканограмма ультразвукового исследования через год после криоабляции опухоли молочной железы. Описание в тексте

Через год: УЗИ молочных желёз 29.01.2019 — на границе наружных квадрантов гипоехогенное неоднородное образование с кальцинатами и бугристым контуром — 26x27x29 мм. Аксилярные лимфатические узлы до 26 мм, без специфических изменений. Над- и подключичные лимфатические узлы не визуализируются. Заключение: VL — левой молочной железы, отрицательная динамика. Неспецифическая лимфаденопатия слева.

УЗИ органов брюшной полости, малого таза, сосудов нижних конечностей от 19.02.2019: Пристеночный тромбоз в бедренном сегменте большой подкожной вены без признаков флотации. Окклюзирующий тромбоз в верхней трети малой подкожной вены справа. Клинический анализ крови от 13.02.2019: гемоглобин — 101 г/л, биохимический анализ крови 13.02.2019: ЛДГ — 243 Ед/л. Остальные результаты клинических исследований в пределах допустимых значений. Основное заболевание: карцинома левой молочной железы (с) T2NxMx.

Решение консилиума: больной показана криоабляция опухоли левой молочной железы. Пациентка и родственники позитивно отнеслись к предложенной пункционной криоабляции.

27.02.2019 10:00 — 11:00. Операция: Пункционная криоабляция опухоли левой молочной железы с ультразвуковой навигацией. В условиях малой операционной выполнено контрольное УЗИ левой молочной железы. Под ретромаммарной анестезией новокаин 0,5% — 200 мл прокол кожи по передней подмышечной линии в области нижне-наружного квадранта левой молочной железы. Чрескожно в опухоль под контролем УЗИ введен стилет с интродьюсером. Стиллет извлечен. Через интродьюсер в опухоль введён криозонд диаметром 3 мм. С применением «Системы медицинской криотерапевтической (МКС)» выполнено охлаждение зонда до температуры $-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1-й минуты. УЗ-контроль: захват ледяным шаром 2/3 объема опухоли. Охлаждение криозонда остановлено. Последовательно чрескожно под УЗ-контролем введено 2 криозонда диаметром 3 мм. Включено одновременное охлаждение 3-х криозондов. УЗ-контроль формирования ледяных сфер. Экспозиция охлаждения — 10 мин при температуре криозондов $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $199\text{ }^{\circ}\text{C}$. Показания инъекционных термпар — $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Далее активный отогрев криозондов до $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ с экспозицией 10 мин. Цикл охлаждение-отогрев проведен повторно с теми же температурно-временными параметрами. Кожа теплая. После отогрева криозонды извлечены. Кровотечения нет. Асептическая давящая торакобрахиальная повязка.

27.02.2019: 13:00. Осмотр больной в палате наблюдения через 2 часа после операции. Состояние удовлетворительное, сознание ясное. На вопросы отвечает адекватно. АД 170/89 мм.рт.ст. Пульс 69/мин. Дыхание свободное, везикулярное. Повязка на левой молочной железе сухая, чистая. Направляется под наблюдение онколога, маммолога по месту жительства. Назначения: 1. Наблюдение онколога, маммолога по месту жительства. 2. Соблюдение рекомендаций терапевта. 3. Ношение поддерживающего белья для левой молочной железы до уменьшения отека.

Данные обследований после криоабляции: 10.04.2019 УЗ-исследование молочной железы, регионарных лимфатических узлов с эластографией. В молочных железах проявления диффузного фибroadеноматоза В левой молочной железе на 2 часах, в периферической зоне, определяется образование неправильной формы, вертикальной ориентации, с нечеткими контурами, неоднородной гипоехогенной эхоструктуры за счет микрокальцинатов, с последующей акустической тенью, размерами $-23\times 17\times 27$ мм. В режиме ЦДК и ЭК в структуре кровотоков не регистрируется. При проведении компрессионной эластографии определяется 2 эластотип. Strain Ratio = 1,46 (Пороговое значение 4,0) — уменьшение показателей жесткости. Вокруг образования отмечается реакция окружающих тканей в виде отека на участке 61×30 мм (состояние после криоабляции). Аксилярные лимфатические узлы — отмечается нарушение кортико-медулярной дифференцировки. Размеры составляют 11×7 мм. Подключичные лимфатические узлы не изменены. Надключичные лимфоузлы не изменены. Заключение: Диффузный фибroadеноматоз. В1левой молочной железы. Вторичное изменение левых аксиллярных лимфоузлов. Состояние после криоабляции. Категория BI-RADS 6. Гистологическое исследование № В00382572 от 15.04.2019 (зона крионекроза): Трепан-биоптаты: столбики ткани левой молочной железы с фокусом некроза ткани железы со скудной лимфоидной и гистиоцитарной инфильтрацией, в пределах исследованного материала опухолевые клетки не обнаружены.

03.12.2019: Мультипараметрическое комплексное УЗ-исследование молочной железы и регионарных лимфатических узлов с эластографией (рис. 3).

В молочных железах проявления диффузного фибroadеноматоза. В левой молочной железе на 2 часах, в периферической зоне, в проекции пальпируемого образования (зона криоабляции) определяется гиперэхогенная зона, ограниченная от окружающих тканей, размерами $40\times 30\times 37$ (ранее 61×30 мм), неоднородной структуры за

счет участков кистозной дегенерации, единичных кальцинатов — зона реактивной ткани после криоабляции. В дистальной части визуализируется гипоехогенный участок, с нечёткими контурами, вертикальной ориентации, размерами 15x16x20 мм (ранее 23x17x27 мм) — резидуальная ткань после криоабляции. Из данного участка взят материал на гистологическое исследование (см. ниже заключение от 05.12.2019). В режиме ЦДК и ЭК в структуре кровотоков не регистрируется. При проведении компрессионной эластографии определяется 2 эластотип. Strain Ratio = 1,65 (Пороговое значение 4,0) Аксиллярные лимфоузлы — отмечается нарушение кортико-медуллярной дифференцировки с микрокальцинатами в структуре. Размеры составляют 10x7 мм (ранее 11x7 мм). Подключичные и надключичные лимфатические узлы не изменены. В правой молочной железе очаговые образования не выявлены. Заключение: Диффузный фиброаденоматоз. Левая молочная железа: В1-уменьшение размеров опухоли и зоны после криоабляции. Вторичное изменение левых аксиллярных лимфоузлов-УЗИ картина без динамики. Состояние после криоабляции. Категория BI-RADS 6.

03.12.2019 выполнена пункционная биопсия лимфатических узлов или образований молочной железы и лимфатических узлов методом вакуумной аспирации под УЗ-навигацией. Цитологическое исследование №190458861 от 03.12.2019 (левый аксиллярный лимфатический узел): Кровь, бесструктурные массы, лейкоциты, макрофаги, комплексы клеток карциномы.

Гистологическое исследование В00392125 от 05.12.2019: Трепан-биоптат опухоли зоны криоабляции: фрагменты ткани молочной железы с фокусами некроза и кальцификатами, скоплениями пенистых макрофагов, лимфоплазмочитарными инфильтратами. Признаков опухолевого поражения не выявлено.

Представленное наблюдение демонстрирует возможность простого решения, избавляющее пациентку от травматичной операции. Криоабляция первичного очага позволила остановить локальное прогрессирование опухоли, однако в представленном случае она не сняла проблем, связанных с метастазированием. Остаются предметом исследований иммунные изменения, подбор оптимальных комбинаций комплексного лечения, анализ отдаленных результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Долевое участие авторов. Авторы в равной степени участвовали в написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 317-322.
2. Прохоров Г.Г., Прохоров Д.Г. Методические основы клинического применения низкой температуры. В кн.: Основы клинической криомедицины. — СПб-М., Изд-во «книга по требованию», 2017. — С. 184-226.
3. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование / Под ред. Проф. В.Ф.Семиглазова, В.В. Семиглазова. М. — СИМК, 2017. — 272 с.
4. Fleming M, Holbrook A, Newell M. Update on Image-Guided Percutaneous Ablation of Breast Cancer // Am J Roentgenol. — 2017. — Vol. 208(2). — P. 267-274.
5. He X.Z., Wang Q.F., Han S. et al. Cryo-ablation improves anti-tumor immunity through recovering tumor educated dendritic cells in tumor-draining lymph nodes // Drug Des. Devel. Ther. — 2015. — Vol. 9. — P. 1449-1458.
6. Korpan N.N. Cryosurgery for breast cancer. Basics of cryosurgery // WienNewYork. — 2001. — P. 209-213.
7. Lanza E., Palussiere J., Buy X. et al. Percutaneous image-guided cryoablation of breast cancer: a systematic review // J Vasc Interv Radiol. — 2015. — Vol. 26 (11). — P. 1652-1657.
8. Littrup P. et al. Methods of treating breast cancer. № UA 77285 C2, A61B8/08, A61B17/00, A61B18/02, 15.11.2006; № UA 12183 U, A61B17/00, A61K35/55, 15.01.2006.
9. Mauri G., Sconfienza L.M., Pescatori L.C. et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis // Eur Radiol. — 2017. — Vol. 27(8). — P. 3199-3210.
10. Pusceddu C., Paliogiannis P., Nigri G., Fancellu A. Cryoablation in the management of breast cancer: evidence to date // Breast Cancer (Dove Med Press). — 2019. — Vol. 11. — P. 283-292.
11. Takada M., Toi M. Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes // Int J Clin Oncol. — 2019. — Vol. 24(6). — P. 608-613.
12. Ward R.C., Lourenco A.P., Mainiero M.B. Ultrasound-guided breast cancer cryoablation // Am J Roentgenol. — 2019. — Vol. 213(3). — P. 716-722.

Поступила в редакцию 13.05.2020 г.

*A.M. Belyaev^{1,2}, G.G. Prokhorov¹, P.V. Kryvorotko^{1,2},
E.A. Busko¹, V.D. Zakharova¹, S.V. Petrik¹,
O.N. Frolov¹*

The technology of punctional cryoablation of malignant breast tumors

¹N.N. Petrov National Medical Research Oncology
Center Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg,
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Ministry of Health of Russia,
Saint Petersburg

The cryoablation of malignant breast tumors technology with the use of modern miniinvasive equipment based on liquid nitrogen is represented. Navigation method, monitoring and postoperative observation of patients are presented in detail. In clinical cases, where surgical operation alternatives can be considered, indications to cryoablation are: elderly patients and slow growth of tumor; enough distance from the skin; precise ultrasound visualization of tumor borders; limited lesion size, which allow icy front to fully cover the tumor; specialized oncological center conditions; navigational and miniinvasive cryogenic equipment availability; additional special training for oncologists; careful psychological training for patients and their relatives; informed consent formalization by patient and her refusal of standard treatment. Procedure starts with trepan-biopsy to get the material for immunohistochemical investigations. The first probe is installed paratumorally in the deepest point and its cryofixation in tissues is performed without large glaciation zone formed. After that other probes and injectional microthermocouples are installed in tumor's outline, then cooling is started. Capture of healthy tissues must be 1 cm with exposition retention during 10 minutes and passive warming during 10-15 minutes. Second cooling is obligatorily in the same probes' position and in the same time-intervals. All the common rules of diagnostics and complex treatment are preserved. The clinical case of successful cryoablation is presented.

Key words: breast cancer, cryosurgery, cryotherapy, minimally invasive methods, cryoablation