

## Результати застосування хімічної деструкції в комплексному лікуванні вогнищевої патології печінки

О. І. Дронов<sup>1,2</sup>, І. О. Ковальська<sup>1,2</sup>, Є. С. Козачук<sup>1</sup>, П. П. Бакунець<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,  
<sup>2</sup>Київський міський центр хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В. С. Земскова

## Results of application of chemical destruction in complex treatment of focal hepatic pathology

O. I. Dronov<sup>1,2</sup>, I. O. Kovalska<sup>1,2</sup>, E. S. Kozachuk<sup>1</sup>, P. P. Bakunets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv,  
<sup>2</sup>Kyiv's Municipal Centre of Surgery of the Liver, Biliary Ducts and Pancreatic Gland named after V. S. Zemskov

### Реферат

**Мета.** Оцінити безпосередні результати застосування хімічної деструкції 10% розчином кальцію хлориду в комплексному лікуванні пацієнтів з вогнищевою патологією печінки.

**Матеріали і методи.** За 2012 – 2019 рр. шляхом хімічної деструкції впливали на 104 пухлинні вогнища (від 1 до 4) у хворих з гепатоцелюлярною карциномою (23,7%), метастазами колоректального (55,3%) та неколоректального (21,1%) раку. Діаметр вогнищ у середньому становив  $(2,60 \pm 1,24)$  см (від 1,0 до 4,0 см). Хімічну абляцію виконували шляхом ін'єкції 10% розчину кальцію хлориду. Оцінювали побічні ефекти та відповідь пухлинних вогнищ.

**Результати.** Частота специфічних післяопераційних ускладнень (абсцедування зони деструкції, розвиток гематом та біліом) становила 10,5%. Спостерігали повну відповідь щодо вогнищ діаметром 1,0 – 1,5 см, прогресування захворювання щодо вогнищ діаметром 3,8 – 4,2 см. Локальний рецидив виник у 15,8% пацієнтів. Ступінь відповіді достовірно залежав від щільності пухлинних вогнищ ( $r=0,529$ ,  $p < 0,001$ ). Зокрема, повну відповідь спостерігали щодо 76,9% гіподенсних та 23,1% ізоденсних вогнищ, часткову – щодо 37,8% гіподенсних, 29,7% ізоденсних та 32,4% змішаної структури вогнищ. Стабілізацію захворювання діагностували щодо 15,0% ізо – та гіподенсних, 40,0% гіперденсних та 45,0% змішаної структури вогнищ, прогресування – щодо 85,7% гіперденсних та 14,3% змішаної щільності вогнищ.

**Висновки.** Інтрамуральна ін'єкція 10% розчину кальцію хлориду в лікуванні вогнищевої патології печінки не супроводжується важкими специфічними ускладненнями та смертністю, пацієнти задовільно переносять процедуру, яка може бути використана як локальний пухлинний контроль пухлинних вогнищ діаметром до 3,0 см.

**Ключові слова:** хімічна абляція; вогнищева патологія печінки; 10% розчин кальцію хлориду.

### Abstract

**Objective.** To estimate the immediate results of application of chemical destruction with 10% solution of calcium chloride in complex of treatment in the patients, suffering focal hepatic pathology.

**Materials and methods.** In 2012 – 2019 yrs, using chemical destruction, the impact was delivered towards 104 tumoral foci (range from 1 to 4) in the patients, suffering hepatocellular carcinoma (23.7%), colorectal cancer metastases (55.3%) and in non-colorectal cancer (21.1%). The foci diameter have constituted at average  $(2.60 \pm 1.24)$  cm (in 1.0 – 4.0 cm range). Chemical ablation was performed, using injections of 10% solution of calcium chloride. Side – effects and answer of tumoral foci were estimated.

**Results.** The specific postoperative complications rate (formation of abscesses in zone of destruction, development of hematomas and biliomas) have constituted 10.5%. There were observed a complete answer in the foci 1.0 – 1.5 cm in diameter, while the disease progress – concerning the foci 3.8 – 4.2 cm in diameter. Local recurrence have occurred in 15.8% patients. The answer degree trustworthily depended upon the tumoral foci density ( $r=0.529$ ,  $p < 0.001$ ). Including, complete answering was observed in 76.9% hypodense, 23.1% isodense foci, and partial – concerning 37.8% hypodense, 29.7% isodense and 32.4% of the foci of mixed structure. Stabilization of the disease was diagnosed, concerning 15.0% iso – and hypodense, 40.0% hyperdense and 45.0% with the foci of mixed structure, while a progress – concerning 85.7% hyperdense and 14.3% of the foci of mixed density.

**Conclusion.** Intratumoral injection of 10% solution of calcium chloride in the treatment of focal hepatic pathology is not accompanied by severe specific complications and mortality, the patients are survive the procedure satisfactory, which may be applied as a local tumoral control of tumoral foci up to 3.0 cm in diameter.

**Keywords:** chemical ablation; hepatic focal pathology; 10% solution of calcium chloride.

Лише 10 – 20% пацієнтів з вогнищевою патологією печінки (ВПП) можливо виконати резекцію або трансплантацію печінки [1], у зв'язку з чим тривають спроби щодо розроблення та вдосконалення альтернативних способів лікування пацієнтів з нерезектабельною ВПП. Зокрема, в останні десятиліття дослідники активно вивчають та впроваджують в клінічну практику методи локорегіонарного впливу, серед яких найбільш перспективною є локальна

деструкція (ЛД) пухлин печінки: черезшкірна хімічна абляція 95% розчином етанолу та 4% розчином оцтової кислоти, криодеструкція, радіочастотна абляція, лазер –індукована термотерапія, високоінтенсивний сфокусований ультразвук (high –intensity focused ultrasound – HIFU), мікрохвильова абляція або коагуляція та незворотна електропорация. Сучасні методи ЛД мають широкий спектр показань до застосування, а численними клінічними дослі-

дженнями встановлено їх ефективність в комплексному лікуванні пацієнтів з нерезектабельною ВПП. Застосовуючи методи ЛД, забезпечують локальний контроль пухлинного росту, досягають зменшення стадії онкопроцесу («down staging»), конверсії в резектабельний стан, у результаті чого покращується п'ятирічна виживаність таких пацієнтів. Серед великої кількості зазначених методів хімічної абляції відводять особливе місце [2].

Черезшкірна хімічна абляція пухлин (ЧХАП) – метод ЛД, що передбачає інтратуморальне введення 95% розчину етилового спирту або 4% розчину оцтової кислоти під ультразвуковим (УЗ) контролем або під контролем комп'ютерної томографії (КТ). В основі деструктивної дії методу лежить розвиток хімічного коагуляційного некрозу пухлинного вогнища, що виникає під дією пошкоджуючого хімічного агента [2, 3]. ЧХАП є ефективним методом лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), коли діаметр вогнищ не перевищує 2,0 см, та включена до міжнародних стандартів лікування зазначених хворих [4]. Враховуючи нечисленні дослідження з вивчення ролі ЧХАП у лікуванні метастатичного ураження печінки, даний метод не входить до стандартів лікування таких пацієнтів, однак дослідження тривають. Протипоказаннями до виконання ЧХАП є тяжка форма печінкової недостатності, виражена тромбоцитопенія, тромбоз ворітної вени [3 – 5].

Перевагами ЧХАП є простота виконання, можливість застосування в амбулаторних умовах та відносна дешевизна. Однак для досягнення бажаного ефекту необхідно багаторазове виконання процедури [6]. Недоліками ЧХАП є неможливість досягнути тотальної деструкції пухлинного вогнища діаметром більше 2,0 см, що призводить до виникнення локальних рецидивів у 49% спостережень, та тривалий період розвитку некрозу [3, 5].

Ураховуючи недоліки ЧХАП, зокрема, виражений больовий синдром під час введення 95% розчину етилового спирту, що може призводити до больового шоку, ми розробили спосіб хімічної абляції для лікування ВПП шляхом інтратуморального введення 10% розчину кальцію хлориду. Вибір 10% розчину кальцію хлориду ґрунтувався на давно відомій його вираженій подразнюючій дії та здатності викликати некроз під час контакту з м'якими тканинами (у разі підшкірного та внутрішньом'язового введення), причому некротичні зміни можуть прогресувати впродовж 5 – 7 діб після ін'єкції. В основі деструктивної дії даного розчину лежить не лише неспецифічне пошкодження клітин внаслідок їх дегідратації, а й деструкція мітохондрій клітин іонами кальцію, який відіграє роль мітохондріального токсину [7]. Наші попередні експериментальні дослідження *in vivo* показали, що внутрішньопечінкове введення 10% розчину кальцію хлориду не призводило до розвитку системних та локальних побічних ефектів і смертності. Крім того, інтратуморальне введення даного препарату викликало достовірне зменшення об'єму пухлин та виражені некротичні зміни пухлинної тканини. Однак питання клінічної ефективності роз-

робленого нами способу залишається відкритим.

Мета дослідження: оцінити безпосередні результати застосування хімічної деструкції 10% розчином кальцію хлориду в комплексному лікуванні пацієнтів з ВПП.

### Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати застосування хімічної деструкції у 38 пацієнтів, яким проведено комплексне лікування з приводу ВПП на базі Київського міського центру хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В. С. Земскова з 2012 по 2019 р. За допомогою хімічної деструкції впливали на 104 пухлинні вогнища (від 1 до 4) у хворих з ГЦК (23,7%), метастазами колоректального (55,3%) та неколоректального (21,1%) раку. Діаметр вогнищ у середньому становив  $(2,60 \pm 1,24)$  см (від 1,0 до 4,0 см).

Обстежували та лікували пацієнтів з ВПП відповідно до прийнятих в Україні стандартів, рекомендацій ESMO (European Society for Medical Oncology) і EASL – EORTC (European Association For The Study Of The Liver – European Organisation For Research And Treatment Of Cancer). З метою визначення щільності пухлинних вогнищ усім пацієнтам виконували КТ з коефіцієнтом абсорбції за шкалою Хаунсфілда (HU).

У залежності від денситометричних характеристик виділяли гіподенсні вогнища щільністю до +50 HU (15,4%), ізоденсні вогнища щільністю до +50 – +70 HU (26,9%), вогнища щільністю понад +70 HU (23,1%), вогнища змішаної структури (34,6%).

Основна мета застосування хімічної деструкції – забезпечення локального контролю пухлинного росту на етапі підготовки пацієнтів до основного оперативного втручання.

Показання до хімічної деструкції пухлинних вогнищ: обтяжений соматичний статус пацієнта, що обмежує можливість оперативного видалення пухлини; у хворих із ГЦК під час спеціалізованого лікування вірусного гепатиту у складі програми «бріджинг – терапії»; метастатичні вузли в контралатеральній частці у разі виконання циторедуктивної резекції печінки; поява нових вогнищ після резекції печінки; наявність у пухлинах зон активного зростання на фоні проведення системної цитостатичної терапії; ранні стадії ГЦК на фоні цирозу; активна фаза вірусного гепатиту у хворих з ГЦК.

Протипоказання до хімічної абляції під УЗ контролем: виражена коагулопатія (протромбіновий індекс нижче 60%, рівень фібриногену нижче 2,5 г/л); тромбоцитопенія менше  $100 \times 10^9$ /л; тяжкий соматичний статус хворого (наявність асцитів, жовтяниці, явищ холангіту, тяжкої супутньої соматичної патології у стадії декомпенсації); відсутність безпечного доступу пункційною голкою до пухлинного вогнища; наявність віддалених метастазів; наявність інвазії пухлин у судини та/або жовчні протоки; IV клінічна група пацієнтів.

Відповідно до інструкції протипоказаннями до застосування 10% розчину кальцію хлориду є: підвищена чутли-

вість до компонентів препарату, гіперкальціємія, виражена гіперкальціурія, тяжка ниркова недостатність, саркоїдоз в анамнезі, гіперкоагуляція, схильність до тромбоутворення, тромбофлебіт, тромбоемболічні ускладнення, виражений атеросклероз з явищами артеріальної оклюзії, порушення серцевої провідності, брадикардія, хронічна серцева недостатність у стадії декомпенсації, інфаркт, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, артеріальна гіпотензія, прийом серцевих глікозидів.

Відповідно до розробленого нами способу лікування ВПП хімічну деструкцію виконували шляхом інтратуморальних ін'єкцій 10% розчину кальцію хлориду під УЗ контролем (Пат. України на корисну модель № 78643, 25.03.2013 р.).

Методики хімічної деструкції: черезшкірне інтратуморальне введення 10% розчину кальцію хлориду під УЗ контролем (n=21); інтраопераційне інтратуморальне введення 10% розчину кальцію хлориду під УЗ контролем (n=17).

Препарат вводили впродовж 10 хв, повільно інфільтруючи пухлинне вогнище. Для пункції печінки використовували металеві голки G 19 – 16. Голку проводили способом «free hand». Траєкторію введення голки вибирали таким чином, щоб товщина нормальної паренхіми печінки від місця проколу капсули до пухлини була не менше 3 см. Заповнення пухлини 10% розчином кальцію хлориду починали від більш віддаленого полюса пухлини, а в міру вилучення голки вводили розчин, що залишився. Розподіл препарату під час маніпуляції оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження.

Якщо під час виконання процедури у пацієнта виникло виражене відчуття жару, що розповсюджувалося по всьому тілу, введення препарату призупиняли на кілька хвилин і змінювали положення голки у вогнищі.

Дозу препарату визначали за формулою розрахунку дози 95% етилового спирту під час алкоголізації пухлин:

$$V = 4/3\pi (r + 0,5)^3, \text{ де}$$

V – доза препарату, що вводиться (мл); r – радіус вогнища в найбільшому вимірі (см); 0,5 – коефіцієнт для більшої радикальності ефекту.

Максимальна добова доза 10% розчину кальцію хлориду для парентерального введення згідно з інструкцією – 15 мл. Тому пацієнтам, у яких доза препарату перевищувала 15 мл, відповідно до розрахунку за вказаною формулою виконували декілька введень кожні 24 год.

Референтна норма концентрації іонізованого кальцію – 1,0–1,4 ммоль/л.

Ступені тяжкості гіперкальціємії: легка (1,4–2,0 ммоль/л); помірною (2,0–2,5 ммоль/л); тяжка або гіперкальціємічний криз (2,5–3,0 ммоль/л).

У залежності від денситометричних характеристик пухлинних вогнищ корегували дозу препарату [8]: гіподенсні кістозні вогнища – 50 – 80% від розрахованої дози; ізоденсні або змішаної щільності м'якотканинні вогнища з ділянками некротизації – 25 – 40% від розрахованої дози.

Така корекція дози була пов'язана з опором тканини під час введення препарату.

Інтратуморальні ін'єкції препарату в гіперденсні фіброзні з кальцинатами вогнища щільністю понад +200 HU не виконували через технічні труднощі, а саме: неможливість проколоти тканину пухлини та високий ризик травматизації навколишньої паренхіми печінки у разі надмірного тиску.

З метою досягнення ефекту курс ін'єкцій повторювали 4 рази через кожні 3 тижні.

Перед кожною маніпуляцією пацієнтам проводили премедикацію з використанням наркотичних анагетиків.

Кінцевими точками дослідження були: визначення частоти, структури та тяжкості небажаних побічних реакцій внутрішньопечінкового введення препарату; оцінка ступеня відповіді пухлинних вогнищ на хімічну деструкцію.

Контроль клініко-лабораторних показників здійснювали на 1, 3 та 5 –ту добу після операції. Середній період спостереження становив 27,6 міс.

Дослідження проводили відповідно до біоетичних принципів.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 22.0 для Windows. Статистично значущою різницею вважали  $p < 0,05$ .

## Результати

Після виконання черезшкірних ін'єкцій 10% розчину кальцію хлориду під місцевою анестезією інтенсивність больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою болю в середньому відповідала 1 – 2 балам (1 – 3 бали – слабкий біль) у 87,4% пацієнтів і 4 – 5 балам (4 – 6 балів – помірний біль) у 12,6% пацієнтів.

Больові відчуття під час введення препарату пацієнти характеризували як розпираючий біль. На відчуття «жару», що розповсюджувався по всьому тілу, скаржилися 11 пацієнтів. У подальшому на 1 –шу добу після маніпуляції лише 4 пацієнти відчували слабкий біль у ділянці втручання, що відповідав 1 – 2 балам, і 2 пацієнти попросили знеболювання ненаркотичними анагетиками.

Під час маніпуляції та в післяопераційному періоді у жодного пацієнта не спостерігали зниження артеріального тиску та порушення серцевого ритму.

У 6 пацієнтів на 1 –шу добу після маніпуляції температура тіла підвищилась до 37,3 °C і самостійно нормалізувалась.

Показники гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів крові не відрізнялись від референтних у контрольні терміни ( $p > 0,05$ ). Також не відбувалось статистично значущого підвищення рівнів загального білірубину, печінкових ферментів порівняно з референтними показниками ( $p > 0,05$ ).

Середній рівень іонізованого кальцію сироватки крові після одноразової ін'єкції 15 мл препарату становив (1,57 ± 0,032) ммоль/л, що відповідало легкій гіперкальціємії, яка не потребує медикаментозної корекції. Якщо розрахована доза препарату перевищувала 15,0 мл/добу, виконували повторні ін'єкції через кожні 24 год (n=26) і тоді спостерігали тенденцію до підвищення рівнів іонізованого кальцію порівняно з початковими з нормалізацією че-



рез 24 год після останньої ін'єкції. У жодного пацієнта не спостерігали розвитку помірної та тяжкої гіперкальціємії.

Частота специфічних післяопераційних ускладнень у вигляді абсцедування в зонах деструкції, розвитку гематом та біліом становила 10,5%. Відповідно до класифікації Clavien –Dindo тяжкість специфічних післяопераційних ускладнень відповідала I класу у 50,0% пацієнтів, II – у 25,0%, IIIa – у 25,0%. У жодного хворого ускладнень IIIb та IV класів, пов'язаних з використанням хімічної деструкції ВПП 10% розчином кальцію хлориду, не спостерігали.

З метою корекції ускладнень II класу переважно застосовували консервативне лікування, яке включало гепатотропну, протизапальну, гемостатичну терапію, трансфузію препаратів та компонентів крові. Для ліквідації ускладнень IIIa класу застосовували мініінвазивні пункційні технології (пункція абсцесу) із встановленням, за наявності показань, дренажів під УЗ контролем.

Післяопераційної та інтраопераційної летальності, пов'язаної з інтратуморальним введенням 10% розчину кальцію хлориду, не зафіксували.

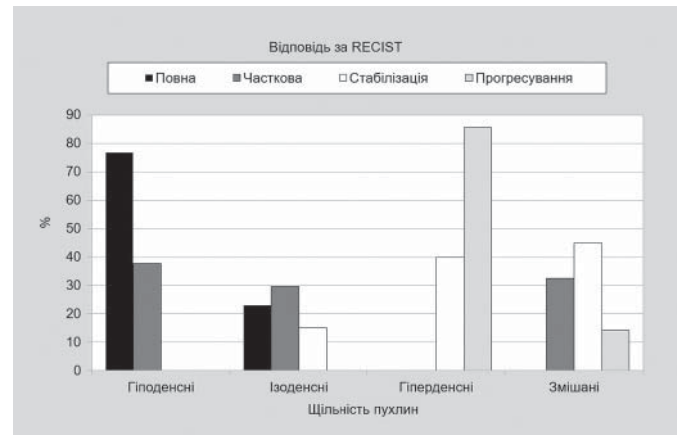
Таким чином, після застосування хімічної деструкції пухлинних вогнищ 10% розчином кальцію хлориду не виникали тяжкі специфічні післяопераційні ускладнення, що спричиняють смерть хворих.

За допомогою хімічної деструкції впливали на 104 вогнища (мінімум – 1, максимум – 4), у середньому  $(2,7 \pm 1,3)$  вогнища. Середній діаметр вогнищ становив  $(2,53 \pm 1,25)$  см (мінімальний – 1,0 см, максимальний – 4,2 см).

Відповідно до критеріїв RECIST повну відповідь зафіксували щодо 11,5%, часткову – щодо 36,5%, стабілізацію та прогресування захворювання – щодо 38,5 і 13,5% вогнищ відповідно.

Статистичним аналізом встановлено, що ступінь відповіді пухлинних вогнищ на хімічну абляцію 10% розчином кальцію хлориду достовірно залежав від їх діаметра ( $r=0,702$ ,  $p < 0,001$ ). Так, за наявності вогнищ діаметром до 3,0 см відповідь була повною щодо 16,7% вогнищ, частковою – щодо 52,8% вогнищ, стабілізацію відмітили щодо 30,6% вогнищ, прогресування захворювання не спостерігали. Щодо вогнищ діаметром 3,1 – 5,0 см повної та часткової відповіді не зафіксовано, однак спостерігали стабілізацію (56,3% вогнищ) та прогресування (43,8%) захворювання. Причому повна відповідь переважала щодо вогнищ діаметром 1,0 – 1,5 см, у середньому –  $(1,21 \pm 0,24)$  см, а прогресування захворювання – щодо вогнищ діаметром 3,8 – 4,2 см, у середньому –  $(4,03 \pm 0,15)$  см.

Встановлено також, що ступінь відповіді достовірно залежав від щільності пухлинних вогнищ ( $r = 0,529$ ,  $p < 0,001$ ). Зокрема, повну відповідь спостерігали щодо 76,9% гіподенсних та 23,1% ізоденсних вогнищ, часткову – щодо 37,8% гіподенсних, 29,7% ізоденсних та 32,4% змішаної структури вогнищ. Стабілізацію відмітили щодо 15,0% ізоденсних, 40,0% гіперденсних та 45,0% змішаної структури вогнищ. Прогресування захворювання спостерігали щодо 85,7% вогнищ із гіперденсною та 14,3% вогнищ зі змішаною щільністю (див. *рисунок*).



*Розподіл пухлинних вогнищ у залежності від їх відповіді та щільності.*

Частота виникнення локального рецидиву становила 15,8% та достовірно залежала від діаметра ( $r = -0,703$ ,  $p < 0,001$ ) та щільності ( $r = -0,302$ ,  $p = 0,002$ ) вогнищ.

Виникнення локального рецидиву спостерігали у хворих з гіперденсними та змішаною структури вогнищами діаметром від 3,0 до 4,2 см.

Таким чином, хімічна абляція пухлин печінки шляхом інтратуморальної ін'єкції 10% розчину кальцію хлориду може бути ефективною з метою локального пухлинного контролю гіпо – та ізоденсних вогнищ діаметром до 4,0 см.

Перевагами методики можна вважати малу травматичність, простоту виконання, дешевизну, а також те, що пацієнти добре переносять процедуру, недовіками – важкість контролю за розподілом препарату у вогнищі та необхідність багаторазових ін'єкцій для досягнення бажаного результату.

## Обговорення

Частота ускладнень після ЧХАП становить 1,3 – 13,4%, смертність – 0,09%. Після багаторазових інтратуморальних ін'єкцій виникали внутрішньочеревна кровотеча, гемобілія, абсцеси печінки, больовий шок [3, 4, 9].

У нашому дослідженні частота специфічних післяопераційних ускладнень (абсцедування у зонах деструкції, розвиток гематом та біліом) становила 10,5%. Інтратуморальне введення 10% розчину кальцію хлориду не супроводжувалось летальністю. Вираженість больового синдрому відповідала легкому та помірному ступеням.

Окремі автори спостерігали повну деструкцію 70 – 75% пухлинних вогнищ діаметром від 2,0 до 5,0 см і лише 60% пухлинних вогнищ діаметром понад 5,0 см [3, 9].

У нашому дослідженні повну відповідь відмітили щодо 16,7%, часткову – щодо 52,8% вогнищ діаметром до 3,0 см. Щодо вогнищ діаметром 3,1 – 5,0 см повної та часткової відповіді не зафіксовано, однак спостерігали стабілізацію захворювання щодо 56,3%, прогресування – щодо 43,8% вогнищ. Причому повна відповідь переважала щодо вогнищ діаметром 1,0 – 1,5 см, а прогресування захворюван-

ня – щодо вогнищ діаметром 3,8 – 4,2 см. Ступінь відповіді достовірно залежав від щільності пухлинних вогнищ ( $r = 0,529$ ,  $p < 0,001$ ). Зокрема, повну (76,9, 37,8 та 33,5%) та часткову (23,1, 29,7 та 32,4%) відповіді спостерігали щодо гіпо-, ізоденсних та змішаної структури вогнищ відповідно. Стабілізацію захворювання діагностували щодо 15,0% ізо- та гіподенсних вогнищ, 40,0% гіперденсних та 45,0% змішаної структури вогнищ, прогресування – щодо 85,7% з гіперденсних та 14,3% змішаної щільності вогнищ. За даними різних авторів частота виникнення локального рецидиву після ЧХАП становить від 18,2 до 49%. Ми спостерігали локальний рецидив у 15,8% пацієнтів.

### **Висновки**

Застосування інтратуморальних ін'єкцій 10% розчину кальцію хлориду в лікуванні пацієнтів з ВПП не супроводжується важкими специфічними ускладненнями та летальністю, пацієнти задовільно переносять процедуру, яка може бути використана як локальний пухлинний контроль пухлинних вогнищ діаметром до 3,0 см.

### **Підтвердження**

**Фінансування.** Фінансування наукової роботи та процесу публікації – коштом авторів.

**Конфлікт інтересів.** Жоден з авторів не отримувал дослідних грантів, гонорарів доповідача від будь-яких компаній і не є членом комісії.

**Інформація про внесок кожного учасника.** Дронов О. І. – концепція, дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Ковальська І. О. – аналіз отриманих даних, написання тексту; Козачук Є. С. – збір та опрацювання матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Бакунець П. П. – збір матеріалів.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

### **References**

1. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The Place of Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol.* 2010;52(6):930–6. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.032.
2. Singla S, Hochwald SN., Kuvshinoff B. Evolving Ablative Therapies for Hepatic Malignancy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:16 doi:10.1155/2014/230174.
3. Sviridova TI, Bruslik SV, Vetshev PS Neinvazivnaja ultrazvukovaja abljacija opuholej pecheni. *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii.* 2014;19(1):110–9 [In Russian].
4. Gorbunovoj VA, editor. Konservativnoe lechenie pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2013. 288 p. [In Russian].
5. Pompili M, De Mattheis N, Saviano A, De Sio I, Francica G, Brunello F. Single hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm: are ethanol injection and radiofrequency ablation equally effective? *Anticancer Res.* 2015;35(1):325–32 PMID: 25550567.
6. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous Ethanol Injection for Liver Metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD008717. doi: 10.1002/14651858.CD008717.pub2.
7. Tashiev RK. Pervichnij i metastaticheskij rak pecheni. Kyiv: Izdatelstvo «Zaslavskij A. Ju.»; 2008. 245 p. [In Russian].
8. Olejnik VA, Matjashhuk SI, Najda JuN, Shelkovej EA, Markov VV, Motornyj EO. Skleroterapija jetanolom dobrokachestvennyh novobrazovaniy shhitovidnoj zhelezy. *Endokrinologija.* 2012;17(4):44–55. [In Russian].
9. Yu H, Burke ChT. Comparison of Percutaneous Ablation Technologies in the Treatment of Malignant Liver Tumors. *Semin Intervent Radiol.* 2014;31:129–37. doi: 10.1055/s-0034-1373788.

Надійшла 26.02.19