

**МУРАШКО Константин Леонидович**

**РОЛЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ПРОГНОЗЕ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ  
МЕТАСТАЗОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Громов Дмитрий Геннадьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Кондрашин Сергей Алексеевич**

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии, заведующий межклиническим рентгенодиагностическим отделением ангиографии УКБ № 1

доктор медицинских наук

**Ерыгин Дмитрий Валерьевич**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», онкологическое отделение № 2, заведующий

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте организации [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



**Сиротин Иван Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Колоректальный рак – широко распространенное заболевание. В странах постсоветского пространства он занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и второе место в структуре онкологической смертности (Патютко Ю. И., 2011; Furrugh J., 2021).

Самым частым и крайне неблагоприятным проявлением колоректального рака является метастатическое поражение печени. Оно встречается в 20 раз чаще, чем первичные новообразования той же локализации. На момент диагностирования колоректального рака в 20% случаев уже имеются метастазы в печени (синхронная форма) и ещё в 50% случаев они развиваются в дальнейшем (метахронная форма). Даже после радикальной операции по поводу колоректального рака метастазы в печени находят примерно у 55% больных. Без лечения продолжительность жизни больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени составляет 2–6 месяцев (Truty M. J., 2010; Hideo T., 2020; Патютко Ю. И., 2011; Furrugh J., 2021). В связи с широкой распространённостью и крайне неблагоприятным прогнозом всё большую популярность приобретает концепция выделения метастатического поражения печени в отдельное заболевание.

Единственным радикальным методом лечения метастатического поражения печени долгое время оставалась хирургическая резекция, позволяющая превысить порог пятилетней выживаемости у 27–40% больных, а в сочетании с химиотерапией – более чем у 50% (Fenton H. M., 2019; Чиссов В. И., 2013). Однако низкий процент резектабельности (15–20%) и высокая частота рецидивов опухоли (60 % и более) во многом нивелируют положительные результаты хирургического лечения (Мурашко К. Л., 2020). Кроме того, возможности хирургии существенно ограничивают: плохая сократительная способность паренхимы и особенности строения сосудов печени (развитый сосудистый скелет, зияние просвета сосудов при их пересечении, отсутствие клапанов в венах) (Eddie K. A., 2006). С 1990-х годов началось внедрение методов локального воздействия на опухоль, возможности которых в меньшей степени зависят от строения печени. Самым востребованным из них является радиочастотная абляция, гораздо реже применяются: криодеструкция, микроволновая деструкция, разрушение опухолевых клеток этанолом (Mala T., 2004; Curley S. A., 2002).

Перед относительно «молодым» методом радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени стоит ряд нерешённых вопросов: не выработаны четкие показания и противопоказания к вмешательству; нет прогно-

стических шкал эффективности при планировании манипуляции; остаётся сомнительной эффективность аблации периваскулярных очагов.

Всесторонний анализ результатов именно лучевых методов диагностики метастатического поражения печени до и в разные сроки после радиочастотной аблации поможет решить эти вопросы.

**Цель исследования** – оптимизировать результаты лучевой диагностики и прогноза эффективности радиочастотной аблации метастазов колоректального рака в печени.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить результаты применения лучевых методов диагностики метастазов колоректального рака в печени до радиочастотной аблации.

2. По результатам применения методов лучевой диагностики оценить эффективность и безопасность радиочастотной аблации метастазов колоректального рака в печени.

3. Путём сравнительного анализа результатов лучевой диагностики до и после РЧА определить вероятность полного опухолевого некроза в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени.

4. На основе результатов решения предыдущих задач разработать и валидировать бальную шкалу прогноза полного опухолевого некроза.

5. Используя бальную шкалу прогноза полного опухолевого некроза, предложить и апробировать способ, позволяющий повысить эффективность РЧА.

#### **Научная новизна исследования. Впервые:**

– изучена эффективность радиочастотной аблации (вероятность полного опухолевого некроза) в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени;

– разработана и валидизирована шкала прогноза полного опухолевого некроза после радиочастотной аблации метастазов колоректального рака в печени;

– проведен сравнительный анализ результатов радиочастотной аблации метастазов колоректального рака в печени между группами больных: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой.

В итоге разработан способ, позволяющий повысить эффективность РЧА периваскулярных метастатических очагов.

#### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы**

Разработанная шкала прогноза полного опухолевого некроза позволит в каждом конкретном случае, зная результаты лучевых методов диагностики метастатического поражения печени, оценить потенциальную пользу радиоча-

стотной абляции, выбрать оптимальную стратегию лечения и сроки контрольного обследования пациентов.

Применение новой методики коагуляции прилежащей к метастазу вены повысит эффективность радиочастотной абляции периваскулярных очагов колоректального рака в печени.

### **Методология и методы исследования**

В исследование вошли данные из историй болезни пациентов, которым в период с 2014 по 2020 гг. в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере проводилась радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени. Все связанные с этим диагностические и лечебные мероприятия были выполнены в соответствии с принятыми в Республике Беларусь стандартами лечения основного заболевания. Из лучевых методов диагностики применялись УЗИ и КТ с болюсным контрастным усилением. По результатам УЗИ оценивались параметры опухолевой зоны до радиочастотной абляции и при контрольном обследовании проводилось планирование диагностических и лечебных инвазивных вмешательств, включая трепан-биопсию и РЧА. КТ с болюсным контрастированием применялась с целью диагностики метастазов и контроля результатов лечения.

С помощью тех же методов лучевой диагностики была изучена вероятность полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени в зависимости от разных факторов, потенциально влияющих на эффективность РЧА. В качестве таких факторов были выбраны: размер метастаза; тип его кровоснабжения, возможность реализации принципа перекрытия электродом опухоли и её расположение относительно полых органов. Данный выбор был обусловлен результатами собственных наблюдений и анализа данных информационных источников.

В целях разработки шкалы прогноза полного опухолевого некроза каждому из выбранных факторов было присвоено от 0 до 3 баллов. Максимальную балльную оценку получили самые благоприятные в отношении результата РЧА характеристики, а минимальную – самые негативные из них. Распределение баллов между всеми факторами было оформлено в соответствующую шкалу прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции – ШППОН. Для проверки качества полученной модели использовали ROC-анализ результатов её валидации.

Для решения последней задачи (разработки нового способа повышения эффективности РЧА) было проведено сравнение результатов лучевой диагностики и лечения между двумя группами больных с периваскулярными очагами в печени: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение комплекса лучевых методов диагностики, включая ультразвуковое исследование, компьютерную томографию с болюсным контрастным усилением, режим мультимодального совмещения позволяет диагностировать очаговые образования в печени и определить показания к радиочастотной абляции в подавляющем большинстве случаев.

2. При строгом отборе пациентов с метастазами колоректального рака в печени радиочастотная абляция эффективна в большинстве случаев. По данным контрольной компьютерной томографии через 1 месяц после вмешательства полный некроз метастазов в печени диагностировали у 80,4% больных. Через год общая выживаемость пациентов составила 90,2%, безрецидивная выживаемость – 47,1%, что наряду с низкой частотой ассоциированных с РЧА осложнений позволяет рекомендовать её в качестве альтернативы хирургическому лечению.

3. Отбор больных с метастазами колоректального рака в печени для радиочастотной абляции может проводиться с использованием бальной шкалы прогноза полного опухолевого некроза, разработанной путём сравнения результатов лучевой диагностики целевой области до и после РЧА. Качество прогностической модели подтвердилось результатами ROC-анализа данных её валидации.

4. При наличии неблагоприятных в прогностическом плане периваскулярных очагов колоректального рака в печени повысить эффективность РЧА позволяет разработанный в ходе исследования способ предварительной коагуляции прилегающей к метастазу вены (диаметром более 3 мм).

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами диагностики и лечения, которые соответствуют цели и задачам исследования. Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, приведённых в тексте, соответствующих таблицах и рисунках, подкреплены результатами современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях:

– заседания областного общества специалистов ультразвуковой диагностики (Гомель, 2014–2019 гг.);

– республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 28 апр. 2017 г.);

– республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии» (Гродно, 24–25 сентября 2020 г.);

– республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.);

– Development of Education, Science and Business: Results 2020: «International Scientific and Practical Internet Conference» (Ukraine, Dnipro, December 3–4, 2020);

– международная научно-практическая конференция «Современные вызовы и перспективы развития науки» (г. Петрозаводск, 16 декабря 2020 г.);

– VII International Scientific and Practical Conference London «The world of science and innovation» (United Kingdom, 10–12 February 2021).

– Scientific and Practical Conference «World science: problems, prospects and innovations, Proceedings of VIII International» (Toronto, Canada, 21–23 April 2021).

– XIII республиканская научно-практическая конференция с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 6–7 мая 2021 г.);

– Proceedings of II International Scientific and Practical Conference «Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects» (Berlin, Germany, 1–3 August 2021);

– International Scientific and Practical Conference innovations and prospects of world science proceedings of international scientific and practical conference (Vancouver, Canada, 8–10 September 2021).

**Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение.** Результаты исследования внедрены в клиническую практику «Гомельского областного клинического онкологического диспансера» и УО «Гомельский государственный медицинский университет».

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** По своей структуре и содержанию диссертация полностью соответствует научной специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 16 работ: 5 статей в научных журналах (из них 2 – в профильных научных жур-

налах из списка ВАК Российской Федерации) и 11 тезисов в материалах конференций.

**Личный вклад соискателя.** Автор активно участвовал в выполнении всех этапов исследования, включая: разработку дизайна, сбор и анализ соответствующего материала, то есть данных из историй болезни пациентов с РЧА метастазов колоректального рака в печени; проведение инструментального обследования и ультразвуковой навигации во время радиочастотной абляции; подготовку научных статей и докладов по теме диссертации.

#### **Объем и структура диссертации**

Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, перечня сокращений и условных обозначений, библиографического списка и приложения.

Содержание диссертации изложено на 120 страницах. Основной объем диссертации составляют: печатный текст на русском языке, 30 иллюстраций и 24 таблицы. Библиографический список включает 150 источников из 21 отечественной и 129 иностранных публикаций.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В исследование вошли данные 102 пациентов с РЧА метастазов колоректального рака в печени.

Данные 51 пациента с РЧА солитарных метастазов были использованы для решения первых четырех задач исследования. Исходная характеристика указанной группы пациентов представлена в Таблицах 1 и 2.

**Таблица 1** – Описательные статистики качественных показателей группы пациентов с РЧА солитарных метастазов колоректального рака в печени (n = 51)

	<i>Число наблюдений</i>	<i>Частота</i>	<i>Всего наблюдений</i>
Пол			
ж	27	52,9%	51
м	24	47,1%	
TNM (T) стадия			
2	8	15,7%	51
3	11	21,6%	
4	32	62,7%	



	<i>Число наблюдений</i>	<i>Частота</i>	<i>Всего наблюдений</i>
Синхронные (0) Метахронные (1) mts			
0	41	80,4%	51
1	10	19,6%	
Гистология, степень дифференцировки (G)			
2	36	70,6%	51
3	15	29,4%	

**Таблица 2** – Описательные статистики количественных показателей группы пациентов с РЧА солитарных метастазов колоректального рака в печени (n = 51)

<i>Показатель</i>	<i>Среднее значение ± СКО</i>	<i>Медиана</i>	<i>Квартили</i>	<i>Мин. значение</i>	<i>Макс. значение</i>	<i>p (тест Шатиро – Уилка)</i>
Возраст	63,6±10,6	62	[58; 70]	42	84	0,07
Размер mts, мм	27,7±9,73	26	[22; 33]	9	52	0,15
Койко-день в стационаре	4,67±2,37	4	[3; 5]	3	16	< 0,0001
Локализация mts (S – сегмент печени)	6,33±7,31	6	[4; 7]			

Для решения последней (пятой) задачи (разработки нового способа, повышающего эффективность РЧА) были изучены и подвергнуты сравнительному анализу данные 28 пациентов с РЧА без коагуляции прилежащей к метастазу вены и 23 пациентов с РЧА сразу после коагуляции прилежащей к метастазу вены. В рамках решения этой задачи допускалось наличие у пациентов нескольких (до трёх) метастазов в печени. Исходная характеристика двух групп больных с разными вариантами РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени представлена в Таблице 3.

**Таблица 3** – Характеристика групп больных с разными вариантами РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени

	<i>РЧА без коагуляции вены, N = 28</i>	<i>РЧА с коагуляцией вены, N = 23</i>	<i>p</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Возраст	60.5 [58; 68]	62 [60; 74]	0,4

1	2	3	4
Женщины (ж)	14 (50%)	13 (57%)	0,8
Мужчины (м)	14 (50%)	10 (43%)	
TNM (T) стадия			
2	6 (21%)	2 (9%)	0,1
3	8 (29%)	3 (13%)	
4	14 (50%)	18 (78%)	
Количество метастазов в печени			
1	20 (71%)	20 (87%)	0,1
2	7 (25%)	1 (4%)	
3	1 (4%)	2 (9%)	
Синхронные метастазы			
ж	23 (82%)	18 (78%)	0,7
м	5 (18%)	5 (22%)	
Метахронные метастазы			
ж	5 (18%)	5 (22%)	0,7
м	23 (82%)	18 (78%)	
Размер метастазов	23,5 мм (20,5; 30,0)	29,0 мм (25; 36)	0,3
Локализация метастазов (сегмент печени)	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0,4
Диаметр прилежащей вены, мм	3.3 (3,1; 3,6)	3,5 (3,2; 3,8)	0,5
Гистология, степень дифференцировки (G)			
G 2	20 (71%)	16 (70%)	1,0
G 3	8 (29%)	7 (30%)	
Примечание –* – диаметр прилежащего к метастазу сосуда оценивался с помощью методики цветового доплеровского картирования (ЦДК)			

Из Таблицы 3 видно, что по результатам первичного обследования пациентов группы с разными вариантами последующей РЧА (с коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой) были сопоставимы между собой.

Все диагностические и лечебные мероприятия, результаты которых вошли в исследование, были выполнены в соответствии с принятыми в Республике Беларусь стандартами лечения основного заболевания. Из лучевых методов

диагностики использовали УЗИ печени и КТ брюшной полости с болюсным контрастным усилением.

УЗИ печени проводилось по стандартной методике с помощью ультразвуковых сканеров Aloka Prosound Alpha 6, Voluson 730 expert, Toshiba Aplio XG, Samsung Medison RS80, Hitachi ARIETTA V70, оснащенных конвексными электронными датчиками для исследования органов брюшной полости с рабочей частотой 3,5 МГц.

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастным усилением осуществлялась на 16-спиральном компьютерном томографе Aquilion LB (Toshiba), оснащённом автоматизированным инжектором для внутрисосудистого введения контраста.

Активно применялась методика Smart-Fusion («умное слияние») – технология мультимодальной визуализации (объединение разных методов лучевой диагностики), позволяющая проводить УЗИ с одновременным выводом на экран соответствующих срезов КТ или МРТ.

Всем пациентам с целью верификации опухоли проводилась трепан-биопсия печени под ультразвуковым контролем с последующим морфологическим исследованием пункционного материала.

На основании результатов комплексного обследования определялись показания к радиочастотной абляции, которая проводилась с помощью генератора системы Cool-Tip серии E и одноразового отводящего электрода Cool-Tip (Covidien) длиной 15–25 см с рабочей частью 2,0–3,0 см. С целью визуального контроля за ходом вмешательства применялось УЗИ в стандартных режимах сканирования сканером среднего класса Aloka Prosound Alpha 6, оснащённым конвексным электронным датчиком (3,5–5 МГц).

У 23 пациентов с периваскулярными очагами печени непосредственно перед РЧА проводилась коагуляция прилежащей к метастазу вены. Ожидалось, что данный способ повысит эффективность вмешательства путём устранения эффекта теплоотведения в зоне целевого сосуда. С этой целью применялись стандартные для РЧА оборудование и расходный инструментарий. Вначале с помощью цветового доплеровского картирования идентифицировалась прилежащая к опухоли вена диаметром от 3,0 до 5,0 мм, после чего в эту область прямым проколом направлялся электрод Cool-Tip. Далее в режиме «коагуляция» сосуд «запаивался» до прекращения визуализации кровотока. Завершала процедуру стандартная радиочастотная абляция опухоли.

Эффективность РЧА оценивалась по результатам КТ органов брюшной полости с болюсным контрастным усилением: через 1, 3, 6 и 12 месяцев. Опти-

мальным результатом вмешательства считалось наличие гиподенсивной целевой зоны без участков накопления контраста в артериальную фазу, что свидетельствовало о полном некрозе опухоли и отсутствии её рецидива.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### **Результаты применения лучевых методов диагностики метастазов колоректального рака в печени до радиочастотной аблации**

В этом разделе проведена оценка эффективности УЗИ и компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением в отношении выявления факта и природы солитарного очага колоректального рака в печени у 51 пациента. Исследования считались эффективными при условии подтверждения его результатов другими методами диагностики, включая трепан-биопсию печени с последующим морфологическим исследованием пункционного материала. Информативности и безопасности трепан-биопсии печени под ультразвуковым контролем было уделено отдельное внимание.

По итогам оценки, УЗИ оказалось эффективным у 49 (96,2%) пациентов. В 2 (3,8%) случаях заключение было ошибочным в части, касающейся только природы очага.

Эффективность компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением составила 100%. В одном случае врач выставил дифференциальный диагноз: природа метастаза колоректального рака была подтверждена результатами морфологического исследования пункционного материала.

Трепан-биопсии под ультразвуковым контролем была информативной у всех пациентов. Повторное вмешательство было проведено лишь в 3 (5,9%) случаях: у двух больных количество первичного пункционного материала было признано недостаточным для выполнения патоморфологического исследования и у одного – первичный пункционный материал был приготовлен не качественно.

Из осложнений трепан-биопсии печени под ультразвуковым контролем наблюдались: в 1 (1,96%) случае – гематома мягких тканей по ходу пункционной иглы; в 2 (3,9%) случаях – выраженный болевой синдром и в 3-х (5,9%) – различные вагусные реакции (головокружение, тошнота, потоотделение, гипотензия). Все указанные осложнения возникли в первые сутки после пункции легко купировались.

### **Эффективность и безопасность радиочастотной аблации метастазов колоректального рака в печени**

По данным УЗИ во всех случаях был достигнут удовлетворительный непосредственный результат РЧА, т.е. в финале вмешательства наблюдались признаки полного охвата метастатического очага электродом. Для этого у 13 (25,5%) больных потребовалось выполнение более одной аппликации.

Все пациенты (51 человек) были выписаны из стационара в стабильно удовлетворительном состоянии для проведения последующей адъювантной химиотерапии. Средняя продолжительность госпитализации составила  $4,67 \pm 2,37$  койко-дня.

2 (3,9%) пациента в течение 2-х недель после РЧА обратились в стационар повторно. Причиной внепланового обращения послужил постпункционный абсцесс печени, потребовавший дренирования без других серьёзных последствий. Катамнез этих и остальных пациентов был прослежен в течение года.

Из 51 пациента порог годовой выживаемости преодолели 46 (90,2%) человек. Безрецидивная выживаемость составила 47,2% (24 пациента). Рецидив опухоли развился у 27 (52,8%) больных.

Общая выживаемость пациентов в течение первых 6 месяцев не менялась и была 100%. 5 (9,8%) человек (с рецидивом опухоли) скончались в более поздние сроки от полиорганной недостаточности. Более 1/3 рецидивов выявили через 1 месяц после РЧА, что, по всей видимости, было связано с изначально неполной деструкцией опухоли, которая при контрольном УЗИ была не заметна вследствие выраженного отёка окружающих тканей. Прирост числа рецидивов в более поздние сроки (между контрольными визитами пациентов) был не таким существенным (Таблица 4).

**Таблица 4** – Частота рецидива опухоли и безрецидивная выживаемость пациентов с РЧА солитарных метастазов колоректального рака в печени на момент контрольных визитов (n = 51).

<i>Срок контроля после РЧА</i>	<i>1 месяц</i>	<i>3 месяца</i>	<i>6 месяцев</i>	<i>12 месяцев</i>
Рецидив	10 (19,6%)	14 (27,45%)	21 (41,2%)	27 (52,8%)
Безрецидивная выживаемость	41 (80,4%)	37 (72,55%)	30 (58,8%)	24 (47,2%)

Судьба 27 (52,8%) пациентов с рецидивом опухоли распределилась следующим образом: 5 (9,8%) человек умерли (о чем было сказано выше); 6 (11,8%) – перенесли повторную РЧА; 3 (5,9%) – резекцию печени и 13 (25,5%) – были определены в группу паллиативной консервативной терапии из-за от-

сутствия перспективы повторных вмешательств. К сожалению, срок их дожития неизвестен.

### **Эффективность радиочастотной абляции в зависимости от исходных характеристик метастазов колоректального рака в печени**

Изучена годовая эффективность РЧА (вероятность полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени) в зависимости от ряда факторов: размера метастаза, варианта его кровоснабжения, возможности реализации принципа перекрытия электродом и локализации целевой зоны относительно полых органов. Данный выбор был продиктован результатами собственных наблюдений и анализа данных информационных источников.

Годовая эффективность РЧА в зависимости от исходного размера метастатического очага представлена в Таблице 5.

**Таблица 5** – Годовая эффективность РЧА в зависимости от исходного размера метастатического очага.

<i>Размер очага</i>	<i>n = 51</i>	<i>Частота полного опухолевого некроза</i>
<3,0 см	33	30 (90,9%)
3,0–5,0 см	16	12 (75,0%)
>5,0 см	2	0

Из Таблицы 5 видно, что эффективность РЧА была максимальной при исходном размере очага менее 3,0 мм, тогда как при более крупных метастазах она резко снижалась. При диаметре метастаза 4–5 см всегда использовался принцип перекрытия электродом опухоли, в том числе из нескольких контрлатеральных доступов. При изучении эффективности РЧА в зависимости от вариантов кровоснабжения метастаза максимальная частота (89,3%) полного опухолевого некроза была получена в группе больных с невакулярными метастазами, а минимальная (70%) – в группе с периваскулярными очагами и диаметром прилегающей вены от 3,0 до 5,0 мм (Таблица 6).

**Таблица 6** – Годовая эффективность РЧА в зависимости от варианта кровоснабжения метастатического очага и диаметра, прилежащего к нему сосуда

Вариант кровоснабжения очага	n = 51	Частота полного опухолевого некроза
Невакулярный очаг	28	25 (89,3%)
Периваскулярный очаг с диаметром сосуда < 3,0 мм	13	11 (84,6%)
Периваскулярный очаг с диаметром сосуда 3,0 – 5,0 мм	10	7 (70,0%)

В подгруппах больных с разными вариантами расположения метастаза в печени: чем дальше от полого органа находился очаг, тем выше была эффективность РЧА (Таблица 7).

**Таблица 7** – Годовая эффективность РЧА в зависимости от варианта расположения метастатического очага в печени относительно полого органа

Расстояние от очага до полого органа	n = 51	Частота полного опухолевого некроза
> 4,0 мм	34	29 (85,3%)
2,0 – 4,0 мм	15	11 (73,3%)
< 2,0 мм (интимное прилежание)	2	0

**Результаты разработки и валидации бальной шкалы прогноза эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени.**

В целях разработки шкалы прогноза полного опухолевого некроза каждому из выбранных факторов было присвоено от 0 до 3 баллов. Максимальную бальную оценку получили самые благоприятные в отношении результата РЧА характеристики, минимальную – самые негативные из них. Распределение баллов между всеми факторами было оформлено в соответствующую шкалу (Таблица 8).

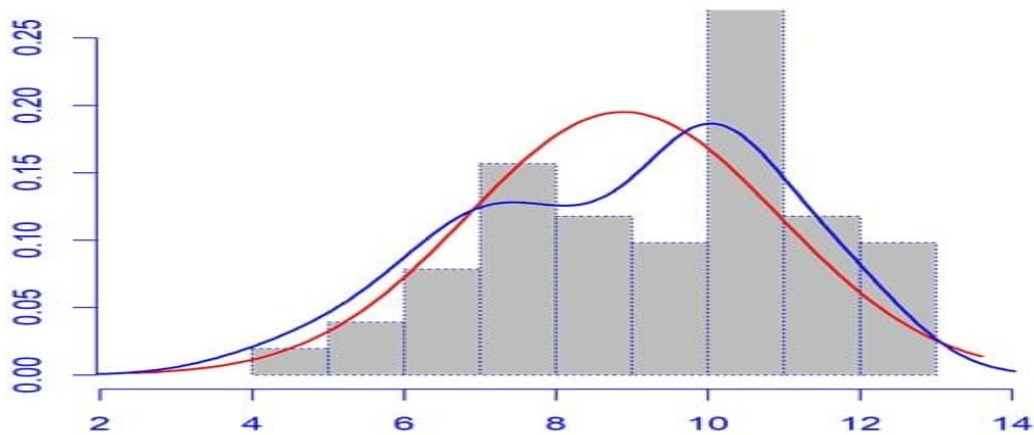
**Таблица 8** – Шкала прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции (ШППОН).

Факторы		Баллы			
Размер очага	< 3,0 см				3
	от 3,0 до 4,0 см			2	
	от 4,0 до 5,0 см		1		
	> 5,0 см	0			
Тип кровоснабжения метастаза	невазкулярный МТС				3
	периваскулярный МТС диаметром прилежащего сосуда до 3,0 мм			2	
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 4,0 мм		1		
	периваскулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 5,0 мм	0			

Возможность перекрытия электродом	достаточно 1 аппликации				3
	требуется 2 аппликации			2	
	требуется 3 аппликации		1		
	требуется более 3 аппликаций, либо нельзя реализовать принцип перекрытия	0			
Расстояние от очага до полого органа	> 4,0 мм				3
	от 3,0 до 4,0 мм			2	
	от 2,0 до 3,0 мм		1		
	< 2,0 мм (интимное прилежание)	0			

Распределение статистики количественных показателей ШППОН показано на Рисунке 1.

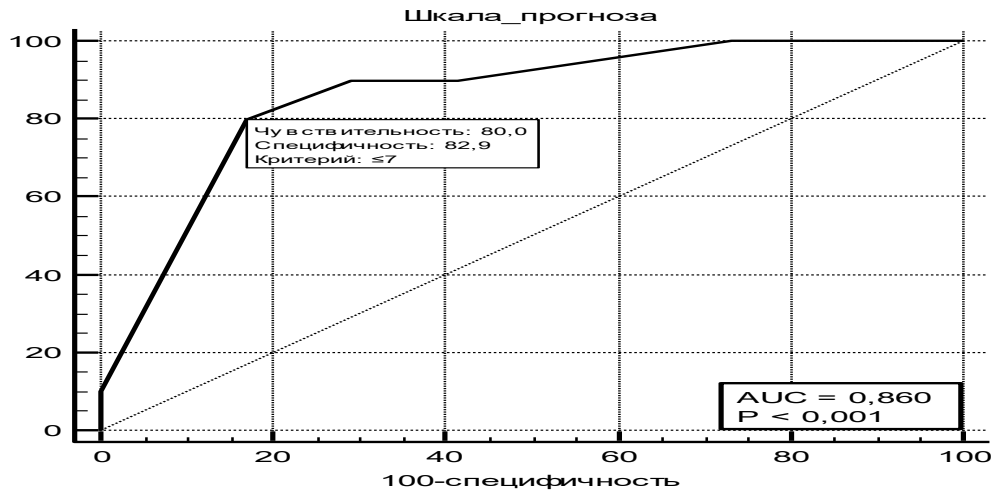
Графические данные гистограммы на Рисунке 1 представляют собой результаты комплексной оценки метастазов печени, подвергшихся РЧА в исследуемой группе. Очевидно, что среднее значение по ШППОН очагов с неполным некрозом составило 8,9 балла (красная линия проекции диаграммы), а очагов с полным некрозом – 10,9 (синяя линия проекции диаграммы). Для этих показателей зафиксировано статистически значимое отличие от нормального закона распределения (тест Шапиро–Уилка).



**Рисунок 1** – Гистограмма распределения «Шкала прогноза полного некроза опухоли (в баллах)»

С целью проверки качества разработанной прогностической модели был проведён ROC-анализ данных её валидации. Графическое отображение результатов ROC-анализа представлено на Рисунке 2.



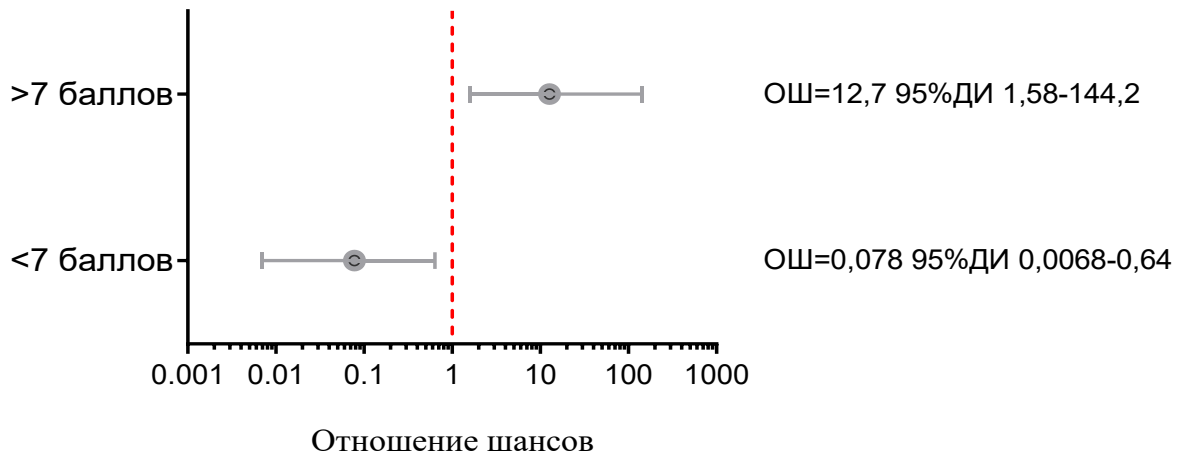


**Рисунок 2** – График специфичности и чувствительности прогностической модели (ШППОН) по результатам ROC-анализа

По оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота ложноположительных результатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%).

Таким образом, результаты ROC-анализа подтвердили качество разработанной прогностической модели: на графике площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,860 (95 % ДИ 0,734–0,941). Исследуемый показатель имел чувствительность (Se) 80,0% и специфичность (Sp) 82,9%. Прогностичность положительного результата (точность модели) составила 80,39%, прогностичность отрицательного – 19,61%.

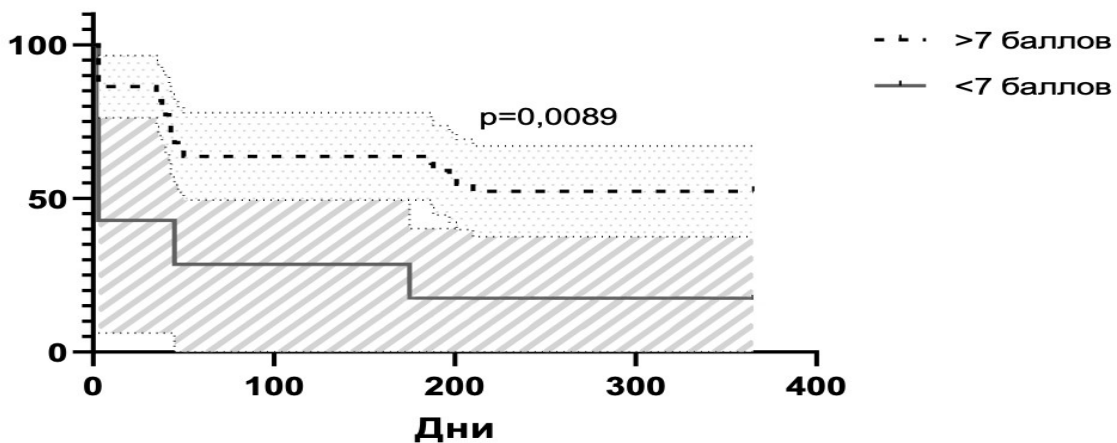
После подтверждения качества прогностической модели был произведен расчет отношения шансов полного опухолевого некроза в двух подгруппах исследуемой выборки с разной суммой баллов по ШППОН, при этом за пороговое значение было принято 7 баллов. При сумме баллов более 7 отношение шансов (ОШ) равнялось 12,7, что указывало на то, что вероятность полного некроза в этой подгруппе выборки возрастала в 12,7 раз по сравнению с подгруппой, где сумма баллов составляла менее 7. При сумме баллов менее 7 отношение шансов равнялось 0,078, что, соответственно, снижало вероятность полного некроза опухоли в 12,8 раз по сравнению с противоположной подгруппой (так как  $1/0,078 = 12,8$ ) (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Отношение шансов полного некроза метастаза в зависимости от суммы баллов по ШППОН

Статистически значимые различия между подгруппами выборки со значениями ШППОН более и менее 7 баллов были получены и в отношении безрецидивной выживаемости пациентов (Рисунок 4).

На графике видно, что показатель безрецидивной выживаемости пациентов в подгруппе выборки со значением шкалы более 7 баллов был достоверно выше, чем в подгруппе с меньшей суммой баллов в течение всего периода наблюдения и к концу года составил: 53% и 20%, соответственно ( $p = 0,0089$ ).



**Рисунок 4** – Безрецидивная выживаемость пациентов в течение года после РЧА в зависимости от суммы баллов по ШППОН

На основании полученных результатов были определены пять степеней вероятности сохранения оптимального результата РЧА очагов колоректального рака в печени в течение года в зависимости от количества баллов по ШППОН. При максимальной и высокой вероятности (от 8 до 12 баллов, включительно)

признаки опухоли через год после РЧА отсутствовали в 90 – 95,8% случаев; при низкой вероятности (от 4 до 5 баллов, включительно) – в 33,4%. При сумме от 0 до 3 баллов локальный прогресс наступал в 100% случаев (Таблица 9)

**Таблица 9** – Степени вероятности полного опухолевого некроза метастазов колоректального рака в печени через год после РЧА

<i>Степень вероятности</i>	<i>Количество баллов ШППОН</i>	<i>n = 51</i>	<i>Частота полного опухолевого некроза</i>
Максимальная	10–12	24	95,8% (23)
Высокая	8–9	10	90% (9)
Умеренная	6–7	12	41,7% (5)
Низкая	4–5	3	33,4% (1)
Минимальная	0–3	2	0 % (0)

Разделение вероятности достижения оптимального результата РЧА по степеням позволит в каждом конкретном случае, зная результаты лучевых методов диагностики метастатического поражения печени, оценить потенциальную пользу абляции и, тем самым, выбрать оптимальную стратегию лечения пациентов. При наличии нескольких метастазов можно произвести индивидуальный расчет баллов по ШППОН (для каждого в отдельности) и, тем самым, определить самый негативный сценарий в отношении результата вмешательства.

**Результаты сравнения эффективности РЧА между группами больных: с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены и без таковой.** В группе больных с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены ожидалось повышение количества баллов по шкале прогноза полного опухолевого некроза, а значит и повышение годовой эффективности РЧА за счёт «выключения» прилежащей к метастазу вены, то есть устранения, так называемого, «эффекта радиатора». Другими словами, в этом случае периваскулярный очаг становился невазкулярным (Таблица 10).

**Таблица 10** – Модифицированная ШППОН (с учетом коагуляции прилежащей к метастазу вены)

Факторы		Баллы			
Размер очага	< 3,0 см				3
	от 3,0 до 4,0 см			2	
	от 4,0 до 5,0 см		1		
	> 5,0 см	0			
Тип кровоснабжения метастаза	невазкулярный МТС				3
	перивазкулярный МТС диаметром прилежащего сосуда до 3,0 мм			2	
	перивазкулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 4,0 мм		1		
	перивазкулярный МТС с диаметром прилежащего сосуда от 3,0 до 5,0 мм	0			
	применение методики коагуляции прилежащего сосуда (метастаз становится невазкулярным)				3
Возможность перекрытия электродом	достаточно 1 аппликации				3
	требуется 2 аппликации			2	
	требуется 3 аппликации		1		
	требуется более 3 аппликации, либо нельзя реализовать принцип перекрытия	0			
Расстояние от очага до полого органа	> 4,0 мм				3
	от 3,0 до 4,0 мм			2	
	от 2,0 до 3,0 мм		1		
	< 2,0 мм (интимное прилегание)	0			

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах было отмечено наличие незначительных осложнений, носивших временный характер. В основном они включали вагусные реакции в сочетании с болевым синдромом продолжительностью до 6 часов (Clavien – Dindo I-II). Кроме того, в каждой из них диагностировали по одному случаю постпункционного абсцесса печени (Clavien–Dindo IIIA). Значимых различий между группами по характеру и числу осложнений, равно как и продолжительности койко-дня, получено не было (Таблица 11).

**Таблица 11** – Частота осложнений РЧА и число койко-дней в группах.

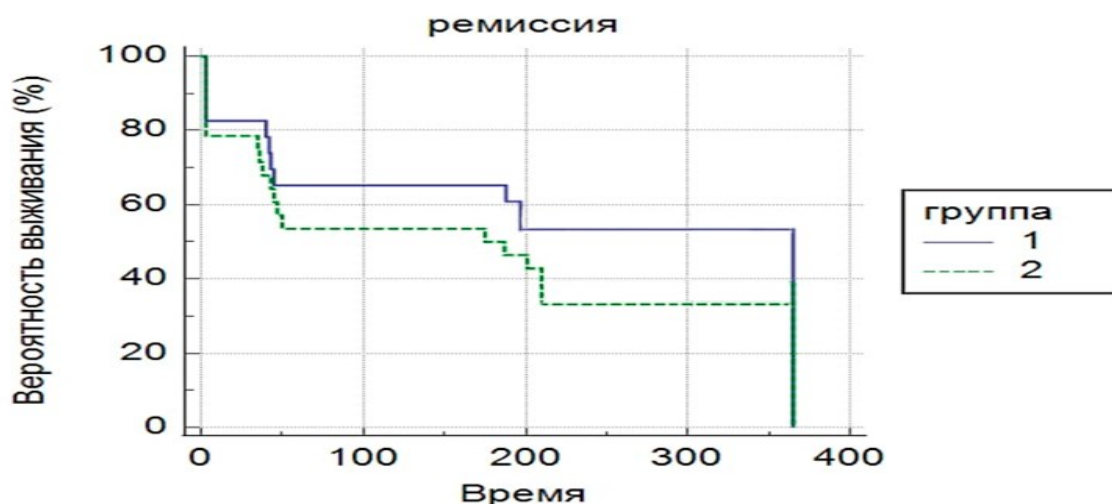
<i>Характеристики</i>	<i>РЧА без коагуляции вены, n = 28</i>	<i>РЧА с коагуляцией вены, n = 23</i>	<i>p</i>
Без осложнений	18 (64%)	12 (52%)	0,4
Clavien – Dindo I-II	10 (36%)	11 (48%)	
Clavien – Dindo III (A, B)	1 (4%)	1 (4%)	1,0
Койко-день	4 (3;5)	4 (4;5)	0,9

Не было выявлено достоверного различия между группами по динамике печеночных ферментов крови после вмешательства. В каждой из них гиперферментемия носила преходящий характер. Постепенное снижение уровня печеночных ферментов отмечалось уже на третьи сутки, а возврат к их исходному значению происходил через три месяца. Важно, что билирубин у всех пациентов оставался в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

Факт отсутствия дополнительного повреждения здоровой ткани печени в случае предварительной коагуляции вены был подтверждён и по данным КТ: значимого различия между группами в объёмах постаблационной зоны в разные сроки после РЧА получено не было.

Ключевым моментом данной части исследования явилось то, что в обеих группах общая выживаемость пациентов в течение года составила 100%, но годовая безрецидивная выживаемость в группе РЧА с предварительной коагуляцией прилежащей к метастазу вены была достоверно выше, чем в противоположной группе: 56,5% и 32,1%, соответственно ( $p = 0,04$ ;  $\chi^2$ ) (Рисунок 5).

Таким образом, был предложен новый способ, позволяющий значительно повысить эффективность РЧА периваскулярных очагов колоректального рака в печени: без ущерба безопасности для пациентов; без увеличения продолжительности койко-дня; без расширения зоны постаблационного фиброза печени; без дополнительных финансовых и технических затрат на его исполнение.



**Рисунок 5** – Безрецидивная выживаемость пациентов в группах РЧА с предварительной коагуляцией вены (график 1) и без таковой (график 2).

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее изучение способов повышения эффективности радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени, а также использование бальной шкалы прогноза полного опухолевого некроза с помощью лучевых методов визуализации являются наиболее перспективными направлениями в изучении данной темы.

### ВЫВОДЫ

1. Применение комплекса лучевых методов диагностики позволяет определить очаговые образования в печени в подавляющем большинстве случаев. По результатам рентгеновской компьютерной томографии частота истинных заключений составила 100% (51 случай); по результатам эхографии – 96,2%. В 3,8% случаев заключение эхографии было ошибочным в части, касающейся только природы заболевания.

2. При строгом отборе пациентов с метастазами колоректального рака в печени радиочастотная абляция эффективна у большинства из них. По данным контрольной компьютерной томографии через 1 месяц после вмешательства полный некроз метастазов в печени диагностировали у 80,4% пациентов (41 человек). Через год общая выживаемость составила 90,2% (46 пациентов), безрецидивная выживаемость – 47,1% (24 пациента), что наряду с низкой частотой ассоциированных с РЧА осложнений (3,9%) позволяет рекомендовать её в качестве альтернативы хирургическому лечению.

3. На результаты радиочастотной абляции существенное влияние оказывают некоторые исходные характеристики очагов. Годовая эффективность

вмешательства была максимальной при диаметре метастаза  $< 3,0$  см, аваскулярном типе его кровоснабжения и расстоянии до полого органа более  $> 4,0$  мм. Высокий риск рецидива опухоли ассоциировался с размером очага  $\geq 4,0$  см, с наличием рядом крупной вены и интимным прилеганием метастаза к полному органу.

4. Разработанная балльная шкала прогноза полного опухолевого некроза показала свою эффективность в отборе кандидатов на радиочастотную абляцию очагов колоректального рака в печени. Качество прогностической модели было подтверждено результатами ROC-анализа данных её валидации: AUC на графике составила 0,860 (95%-й ДИ 0,734–0,941); чувствительность (Se) – 80,0%, специфичность (Sp) – 82,9%.

5. Новый способ предварительной коагуляции прилегающей к метастазу вены диаметром более 3 мм позволил повысить эффективность радиочастотной абляции периваскулярных очагов колоректального рака в печени. Годовая безрецидивная выживаемость в этой группе составила 56,5% (13 пациентов), в противоположной (без коагуляции прилежащей к метастазу вены) – 32,1% (9 пациентов),  $p = 0,04$ ;  $\chi^2$ . Различия групп по частоте клинически значимых осложнений получено не было.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью диагностики очагов колоректального рака в печени следует активно применять ультразвуковое исследование и компьютерную томографию с болюсным контрастным усилением. С целью верификации диагноза биопсию печени предпочтительнее проводить под ультразвуковым контролем.

2. В определённых случаях радиочастотную абляцию очагов колоректального рака в печени можно и нужно рекомендовать в качестве альтернативы хирургической операции.

3. Для отбора кандидатов на радиочастотную абляцию очагов колоректального рака в печени следует широко использовать разработанную шкалу прогноза полного опухолевого некроза.

4. Радиочастотная абляция очагов колоректального рака в печени высокоэффективна при значениях шкалы прогноза полного опухолевого некроза от 8 до 12 баллов включительно: в этом случае вероятность безрецидивной выживаемости пациентов в течение года максимальна и по данным исследования ассоциируется с полным некрозом опухоли в 90–95,8% случаев. При сумме менее 3 баллов от РЧА необходимо отказаться в виду крайне высокой вероятности рецидива опухолевой ткани. В остальных случаях вопрос о методе лечения следует решать индивидуально с учётом хирургического риска.

5. При выборе радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печени целесообразно учитывать показатель безрецидивной выживаемости больных в течение года после вмешательства. При сумме баллов по Шкале более 7 она в 2,5 раза выше, чем при меньшей сумме баллов: 53% и 20%, соответственно ( $p = 0,0089$ ).

6. Перед радиочастотной абляцией очагов колоректального рака в печени при наличии прилежащей к метастазу вены следует рассмотреть вопрос о её коагуляции. При диаметре вены более 3 мм коагуляцию необходимо предварительно выполнить.

7. Для обеспечения безопасности диагностических и лечебных интервенционных процедур следует соблюдать условия их выполнения, изложенные в соответствующей главе диссертации (в том числе: учитывать референсные значения коагулограммы, стремиться к оптимальной визуализации субстрата, контролировать сознание пациента и др.).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в научных журналах**

1. Мурашко, К. Л. Методы локального воздействия на очаговые образования печени, применяемые в онкорadiологии / К. Л. Мурашко, В. Г. Сорокин, Д. Г. Громов // **Диагностическая и интервенционная радиология**. – 2020. – № 14 (2). – С. 60–66.

2. Мурашко, К. Л. Сравнение данных радиочастотной абляции и хирургической резекций опухолевой патологии печени в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко, Д. Г. Громов // **Современные проблемы науки и образования**. – 2021. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31190>.

3. Murashko, K. L. Occlusion of the vein adjacent to colorectal cancer liver metastasis as a way to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ablation / K. L. Murashko, A. M. Yurkovskiy // *Health and Ecology Issues*. – 2021. – Vol. 3. – P. 57–63.

4. Murashko, K. L. Analysis of the results of locoregional radiofrequency ablation and surgical resection of liver tumors at the gomel regional clinical oncology center / К. Л. Мурашко, В. А. Кудряшов, А. М. Юрковский // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2020. – № 4 (66). – С. 87–91.

5. Murashko, K. L. Ultrasound-guided radiofrequency ablation of liver tumors – analysis of immediate outcomes at Gomel regional Clinical Oncology Center / K. L. Murashko, V. G. Sorokin // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2020. – № 1 (63). – С. 10–13.

6. Мурашко, К. Л. Опыт использования радиочастотной абляции с сонографическим наведением при лечении опухолей печени в Гомельском областном онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // *Проблемы и перспективы*



развития современной медицины: сб. науч. ст. IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 28 апр. 2017 г.) / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызыкков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 555–557.

7. Мурашко, К. Л. Аспекты проведения чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени под сонографическим контролем / К. Л. Мурашко // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сб. матер. Респ. науч-практ конф с междунар. участием (Гродно, 24–25 сентября 2020 г.).

8. Мурашко, К. Л. Радиочастотная абляция опухолей печени под ультразвуковым контролем с применением коагуляции прилегающих и/или питающих сосудов опухоли в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Сб. науч. статей Респ. науч-практ. конф. с межд. уч., посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.).

9. Мурашко, К. Л. Сравнительный анализ данных (выполнения)резекций образований печени и радиочастотной абляции в гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Гомель, 12–13 ноября 2020 г.).

10. Мурашко, К. Л. Опыт проведения чрескожной радиочастотной абляции опухолей печени под сонографическим контролем / К. Л. Мурашко // Development of Education, Science and Business: Results 2020: abstracts of the International Scientific and Practical Internet Conference (Dnipro, Ukraine, 3-4 December 2020).

11. Мурашко, К. Л. Сравнение данных резекций опухолевых образований печени и чрескожной радиочастотной абляции в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере / К. Л. Мурашко // Совр. вызовы и персп. разв. мол. науки: сборник статей II Международной научно-практической конференция (Петрозаводск, 16 декабря 2020 г.).

12. Murashko, K. L. Results of locoregional radiofrequency ablation and surgical resection of liver tumors at the gomel regional clinical oncology center / K. L. Murashko // The world of science and innovation: Abstracts of VII International Scientific and Practical Conference (London, United Kingdom, 10–12 February 2021).

13. Murashko, K. L. Comparison of the results of radio frequency therapy in perivascular and nonvascular metastases of colorectal cancer / K. L. Murashko // World science: problems, prospects and innovations. Proceedings of VIII International Scientific and Practical Conference (Toronto, Canada, 21–23 April 2021).

14. Мурашко, К. Л. Сравнение результатов радиочастотной терапии у периваскулярных и невазкулярных метастазов колоректального рака / К. Л. Мурашко // Проблемы и перспективы развития современной медицины: сб. науч. ст. XIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых (Гомель, 6–7 мая 2021 г.).

15. Murashko, K. L. Coagulation of a vessel adjacent to metastasis of colorectal liver cancer to increase the radicality of percutaneous radiofrequency thermal ab-

lation / K. L. Murashko // Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Proceedings of II International Scientific and Practical Conference (Berlin, Germany, 1–3 August 2021).

16. Murashko, K. L. Radiofrequency ablation prediction scale for complete tumor necrosis (PSCTN) for secondary colorectal liver cancer based on radiological data / K. L. Murashko, D. G. Gromov // innovations and prospects of world science proceedings of i international scientific and practical conference (Vancouver, Canada, 8–10 September 2021).

17. Способ повышения эффективности при радиочастотной аблации опухолей печени под ультразвуковым контролем. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1297; выдан. 21.04.2020.

18. Способ повышения радикализма при радиочастотной аблации очагов большого диаметра. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1298; выдан. 21.04.2020.

19. Шкала прогнозирования степени некроза опухоли печени. Респ. Беларусь УО «ГГМУ». – № 1312; выдан. 16.10.2020.

### ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГОКОД	Гомельский областной клинический онкологический диспансер
КРР	колоректальный рак
КТ	компьютерная томография
КТА	компьютерная томографическая ангиография
МВА	микроволновая аблация
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОБП	органы брюшной полости
ПБ	пункционная биопсия
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
РЧА	радиочастотная аблация
ТБ	трепанационная биопсия
УЗИ	ультразвуковое исследование
УЗКТ	ультразвуковая компьютерная томография