

Олифир Анна Александровна

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ
ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ ПРИ
НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ.**

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена на базе онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Чжао Алексей Владимирович,
доктор медицинских наук Грицкевич Александр Анатольевич.

Официальные оппоненты:

Шаповальянц Сергей Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Сидоров Дмитрий Владимирович - доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №7 Городской клинической онкологической больницы №1 Департамента здравоохранения Москвы.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2023 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27 и на сайте www.ixv.ru

Автореферат разослан «___»_____2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В XXI веке отмечается резкое увеличение онкологических заболеваний в России. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России колоректальный рак (КРР) занимает второе место после рака легкого. Прирост заболеваемости КРР с 2003 по 2011 г. составил 19,6% у мужчин и 18,4% у женщин [Чиссов В.И., 2002].

Метастатическое поражение печени выявляется на разных стадиях заболевания более чем у 45-50% пациентов с КРР. В 50% случаев метастазы в печени являются синхронными, остальные диагностируются в ближайшие пять лет [Ананьев В.С., 2014; Чиссов В.И., 2002; Loveman E., 2014]. Продолжительность жизни без лечения у подобных пациентов не более 5-11 месяцев после постановки диагноза [Simmonds P., 2000].

Радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом, позволяющим достичь 37-45% 5-летней выживаемости, а при комбинированном лечении до 50% [Yoshino T., 2018]. Медиана общей выживаемости после радикальной операции достигает 35-40 месяцев. Резектабельность у пациентов с метастазами КРР в печени составляет 15-20%, поэтому более 80% пациентов показаны различные методы минимально инвазивного или химиотерапевтического лечения [Wong J., 2016; Yoshino T., 2018]. К методам минимально инвазивного лечения относятся различные методы локальной термодеструкции. К методам локорегионального лечения относятся нетермические виды деструкции (химическая (инъекции этанола/уксусной кислоты), брахитерапия/стереотаксическая лучевая терапия, фотодинамическая терапия, электрохимический лизис, электропорация) и термические виды деструкции (радиочастотная (РЧА), микроволновая (МВА), лазерная абляция, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук и криодеструкция (КД)) [Ruers T., 2017; Yoshino T., 2018].

Наиболее популярными являются радиочастотная абляция и криодеструкция, что связано с их высокой эффективностью и относительно малым количеством послеоперационных осложнений [Kerkar S., 2004; Kornprat P., 2010; Mala T., 2004; Wong J., 2016]

Неудовлетворительные результаты лечения больных с вторичными новообразованиями печени требуют оптимизации подходов к использованию различных методов локальной деструкции и их комбинации, в том числе в сочетании с оперативным лечением и системной полихимиотерапией для минимизации числа ранних послеоперационных осложнений, улучшения качества жизни и отдаленной выживаемости пациентов. Решение данной задачи откроет новые пути для индивидуального подхода к послеоперационному лечению пациентов с метастазами КРР в печени, а также улучшению выживаемости при этом заболевании.

Цель работы: улучшение результатов лечения пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени с использованием различных методов термодеструкции.

Задачи исследования:

1. Анализ ближайших и отдаленных результатов различных вариантов термодеструкции у пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени.
2. Провести анализ причин осложнений различных вариантов термодеструкции и разработка системы их прогноза.
3. Изучить отдаленные результаты термодеструкции в зависимости от клинико-морфологических факторов.

Научная новизна исследования:

Впервые определены показания к применению термодеструкции при метастатическом колоректальном раке печени в комбинации с другими методами локальной деструкции, в том числе и в комбинации с

резекционными вмешательствами, проведена комплексная оценка результатов термодеструкции.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов проведенного исследования разработана многофакторная математико-прогностическая система, учитывающая прогностически значимые факторы развития ранних послеоперационных осложнений и неблагоприятной отдаленной выживаемости у пациентов с метастазами КРР в печени, перенесших различные варианты локальной термодеструкции. Шкала позволяет по предварительным данным прогнозировать течение заболевания с точностью до 85-90%. Результаты исследования могут служить теоретическим обоснованием индивидуальной лечебно-диагностической тактики при метастазах КРР.

Впервые определены показания к применению комбинированных методов термодеструкции при метастазах колоректального рака в печени, а также создана система прогноза осложнений при их использовании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комбинация различных методов локальной термодеструкции не приводит к увеличению количества послеоперационных осложнений. В послеоперационном периоде отмечается улучшение показателей качества жизни пациентов.
2. Основные факторы риска ранних послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших различные варианты локальной термодеструкции: крупные размеры метастаза и большой объем интраоперационной кровопотери, длительное применение маневра Прингла, гипербилирубинемия в пред- и раннем послеоперационном периоде, гиперлактатемия, анемия, гипоальбуминемия в раннем послеоперационном периоде.
3. Главными факторами риска неблагоприятной послеоперационной выживаемости у пациентов, перенесших различные варианты локальной термодеструкции, являются: множественное метастатическое поражение

печени, количество перенесенных курсов полихимиотерапии в анамнезе более 15, низкая степень дифференцировки метастазов.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ФГБУ "НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского" Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов и выводов диссертационной работы подтверждаются их репрезентативностью за счет изучения ранних послеоперационных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с метастазами КРР в печени, обследования достаточного количества пациентов (77), а также проведением патологоанатомического (в том числе иммуногистохимического) исследования образцов ткани опухоли. В диссертационной работе при проведении анализа полученных данных применялись современные методы статистической обработки.

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях:

1. XXVI Международный Конгресс Ассоциации гепато-панкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» г. Санкт-Петербург, Россия, 18-20 сентября 2019 г.
2. 20 World Congress of the International Society of Cryosurgery, г. Хайфа, Израиль, 4-5 сентября 2019 г.
3. 30-й Всемирный юбилейный Конгресс Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), г. Москва, Россия, 9-12 сентября 2018 г.
4. II Eurasian hepatobiliary oncology forum, г. Москва, Россия, 22-24 февраля 2019 г.

5. III Всероссийская мультимедийная конференция «Медицина высоких технологий» с секцией по криотехнологиям в хирургии «Управляя холодом», г. Москва, Россия, 2 декабря 2021 г.

6. IV Всероссийская мультимедийная конференция "Медицина высоких технологий", г. Москва, Россия, 5 апреля 2022 г.

Апробация работы проведена 15.06.2022 г. на заседании проблемной комиссии с участием научных сотрудников онкологического отделения хирургических методов лечения, клинико-диагностического отделения, отдела лучевой диагностики и эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Личный вклад автора

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы, ретроспективный анализ историй болезни и результатов обследования пациентов (в том числе данные патологоанатомического исследования), статистическая обработка и обобщение полученных результатов выполнены лично автором. Также автором установлены клинико-морфологические факторы, достоверно влияющие на прогноз развития ранних послеоперационных осложнений и отдаленной выживаемости пациентов, перенесших различные варианты локальной термодеструкции метастазов КРР в печени, на основании которых разработана многофакторная прогностическая шкала. Автор принимала непосредственное участие в лечении больных метастазами КРР в печени (ведение пациентов, ассистенция во время операций) с начала прохождения обучения по программе аспирантуры в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в 2018 г.

Публикация материалов исследования

По теме данной диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста и состоит из оглавления, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 11 отечественных и 139 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 29 таблицами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), области исследования согласно пунктам 2, 10.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (руководитель - д.м.н., профессор, академик РАН Ревишвили А.Ш.).

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 77 пациентов с метастазами КРР в печени, проходивших лечение с 2011 по 2020 г.

Критерии включения в исследование:

- Пациенты с резекциями печени в сочетании с различными методами локальной термодеструкции (РЧА, криодеструкция) по поводу метастазов колоректального рака в печени.

- Пациенты с различными методами локальной термодеструкции (РЧА, криодеструкция) по поводу как одиночных, так и множественных метастазов колоректального рака в печени.

Критерии исключения из исследования:

- Пациенты с неколоректальными метастазами.
- Прорастание (или тесный контакт) магистрального сосуда, петли кишки, стенки желудка.

- Отдаленные метастазы.

Из 77 обследованных и оперированных пациентов женщин было 33 (42,9%), мужчин – 44 (57,1%). Средний возраст составил $59,8 \pm 9,2$ лет, минимальный 34, максимальный 80 лет. Всем пациентам была проведена неoadьювантная химиотерапия (от 6 до 35 курсов по стандартным протоколам). Послеоперационная летальность составила 2,5% (2 пациента). Первый пациент умер на 1-е сутки после операции – ПГГЭ в сочетании с РЧА в результате полиорганной недостаточности на фоне массивной кровопотери (более 20 литров в связи с наличием у пациента коагулопатии в анамнезе и расположения метастазов в VII-VIII сегментах печени), вторая пациентка умерла на 37-е сутки послеоперационного периода после резекции 2-х сегментов печени в сочетании с КД и РЧА в результате прогрессирования печеночно-почечной недостаточности.

Распределение пациентов в зависимости от варианта оперативного лечения представлено в Таблице 1.

Таблица 1. Варианты оперативных вмешательств

Операция	Число пациентов	%
Чрескожная радиочастотная абляция	19	24,7
Открытая интраоперационная РЧА без резекции печени	5	6,5
Сочетание РЧА и криодеструкции	2	2,6
Открытая интраоперационная криодеструкция без резекции печени	5	6,5
ГГЭ + РЧА	5	6,5
ГГЭ + Криодеструкция	1	1,3
РГГЭ + РЧА	2	2,6
РГГЭ + Криодеструкция	1	1,3
Резекция 1 сегм. + РЧА	4	5,2
Резекция 1 сегм. + Криодеструкция	3	3,9

Резекция 1 сегм. + РЧА + Криодеструкция	3	3,9
Резекция 2 и более сегм. + РЧА	15	19,5
Резекция 2 и более сегм. + Криодеструкция	2	2,6
Резекция 2 и более сегм.+ РЧА + Криодеструкция	9	12,9
Всего	77	100

Предоперационная оценка состояния пациента проведена по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты были обследованы по стандартному протоколу онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.

Гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены врачами патолого-анатомического отделения (заведующий отделением - к.м.н. Калинин Д.В.) ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. В рамках исследования оценивалась статистическая значимость степени дифференцировки опухоли для определения отдаленной выживаемости.

Послеоперационные осложнения классифицировали по Clavien-Dindo. В отдаленном периоде оценивались общая и безрецидивная выживаемости, данные о режимах проведенного химиотерапевтического лечения.

Послеоперационная оценка состояния пациента проведена по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты были обследованы по стандартному протоколу онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России. Временные интервалы инструментального мониторинга после РЧА и КД метастазов КРР в печени перечислены ниже: 1-е сутки – УЗИ, МРТ (100%), 2-е сутки –

УЗИ (75%), 3-и сутки – УЗИ (100%), 5-е сутки – УЗИ (100%), 2 мес. – УЗИ (74%), 5-6 мес. – УЗИ, МРТ (78%), 9 мес. – УЗИ (60%), 12 мес. – УЗИ, МРТ (50%), 18 мес. – УЗИ (40%), 24 мес. – УЗИ, МРТ (40%), 30 мес. – УЗИ (35%), 36 мес. – УЗИ, МРТ (30%). Также в раннем послеоперационном периоде, через 3, 6, 12, 24, 36 и 60 месяцев после операции проводилась оценка качества жизни согласно шкалам Карновского, ECOG и EORTC-QLQ-C30.

Статистическая обработка

Для статистического анализа применялся параметрический t- критерий Стьюдента в случае симметричности выборки. Из методов непараметрической статистики при выраженной асимметричности статистической выборки применялся парный критерий Манна-Уитни. Анализ отдаленной выживаемости проводился при помощи метода Каплана-Майера. Корреляционный анализ проводился при помощи статистических критериев Пирсона и Спирмена. При многофакторном анализе использовался метод Байеса-Вальда-Гублера, предусматривающий последовательное сложение логарифмов отношений вероятностей. Полученные различия были признаны статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точности).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ ближайшего послеоперационного периода

В исследовании проведен анализ факторов риска и частоты развития послеоперационных осложнений и ранней послеоперационной летальности. Общая частота послеоперационных осложнений составила 31,2%. При этом частота развития тяжелых осложнений (класс IV-V по Clavien) - 5% (4 пациента). Частота развития осложнений в группе малоинвазивных операций (чРЧА) была статистически значимо меньше, чем в группе открытых (5,2% против 39,7%, $p < 0.05$). При анализе послеоперационных осложнений в разных группах открытых (лапаротомных) операций (криодеструкция, РЧА

и/или сочетание с резекцией печени) статистически значимых отличий в частоте развития осложнений не выявлено ($p < 0.05$). Таким образом, проведение малоинвазивной операции уменьшает количество послеоперационных осложнений.

В исследовании проведена оценка факторов риска осложнений раннего послеоперационного периода в однофакторном анализе после проведения операций как с малоинвазивным, так и с лапаротомным доступом. К факторам риска в однофакторном анализе были отнесены:

1. Предоперационные факторы: размеры метастазов более 5 см, уровень билирубина ≥ 21 и более мкмоль/л.

2. Интраоперационные факторы: кровопотеря > 1000 мл, объем операции (малоинвазивная/открытая), время применения маневра Прингла более 15 минут.

3. Послеоперационный период: общий билирубин крови на 1 сутки после операции более 31 мкмоль/л, уровень лактата крови на 1 сутки после операции > 2 ммоль/л, уровень гемоглобина на 1 сутки после операции менее 100 г/л, уровень альбумина на 1 сутки после операции менее 32 г/л.

На основании проведенного однофакторного анализа выполнен многофакторный анализ факторов риска ранних послеоперационных осложнений (Таблица 2).

Таблица 2. Варианты оперативных вмешательств

Фактор прогноза	Значимость фактора	Уровень значимости фактора
Время применения маневра Прингла	9,07	0,001
Объем кровопотери	8,99	0,001
Уровень лактата на 1 сутки п/о	9,08	0,003
Общий билирубин на 1	8,88	0,002

сутки после операции		
Размеры метастаза в печени	8,55	0,01
Общий билирубин до операции	9,02	0,003
Вариант термоабляции (малоинвазивная/открытая)	7,55	0,045
Гемоглобин на 1 сутки после операции	6,99	0,049
Уровень альбумина на 1 сутки после операции	8,03	0,003

На основании проведенного многофакторного анализа создана прогностическая шкала, на основании которой можно определить вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений. Для прогнозирования развития ранних послеоперационных осложнений создана 4-балльная шкала оценки девяти факторов риска. В зависимости от степени статистической значимости фактора риска ему присваивается определенный балл (Таблица 3).

Таблица 3. Балльная оценка факторов риска развития осложнений после термоабляции колоректальных метастазов в печени.

Фактор	0 баллов	2 балла	4 балла
Предоперационный период			
Размер метастаза в печени, см	Менее 5	6 и более	
Общий билирубин до операции, мкмоль/л	Менее 20	21 и более	
Интраоперационные факторы			

Вариант термоабляции	Малоинвазивная	Открытая	
Продолжительность маневра Прингла, мин	Менее 15		16 и более
Объем кровопотери, мл	Менее 1000		1001 и более
Ранний послеоперационный период (1е сутки)			
Гемоглобин на 1 сутки после операции, г/л	101 и более	Менее 100	
Уровень лактата на 1 сутки п/о, ммоль/л	Менее 2		Более 2
Общий билирубин на 1 сутки после операции, мкмоль/л	Менее 30		31 и более
Уровень альбумина на 1 сутки после операции, г/л	33 и более	Менее 32	

Расчет прогноза проводится по формуле:

$$P = (\text{Сумма факторов риска у конкретного пациента})/26*100\%$$

На основании P можно выделить следующие прогностические группы:

I группа 0-31% - неосложнённое течение послеоперационного периода отмечено у 55 (96%) пациентов, осложненное (I-II по Clavien-Dindo) у 2 (4 %).

II группа 32-54% - неосложненное течение было у – 0 (0%) пациентов, осложнения II степени по Clavien-Dindo у 1(9,1%) пациента, IIIa – у 9 (81,8%), IIIb – у 1(9,1%). Пациентов с P от 32 до 54 можно отнести к группе промежуточного риска, развития послеоперационных осложнений средней степени тяжести.

III группа - 55 и более % - неосложненное течение послеоперационного периода отмечено у 0 (0%) пациентов, развитие осложнений I-II степени по Clavien-Dindo у 0(0%) пациентов, IIIa – 1 (11,0%), IIIb – 4 (44,5%), IV и V – 4

(44,5%). Пациенты с $P > 55\%$ относятся к группе высокого риска развития тяжелых послеоперационных осложнений.

На основании установленных в логистическом регрессионном многофакторном анализе предикторов развития осложнений раннего послеоперационного периода рассчитана площадь под кривой (AUC) для сочетания этих факторов при построении ROC-кривых. AUC составила 0,984, что соответствует значительной предиктивной ценности данной комбинации факторов в отношении прогноза развития послеоперационных осложнений.

Анализ отдаленных послеоперационных результатов.

Исследование качества жизни пациентов в послеоперационном периоде

В исследовании проведена оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде при помощи шкал ECOG, Карновского и EORTC. Анкетирование пациентов для оценки качества жизни проводилось перед оперативным вмешательством непосредственно, перед выпиской пациента из стационара и в отдаленном послеоперационном периоде (3,6,12,24,36,60 месяцев).

При проведении сравнительного анализа показателей ECOG и Карновского отмечено статистически значимое увеличение показателей качества жизни пациентов. При анализе, проведенном при помощи EORTC в пред- и послеоперационном периоде получены следующие данные: показатели общего состояния здоровья, физического функционирования, эмоционального, ролевого, социального и когнитивного функционирования, боли, нарушения сна, запора и диареи статистически значимо ниже в послеоперационном периоде ($p < 0.05$). Таким образом, отмечено статистически значимое увеличение показателей не только общего физического состояния, но и ряда симптоматических – боли, нарушения стула, сна и других. Результаты опроса при помощи EORTC представлены на Рисунке 1.

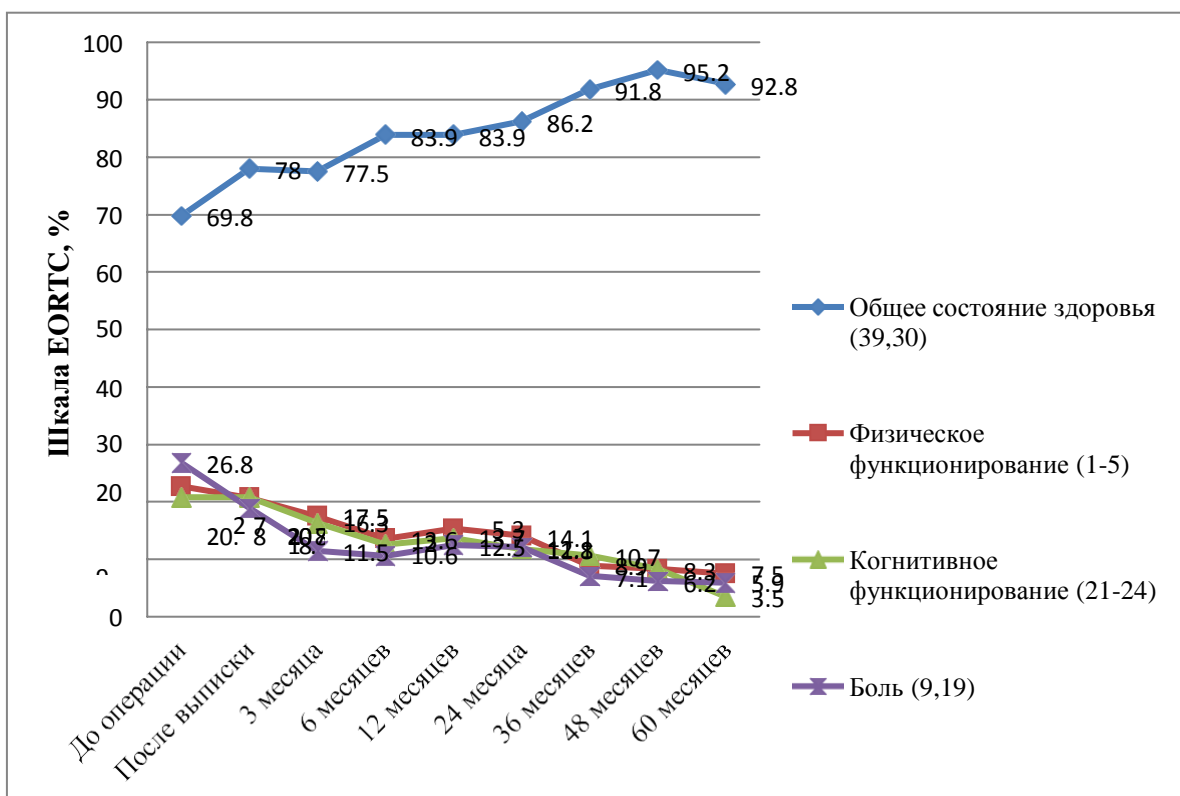


Рисунок 1. Качество жизни пациентов согласно опроснику EORTC в пред- и послеоперационном периоде.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов после проведения различных методов локальной термодеструкции.

Оценка послеоперационной продолжительности жизни.

В отдаленные сроки была отслежена выживаемость 69 (89,6%) прооперированных пациентов. Медиана общей выживаемости и 1-, 2-, 3-, 5-летняя выживаемость в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства представлены на Рисунке 2.

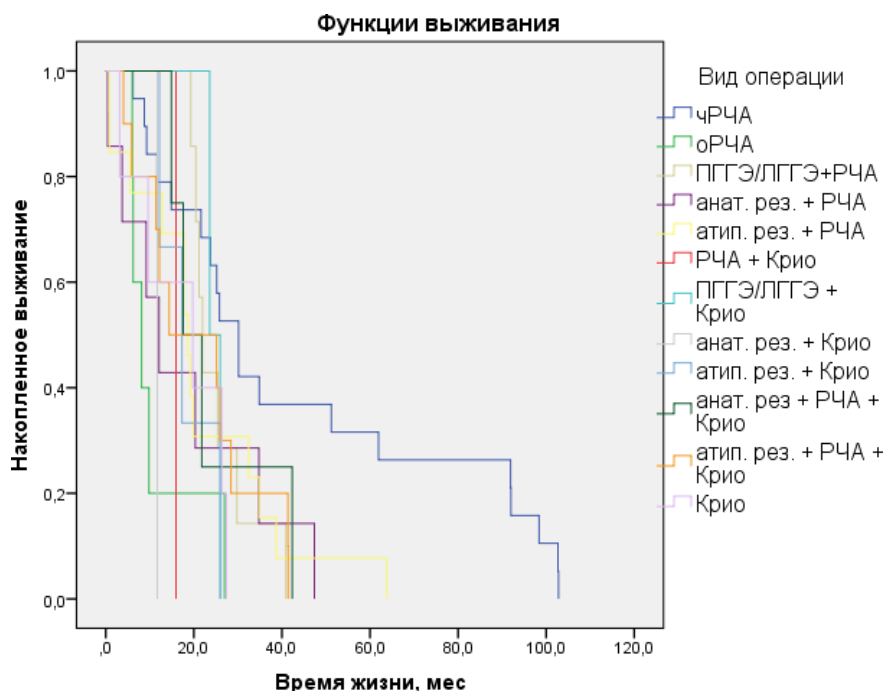


Рисунок 2. Выживаемость пациентов в зависимости от варианта термодеструкции.

В настоящем исследовании проведен анализ послеоперационной выживаемости пациентов, определение факторов риска неблагоприятного исхода в одно- и многофакторном анализе.

Согласно проведенному анализу отдаленная общая выживаемость статистически значимо выше у пациентов, перенесших чРЧА, по отношению к лапаротомной РЧА (медиана выживаемости 30,18 мес при проведении чРЧА, $p = 0,000$). Это может быть связано с основными критериями выбора пациентов для проведения чрескожной РЧА: малые размеры и количество метастазов.

Проведено сравнение послеоперационных результатов пациентов, перенесших различные виды лапаротомной локальной термодеструкции без/в сочетании с резекцией печени. Выживаемость пациентов, перенесших различные комбинации методов локальной термодеструкции, была выше по отношению к применению только одного метода (медиана выживаемости 23,9 мес. после сочетания анатомической резекции печени в сочетании с КД

и РЧА или 8,13 мес. после открытой интраоперационной РЧА без проведения резекции печени или 15,3 мес. после проведения КД). Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы. При анализе результатов получено увеличение продолжительности жизни при проведении комбинации различных методов локальной термодеструкции. Таким образом, применение комбинации различных методов локальной термодеструкции в сочетании с адьювантным химиотерапевтическим лечением может привести к значительному увеличению послеоперационной выживаемости.

Проведен анализ отдаленных результатов в зависимости от наличия у пациента К- и N-ras и MSS мутаций. При анализе не выявлено статистических различий в отдаленной выживаемости у пациентов с мутационным и диким типами. Это может быть связано с малым количеством пациентов в выборке с мутационным типом колоректального рака (5 пациентов с мутационным типом KRAS и 1 пациент с MSS).

Проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от степени дифференцировки клеток и выявлено, что общая 1-, 3-, 5 -летняя выживаемость у больных с высоко дифференцированной аденокарциномой - 82,5%, 36,0%, 0% соответственно, умеренно дифференцированной аденокарциномой общая 1-, 3-, 5- летняя выживаемость составили 84,2%, 35,6% и 16,8% соответственно. 1-,3-, 5- летняя выживаемость у пациентов с низко дифференцированной аденокарциномой кишечного типа – 67,5%, 25,5% и 0%. Выявлено, что низкая степень дифференцировки печеночного метастаза является одним из факторов риска неблагоприятного послеоперационного прогноза. Полученные результаты соответствуют данным литературы.

Также проведен анализ послеоперационной выживаемости и количества проведенных предоперационных курсов ПХТ и выявлено, что общая 1-, 3- 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших менее 15 курсов ПХТ (86,8%, 32,5%, 18,2%, соответственно), была статистически значимо выше, чем у

пациентов, перенесших 16 и более курсов ПХТ (общая 1-, 3-, 5- летняя выживаемость составили 62,5%, 18,3% и 0% соответственно). Общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших оперативное вмешательство продолжительностью менее 300 мин, составила 76,8%, 35,5%, 18,6% соответственно и была статистически значимо выше, чем у пациентов, перенесших оперативное вмешательство продолжительностью 301 мин и более (общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость составили 61,8%, 23,4% и 7% соответственно). Определено, что общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость пациентов с 6 и более очагами составила 55,6%, 27,8%, 0% соответственно и была статистически значимо ниже, чем у пациентов с 1-5 метастазами (общая 1-, 3- 5-летняя выживаемость составили 68,5%, 35,8% и 18,2% соответственно).

На основании проведенного анализа можно заключить, что к основным статистически значимым факторам низкой послеоперационной выживаемости в однофакторном статистическом анализе являются: количество перенесенных курсов ПХТ в предоперационном периоде 16 и более, более 6 метастазов в печени, продолжительность оперативного вмешательства более 301 минуты, низко дифференцированная аденокарцинома кишечного типа. Проведен многофакторный анализ факторов риска низкой послеоперационной выживаемости. По данным исследования основными факторами риска неблагоприятного послеоперационного прогноза в многофакторном анализе являются: общее количество метастазов в печени > 6 , курсов предоперационной полихимиотерапии > 16 , перенесенных курсов полихимиотерапии по схеме FOLFIRI > 6 , низко дифференцированная аденокарцинома (Таблица 4).

Таблица 4. Многофакторный анализ послеоперационной отдаленной выживаемости.

Фактор прогноза	Значимость фактора	Уровень достоверности фактора
Общее количество метастазов в печени	10,55	0,0001
Общее количество курсов предоперационной ПХТ	10,25	0,006
Общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI	9,55	0,005
Степень дифференцировки опухоли	10,23	0,0004
Планируемый объем оперативного вмешательства	8,25	0,049
Продолжительность операции	6,55	0,121

Для прогнозирования неблагоприятного послеоперационного исхода предложена многофакторная шкала, направленная на рационализацию проведения основных диагностических и лечебных мероприятий. Прогностическая шкала представлена 4-балльной системой оценки пяти различных факторов. В зависимости от значения факторов риска ему присваиваются определенные баллы (0, 2 или 4 балла).

Баллы, полученные при обсчете шкалы, суммируются, принадлежность пациента к определенной группе прогноза обсчитывается по формуле:

$$P = (\text{Сумма факторов риска у конкретного пациента})/18 * 100\%$$

На основании Р можно выделить следующие прогностические группы:

I вариант (0-43%) группа благоприятного прогноза - продолжительность жизни менее 12 месяцев - 0%, 13-23 месяца – 3 (10,3%), 24 месяца и более – 26 (89,7%).

II вариант (44-55%) группа промежуточного прогноза - продолжительность жизни менее 12 месяцев - 3 (9,6%), 13-23 месяца – (83,9%), 24 месяца и более – 2 (6,5)%.

III вариант (55 и более %) группа неблагоприятного прогноза - продолжительность жизни менее 12 месяцев - 15 (88,2%), 13-23 месяца – 2 (11,8%), 24 месяца и более – 0%.

На основании установленных в логистическом регрессионном многофакторном анализе предикторов развития неблагоприятного послеоперационного прогноза рассчитана площадь под кривой (AUC) для сочетания этих факторов при построении ROC-кривых. Площадь под кривой составила 0,865, что соответствует значительной предиктивной ценности данной комбинации факторов в отношении прогноза развития послеоперационных осложнений. Вероятность оценки риска оказалась достоверной ($P < 0,001$) при доверительном 95% интервале 0,744 – 0,986.

При выявлении на этапе планирования оперативного лечения факторов риска низкой послеоперационной выживаемости возможно применение индивидуальной дифференцированной тактики лечения по согласованию с врачами-онкологами. При выявлении принадлежности пациента к III группе (неблагоприятного прогноза) возможно рассмотрение вопроса о проведении первым этапом неoadьювантной полихимиотерапии, а после достижением пациента II группы прогноза возможно применение комбинации методов локальной термодеструкции и/или полихимиотерапии. При принадлежности пациента к I или II прогностической группе по согласованию с онкологами - химиотерапевтами целесообразно проведение первым этапом оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация различных методов локальной термодеструкции не приводит к увеличению летальности у пациентов с метастазами колоректального рака в печени. Частота развития послеоперационных осложнений IV-V степени по Clavien составила 5% и не зависела от варианта термодеструкции.
2. Комбинация различных методов локального термического воздействия при метастазах колоректального рака в печени улучшает качество и продолжительность жизни пациентов (медиана выживаемости 23,9 мес. при сочетании анатомической резекции печени, криодеструкции и РЧА, 8,13 мес. после открытой интраоперационной РЧА без проведения резекции печени, 15,3 мес. после проведения криодеструкции).
3. Факторами риска развития послеоперационных осложнений являются: размер метастазов > 5 см, уровень общего билирубина > 21 мкмоль/л до операции, кровопотеря > 1000 мл, объем операции (малоинвазивная/открытая), применение маневра Прингла > 15 минут, уровень общего билирубина на первые сутки после операции > 31 мкмоль/л, лактат крови > 2 ммоль/л, гемоглобин < 100 г/л, альбумин < 32 г/л. Эти факторы послужили основой для разработки шкалы оценки ранних послеоперационных осложнений после термодеструкции метастазов колоректального рака в печени.
4. Отдаленная выживаемость достоверно ниже при количестве метастазов в печени > 6 , курсов предоперационной полихимиотерапии > 16 , перенесенных курсов полихимиотерапии по схеме FOLFIRI > 6 , низко дифференцированной аденокарциноме. Эти факторы легли в основу оценки отдаленного прогноза после термодеструкции нерезектабельных колоректальных метастазов в печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уменьшения количества ранних послеоперационных осложнений при локальной термодеструкции рекомендована оценка всех факторов риска

развития осложнений и их коррекцию.

2. При неблагоприятном прогнозе продолжительности жизни (менее 12 месяцев) целесообразно отказаться от термодеструкции и оперативного лечения в пользу химиотерапевтического лечения.

3. Для достижения максимального эффекта проводимого лечения рекомендовано применение комбинации различных вариантов термодеструкции с возможным проведением резекции печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чжао А.В., Гурмиков Б.Н., Вишневский В.А., **Олифир А.А.**, Гаврилов Я.Я., Маринова Л.А., Усмонов У.Д. Двухэтапная резекция печени при внутриспеченочном холангиоцеллюлярном раке. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(1):106-112
2. Вишневский В.А., Айвазян Х.А., Икрамов Р.З., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Варава А.Б., Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Гончаров А.Б., **Олифир А.А.**, Пахомова А.Ю., Бугаев С.А., Чжао А.В. Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):15-26
3. Чжао А.В., Вишневский В.А., Ионкин Д.А., **Олифир А.А.**, Айвазян Х.А., Коваленко Ю.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А. Выбор метода локальной деструкции метастазов колоректального рака в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(4):30-36.
4. **Олифир А.А.**, Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Гаврилов Я.Я., Степанова Ю.А., Юрковская А.И., Вишневский В.А., Чжао А.В. Радиочастотная абляция и криодеструкция в лечении колоректальных метастазов в печени (обзор литературы). *Высокотехнологическая медицина*. 2020; 1: 41-50.
5. Ионкин Д.А., **Олифир А.А.**, Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А., Бугаев С.А., Чжао А.В. Применение методов локальной термодеструкции в лечении метастазов колоректального рака в печени.

Высокотехнологическая медицина. 2020; 4: 26-32.

6. **Олифир А.А.**, Ионкин Д.А., Грицкевич А.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Карельская Н.А., Чжао А.В. Криодеструкция в лечении опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы). Высокотехнологическая медицина. 2021; 1: 21-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГГЭ – гемигепатэктомия

КД – криодеструкция

КРР – колоректальный рак

МВА – микроволновая абляция

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия

ПХТ - полихимиотерапия

РГГЭ – расширенная гемигепатэктомия

РЧА – радиочастотная абляция

УЗИ – ультразвуковое исследование

чРЧА – чрескожная радиочастотная абляция

AUC – площадь под кривой (area under the curve)

FOLFIRI – режим полихимиотерапии, включающий фолинат кальция

(лейковорин), фторурацил, иринотекан (folinic acid, fluorouracil, irinotecan)