

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.В. ВИШНЕВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
на правах рукописи

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)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Чжао Алексей Владимирович

доктор медицинских наук
Грицкевич Александр Анатольевич

Москва – 2023 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Цели и задачи работы.....	5
Научная новизна.....	6
Теоретическая и практическая значимость.....	6
Внедрение в практику.....	7
Апробация работы.....	7
Публикации.....	8
Структура диссертации.....	8
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Введение и эпидемиология колоректального рака.....	9
1.2 Химиотерапия у пациентов метастатическим раком печени.....	9
1.3 Локальная термодеструкция в лечении метастатического рака печени.....	13
1.4 Радиочастотная абляция в лечении колоректальных метастазов.....	14
1.4.1 Чрескожная РЧА.....	17
1.4.2 Лапароскопическая РЧА.....	19
1.4.3 Открытая РЧА.....	21
1.4.4 Оценка эффективности РЧА.....	22
1.4.5 Осложнения РЧА.....	22
1.4.6 Отдаленные результаты РЧА.....	23
1.5 Криодеструкция при метастатическом раке печени.....	25
1.5.1 Механизм криодеструкции.....	25
1.5.2 Чрескожная криодеструкция.....	29
1.5.3 Открытая криодеструкция.....	31
1.5.4 Оценка эффективности криодеструкции.....	32
1.5.5 Осложнения криодеструкции.....	32
1.5.6 Отдаленные результаты криодеструкции печеночных метастазов	
КРР.....	33

1.6 Отдаленные результаты применения РЧА и криодеструкции.....	34
1.7 Оценка качества жизни онкологических пациентов после проведенной операции.....	35
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	37
2.1 Дизайн исследования.	37
2.2 Протокол обследования и лечения больных.....	38
2.2.1 Общая характеристика больных.....	38
2.2.2 Предоперационная оценка состояния пациента.....	40
2.2.3 Методы локальной термодеструкции.....	42
2.2.3.1 РЧА.....	42
2.2.3.2 Криодеструкция.....	43
2.3 Характеристики оперативных вмешательств.....	44
2.4 Послеоперационное ведение пациента.....	46
2.5 Статистическая обработка материала.....	48
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.....	49
3.1 Факторы риска развития послеоперационных осложнений.....	50
3.1.1 Определение факторов риска предоперационного периода.....	51
3.1.2 Определение факторов риска интраоперационного периода.....	52
3.1.3 Послеоперационные факторы риска развития осложнений.....	53
3.2 Многофакторный анализ факторов риска послеоперационных осложнений. Линейная прогностическая шкала определения риска развития послеоперационных осложнений. Клинические примеры.....	57
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	64
4.1 Исследование качества жизни пациентов в послеоперационном периоде.....	64

4.2 Послеоперационная продолжительность жизни	67
4.3 Многофакторный анализ послеоперационной отдаленной выживаемости. Линейная шкала прогнозирования выживаемости.....	74
4.4 Клинические примеры.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Опросник EORTC-QLQ-C30.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Шкала Карновского.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Шкала ECOG.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Прогнозирование отдаленной выживаемости у пациентов с метастазами КРР.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Метастазы в печени выявляются у 50% пациентов с колоректальным раком (КРР). Летальный исход без лечения в большинстве случаев наступает через 5-11 месяцев после постановки диагноза [120]. В 50% случаев метастатическое поражение печени является синхронным, у 50% пациентов они выявляются в течение ближайших 5 лет [3,10, 79].

Радикальное хирургическое вмешательство является единственным методом, позволяющим достичь 37-45%, а при комбинированном лечении 50% 5-летней выживаемости [149]. Медиана общей выживаемости после радикальной операции достигает 35-40 месяцев. Резектабельность у пациентов с метастазами КРР в печени составляет 15-20%. 80% пациентов показаны различные методы минимально инвазивного или химиотерапевтического лечения [149]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с вторичными новообразованиями печени требуют оптимизации подходов к использованию различных методов локальной деструкции, в том числе их сочетания с оперативным лечением и системной полихимиотерапией.

Цель и задачи работы

Цель исследования: 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

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 в практику

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

Апробация работы

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.

Публикации

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение и эпидемиология колоректального рака

В XXI веке отмечается резкое увеличение онкологических заболеваний в России. Прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2003 по 2011 г. составил 19,6% у мужчин и 18,4% у женщин, раком прямой кишки - 15% и 9% соответственно [10]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России КРР занимает второе место после рака легкого. Согласно данным GLOBOCAN Всемирной организации здравоохранения в 2018 году от КРР умерло 861 000 человек [41]. Метастатическое поражение печени выявляется на разных стадиях заболевания более чем у 45-50% пациентов КРР. Продолжительность жизни без лечения у подобных пациентов не более 5-11 месяцев после постановки диагноза [120].

Радикальная операция позволяет достичь 37-45%, а в некоторых случаях 50% 5-летней выживаемости [3, 10, 79, 149]. Респектабельность метастазов КРР в печени не превышает 15-20%, остальным пациентам показаны различные методы локорегионального или химиотерапевтического лечения [149].

1.2 Химиотерапия у пациентов с метастатическим раком печени

Согласно данным Европейской ассоциации онкологов, всех пациентов с КРР можно разделить на 4 клинические группы (Таблица 1) [132, 149].

Таблица 1. Клинические группы пациентов с КРР

	Группа 0 Резектабельные	Группа 1 Потенциально резектабельные	Группа 2 Нерезектабельные	Группа 3 Нерезектабельные
Клинические проявления	Изначально резектабельные метастазы в печени или легкие	Нерезектабельные метастазы в печени или легких, после ПХТ - резектабельные	Множественные метастазы в печени и/или легких	Множественные метастазы в печени и легких, неподходящие для резекционного вмешательства. Пациенты с сопутствующими заболеваниями,

				которым противопоказано хирургическое лечение и ПХТ
Цель лечения	Выздоровление	Максимальное уменьшение размера опухоли	Клинически значимое уменьшение диаметра опухоли Контроль над заболеванием	Остановить/замедлить прогрессирование заболевания, менее актуально – уменьшение размера опухоли, более – улучшить функциональный статус пациента
Возможные терапевтические опции	Хирургическое лечение без неoadьювантной химиотерапии	Применение неoadьювантной химиотерапии, в последующем - хирургическое лечение – радикальная операция с/без применения методов локальной термодеструкции	Применение неoadьювантной химиотерапии (комбинированной), в последующем решение вопроса о хирургическом лечении – резекции печени и/или применении методов локальной термодеструкции	Тактика лечения в зависимости от состояния пациента. Применение монокимиотерапии или нетоксичных вариантов комбинированной ПХТ

При обследовании пациентов с метастатическим раком печени важно определение наличия мутаций в клетках опухоли белков семейства RAS (K- и N-RAS), BRAF и MSI.

KRAS – это ген - представитель семейства онкогенов Ras (в том числе с геном N-RAS) [56, 116, 129], которые участвуют в регуляции процесса апоптоза. Название происходит от гена со схожим белковым строением Kirsten ras oncogene [129]. По литературным данным, мутация KRAS ассоциирована с худшими онкологическими результатами. BRAF — это белок - кодирующий ген, продукты которого регулируют сигнальные пути клеточного апоптоза [32, 124]. Также отмечено, что при колоректальном раке наличие мутации гена BRAF ассоциировано с худшими онкологическими результатами лечения [32,124].

Микросателлитная нестабильность (в расшифровке Microsatellite Instability - MSI) – это индекс, указывающий на вероятность появления геномных мутаций в опухолевой ткани [56]. Отмечается, что наличие MSI в опухолевой ткани также ассоциировано с худшим онкологическим прогнозом.

Химиотерапевтический подход к лечению метастатического рака печени кардинально различается в зависимости от клинической группы больных или наличия активирующих мутаций в генах промоторах или супрессорах опухолевого роста.

В клинической группе 0 без наличия мутаций проведение неоадьювантной химиотерапии не показано, а целесообразно в первую очередь проведение хирургического лечения с дальнейшим проведением ПХТ. После оперативного лечения в объеме R0 или R1 рекомендуется проведение адьювантной ХТ (6 мес. лечения по схеме FOLFOX, XELOX или проведение лечения фторпиримидинами в монорежиме). Добавление моноклональных антител к ХТ при резектабельных метастазах в печени не показано, так как возможно ухудшение отдаленных результатов [3, 10, 149]. При наличии мутаций (K-RAS, MSI) возможно проведение 4-6 курсов неоадьювантного химиотерапевтического лечения, а в дальнейшем – оперативного лечения [132].

В клинической группе 2 при потенциально резектабельных метастатических очагах рекомендуется проведение максимально эффективного режима ПХТ (FOLFOX, XELOX или FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI), целью которого является достижение объективного эффекта в виде уменьшения размеров опухоли и перевод нерезектабельных метастазов в резектабельные. Неоадьювантная терапия позволяет добиться эффекта у 15-30% пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени [78,149]. Применение режимов химиотерапевтического лечения FOLFOX или FOLFIRI увеличивают резектабельность у 9-33% пациентов, применение комбинированного режима FOLFOXIRI увеличивает резектабельность у 12-36%, медиану безрецидивной выживаемости с 6,9 до 9,8 мес. и медиану общей выживаемости с 16,7 до 22,6 мес., однако данный режим химиотерапевтического лечения сопряжен с

большим количеством побочных эффектов (периферическая невропатия и нейтропения) [136]. Применение таргетной терапии вместе с химиотерапевтическим лечением также увеличивает резектабельность и безрецидивную выживаемость. Доказано, что применение цетуксимаба, так и панитумаба совместно с FOLFOX или FOLFIRI при отрицательном мутационном статусе KRAS повышает резектабельность метастатического рака печени в 2-3 раза, но не общую и безрецидивную выживаемость [45, 149]. Во французском многоцентровом исследовании OPTILIV цетуксумаб позволил достичь резектабельности в 30% случаях у пациентов с отсутствием мутации KRAS, при применении бевацизумаба в комбинации с XELOX и FOLFOX, отмечено повышение резектабельности (с 6,1% до 8,4%) и безрецидивной выживаемости (с 8 до 9,4 мес) при положительном мутационном статусе [73]. Отмечено, что пациенты, которым требовалась длительная химиотерапия (> 12 циклов) для достижения резектабельности, имели более высокую частоту послеоперационных осложнений и худшие онкологические результаты [45, 136].

Согласно литературным данным, оптимальной опцией для повышения резектабельности является применение триплета FOLFOXIRI [149] в сочетании с таргетной терапией (в зависимости от мутационного статуса) и последующей ее оценкой после 4–6 циклов ПХТ. При отсутствии прогрессирования или уменьшения количества и размеров очагов, показано одновременное или последовательное удаление метастазов и первичной опухоли с решением вопроса о применении дополнительных методов локорегионального лечения [101].

В послеоперационном периоде рекомендуется проведение адьювантной ПХТ по программе FOLFOX или XELOX до достижения суммарной продолжительности 6 мес. (с учетом предоперационной ПХТ) [132], без проведения таргетной терапии в случае R0 резекции. При резекции в объеме R1–R2 возможно продолжение терапии предоперационной комбинацией химиопрепаратов и иммунотерапии до достижения суммарной продолжительности 6 мес. В случае прогрессирования метастатических очагов

или невозможности их удаления лечение проводят в соответствии с принципами лечения больных с нерезектабельными метастазами [132, 149].

В случае нахождения пациента в 3-й клинической группе при генерализованном раке ободочной кишки с нерезектабельными синхронными метастазами рекомендуется применение комбинированной ПХТ (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FOLFOXIRI) с возможным добавлением таргетных препаратов: цетуксимаба или панитумумаба при отсутствии мутации RAS и BRAF, бевацизумаба — вне зависимости от статуса RAS и BRAF [45, 56]. Цель лечения — максимально длительный контроль заболевания, уменьшение количества и размеров очагов при сохранении адекватного качества жизни. В процессе ХТ каждые 1,5–2 мес. необходима повторная оценка резектабельности. При стабилизации или уменьшения размеров очагов в печени и отсутствии неудалимых внепеченочных метастазов и общих противопоказаний возможно применения хирургического лечения – резекционного и/или локорегионального [51, 52, 66].

Для пациентов из 4-й клинической группы применимы те же режимы ПХТ, что и для 3, но с редукцией терапевтической дозы в зависимости от состояния пациента [132, 149] вплоть до проведения монокимиотерапии или отказа от нее. В настоящий момент проводятся исследования по проведению регионарной химиотерапии у пациентов с полной непереносимостью системной ПХТ [13, 73]. Применение регионарного введения цитостатиков в печеночную артерию позволило в ряде случаев добиться 85% 2-летней выживаемости у пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени [73].

1.3 Локальная термодеструкция в лечении метастатического рака печени.

Современные химиопрепараты, в том числе и применение таргетной терапии на одном из этапов лечения контролируют прогрессию заболевания, однако в дальнейшем к проводимой терапии возможно развитие резистентности. Это

относится к пациентам из 2 и 3 клинических групп. В таких случаях возможно применение локорегионального лечения [70-72, 74].

К методам локорегионального лечения относятся нетермические и термические методы.

К нетермическим методам относятся:

1. Химическая (инъекции этанола/уксусной кислоты)
2. Брахитерапия/стереотаксическая лучевая терапия
3. Фотодинамическая терапия
4. Электрохимический лизис
5. Электропорация

К термическим методам относятся:

1. Радиочастотная (РЧА)
2. Микроволновая (МВА)
3. Лазерная
4. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук
5. Криодеструкция (КД) [149]

Наиболее популярными являются радиочастотная абляция и криодеструкция, что связано с их высокой эффективностью и относительно малым количеством послеоперационных осложнений [63, 67, 68, 82]

1.4 Радиочастотная абляция в лечении колоректальных метастазов.

Принцип использования высокой температуры для локальной деструкции тканей впервые был описан в Древнем Египте [7, 72] в 30 веке до н.э. Радиочастотная абляция (РЧА) в онкологии впервые была применена в 1910 году, при лечении рака мочевого пузыря, молочной железы и кожи [7, 72].

Основным принципом РЧА является локальное разрушение опухолевой ткани при прохождении через нее радиочастотного излучения. Тепловое повреждение клеток начинается при температуре 42 °С, но достижение полного некроза при этой температуре требует длительного воздействия – 3-50ч [7, 128]. При повышении температуры воздействия время экспозиции уменьшается

экспоненциально: при 51 °С деструкция клеток происходит в течение 2 минут, а при температурах выше 60 °С денатурация внутриклеточного белка, растворение клеточной липидной мембраны и гибель клетки происходит сразу [128].

В 80-х годах 20 века применение РЧА было ограничено из-за недостаточной теплоемкости и проблемой с охлаждением электродов. В настоящее время существует множество электродов и электродных систем для проведения РЧА. Распространены два принципиально отличающихся типа электродов: раскрывающиеся (expandable) – зонтичные (LeVeen, Christmas tree) и охлаждаемые (cool-tip) [7, 99, 110, 128] (Рис. 1 А и Б)

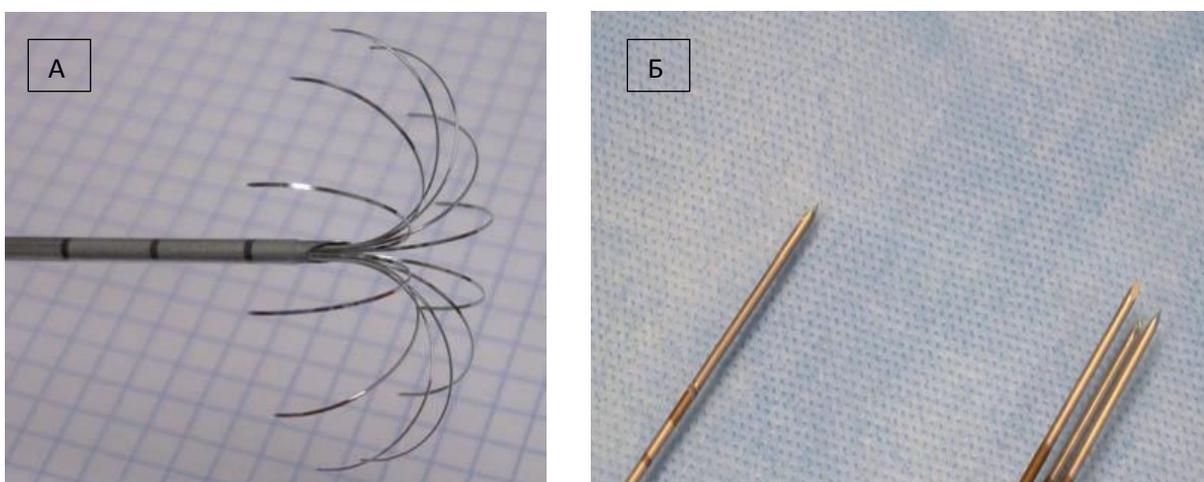


Рисунок 1. Виды электродов, применяемых при РЧА: А - Зонтичные и Б - охлаждаемые (Cool-tip) электроды [15]

Эффективность РЧА в лечении метастазов колоректального рака в печени доказана во многих клинических исследованиях [101, 106]. В 2017 году было проведено исследование, сравнивающее результаты лечения пациентов с нерезектабельными метастазами КРР в печени, которые перенесли РЧА в комбинации с ПХТ и только химиотерапевтическое лечение. В исследование включено 119 человек. В группе пациентов, которая проходила только химиотерапевтическое лечение, выживаемость была статистически достоверно ниже (медиана 40,5 месяцев против 45,6 мес. в группе с РЧА, 3,5,8 - летняя выживаемость была соответственно 55,2%, 30,3% и 8,9% против 56,9%, 43,1% и

35,9 %) [106] Проведено исследование - сравнение отдаленных результатов лечения пациентов, перенесших только резекцию печени и резекцию, в сочетании с РЧА при множественных билобарных метастазах КРР. При этом 5-летняя выживаемость в группе с РЧА в комбинации с резекцией печени была значительно выше (78% против 38%), что также подтверждает преимущества методики [37]

Возможно проведение РЧА чрескожно, лапароскопически и во время открытой операции. Первоначально радиочастотная абляция применялась исключительно в чрескожном варианте из-за малого диаметра электродов и невозможности обработки крупного очага [6-7].

С дальнейшим развитием электродов РЧА начали применять в открытой хирургии печени, также в сочетании с резекционными вмешательствами. РЧА возможно применять как для увеличения резектабельности пациентов с метастазами колоректального рака в печени, так и в дополнение к резекции печени [37].

Применение РЧА во время открытой или лапароскопической операции имеет ряд преимуществ. Во-первых, резекция печени сочетается с РЧА, для которой не всегда может быть применен чрескожный подход в связи с размерами и локализацией метастазов, это позволяет повысить радикализм операции. Во-вторых, имеется возможность проведения вмешательств под контролем ИОУЗИ. В-третьих, легко обеспечивается защита прилегающих органов от коагуляционной травмы [14, 23, 37].

Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях эффект РЧА сравним с результатами резекции печени. В 2018 г. ряд авторов сообщили, что отдаленные результаты резекционных вмешательств и РЧА при малых размерах и большом числе (более 4) очагов при метастатическом поражении печени статистически не отличаются: 5-летняя выживаемость в группе с РЧА составила 31,3% , при резекциях – 34,3% [83, 138].

1.4.1 Чрескожная РЧА.

Преимущества чрескожных методов очевидны: уменьшение сроков пребывания пациента в стационаре и относительно небольшое количество осложнений. Также чрескожное лечение обосновано при резидуальных очагах, а также рецидивах метастазов КРР в печени. Основным недостатком чрескожного лечения является то, что оно менее надежно для образований диаметром более 5 сантиметров и локализации метастазов на поверхности печени [83, 89, 135].

Проведение чРЧА возможно при наличии следующих условий:

1. Предшествующее оперативное лечение первичной опухоли, местный рецидив после проведенной резекции печени или РЧА, внутрипеченочное прогрессирование заболевания - появление новых очагов [89].
2. Отсутствие внепеченочных проявлений заболевания.
3. Не более 5 метастатических узлов в печени [135].
4. Диаметр узлов не более 5 см каждый.
5. Хорошая визуализация патологических очагов при УЗИ и/или КТ
6. Наличие акустического окна. Возможность безопасного доступа к метастазу (отдаленность от магистральных сосудов и желчных протоков)
7. Отсутствие близкого контакта, прилегания и прорастания к соседним органам (диафрагма, полые органы, почка, желчный пузырь, трубчатые структуры)
8. Наличие тяжелой сопутствующей патологии, являющейся противопоказанием к проведению оперативного лечения
9. Возможность экстренной лапаротомии в случае жизнеугрожающих осложнений (внутрибрюшное кровотечение; желчеистечение; перитонит) [5, 51]

Известно, что при диаметре метастаза более 5 см значительно выше риск неполной абляции и местного рецидива (0% против 20%) [59, 89]. Отдаленные результаты РЧА при диаметре очагов более и менее 2 см значительно отличаются: 3-х летняя безрецидивная выживаемость составляет

соответственно 61% и 32% [59]. Отдаленные результаты РЧА при диаметре метастазов 3,0-5,0 см не отличаются от таковых при образованиях меньшего диаметра при условии выполнения трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) после РЧА [95].

Противопоказаниями к чРЧА служат следующие факторы:

1. Прилегание или сдавление опухолью элементов гепатодуоденальной связки [28, 51]
2. Прилегание или прорастание крупных желчных протоков
3. Прилегание опухоли к полым органам (желудку или кишечнику)
4. Отдаленные метастазы [51]
5. Диссеминация опухоли и раковая кахексия

Проведение чРЧА под ультразвуковым контролем имеет ряд преимуществ: доступность, легкость и удобство применения, возможность контролировать процесс абляции в режиме реального времени, и многократного повторения в случае подозрения на неэффективность процедуры. чРЧА проблематична при плохой УЗ- визуализации, прорастании опухолью полых органов и трубчатых структур, низкой эхогенности [103, 140].

УЗИ контроль в процессе РЧА дает лишь приблизительную оценку размеров абляции в виду парообразования и появления акустической тени [30, 103]. Точность методики повышается при проведении РЧА под контролем КТ или МРТ [7, 31, 103]

При проведении чРЧА выделяются 5 этапов абляции:

1. планирование;
2. прицеливание;
3. мониторинг;
4. контроль эффективности;
5. оценки эффективности [7, 31, 103, 140]

Контроль эффективности проводится в режиме реального времени, при этом гиперэхогенная зона должна полностью перекрывать обрабатываемый метастаз. После завершения РЧА зона деструкции представляет собой яркую

гиперэхогенную область, диаметр которой должен превышать первоначальные размеры метастаза не менее, чем на 1 см. Важно достижение так называемого A0 статуса при проведении чРЧА. Одним из факторов риска раннего местного рецидива при проведении чРЧА является недостаточное перекрытие опухолевого очага (менее чем 5-10 мм.) [3, 103, 117-118].

1.4.2 Лапароскопическая РЧА.

Применение лапароскопического подхода при проведении РЧА дает возможность визуального контроля проведенной операции при поверхностно расположенных метастазах, а также применения интраоперационного УЗИ, более точного, чем чрескожное, для поиска метастатических очагов. При лапароскопической РЧА уменьшается вероятность повреждения полого органа. Лапароскопический доступ для РЧА печени был детально описан исследователями в 2010 и 2016 годах [23, 90].

Показания проведению лапароскопической РЧА:

1. Размер опухоли до 5 см.
2. Отсутствие внепеченочных проявлений заболевания.
3. Невозможность проведения чРЧА (в связи с анатомическими особенностями расположения очагов).

Противопоказания к проведению лапароскопической РЧА:

1. Выраженный спаечный процесс в брюшной полости.
2. Диссеминация онкологического заболевания [23].

Одним из главных критериев отбора пациентов для проведения лапароскопической РЧА - отсутствие спаечного процесса в брюшной полости, особенно в области правого подреберья, что после оперативных вмешательств на печени и кишечнике крайне редко встречается. Адгезиолизис удлиняет время операции и затрудняет само вмешательство. В этой ситуации проведение РЧА лапароскопическим доступом не показано, рекомендовано рассмотрение вопроса о выполнении чрескожного или открытого РЧА [90]. При минимально инвазивном доступе также отмечается ограничение подвижности электрода при

его позиционировании и движении ультразвукового датчика, кроме того лапароскопическая РЧА - полостная операция, выполняемая под общей анестезией, что увеличивает вероятность развития послеоперационных осложнений [23]. Одно из крупных исследований, посвященных ближайшим и отдаленным результатам лапароскопической РЧА при нерезектабельных метастазах КРР, было проведено в 2011 году [121]. В нем приняли участие 234 пациента с метастатическим раком печени, которые были признаны неподходящими для радикального хирургического лечения из-за распространенности онкологического процесса, наличия тяжелых сопутствующих заболеваний и высокого анестезиологического риска. Критерии исключения — отсутствие ответа на химиотерапию (80% пациентов), наличие отдаленных метастазов (23,5% пациентов) и более 12 метастазов в печени. Среднее количество очагов поражения и их размер составили $2,8 \pm 0,14$ и $3,9 \pm 0,2$ см соответственно. Между постановкой диагноза и проведением РЧА в среднем проходило 8 месяцев, в связи с проведением неoadьювантной полихимиотерапии. Медиана выживаемости составила - 32 месяца с момента постановки диагноза. При этом критерии плохого прогноза было большое количество метастазов (более 3) и высокий уровень РЭА (более 200 нг/мл) [121].

В 2013 году исследованы результаты лапароскопической РЧА и резекционных вмешательств метастазов КРР диаметром менее 3 см [14]. Пациенты, которым проводилась РЧА не подходили для проведения резекционного вмешательства в связи с выраженной сопутствующей патологией (высокие баллы ASA) и риском сердечно-легочных и других послеоперационных осложнений. В группе пациентов, которым проводилась только лапароскопическая РЧА, процент местного рецидива был выше, чем в резекционной группе (18 против 4%). С другой стороны, не было статистической разницы в общей 5-летней выживаемости (47 против 57%) или в медиане общей выживаемости (25 против 22 месяцев) [14].

Таким образом, применение лапароскопической РЧА приемлемо у пациентов с выраженными сопутствующими патологиями, которым проведение

резекционного вмешательства противопоказано, в то же время она имеет ограничения у пациентов с выраженным рубцово-спаечным процессом после перенесенных ранее открытых операций [14, 121].

1.5.3 Открытая РЧА.

Открытая РЧА применяется для увеличения радикальности операции, когда у пациента имеются билобарные метастазы в печени и планируется проведение симультанной резекции печени [6, 37]. При открытой РЧА позиционирование электрода осуществляется хирургом под контролем ИОУЗИ, что позволяет значительно повысить эффективность операции [6].

Показания к открытой РЧА:

1. Размер опухоли до 5 см.
2. Невозможность применения чрескожной или лапароскопической РЧА.
3. Дополнение к резекции печени (обработка очагов в остающейся части печени или края резекции при R1 резекции) [6, 37].

Противопоказания к открытой РЧА:

1. Прорастание опухолью крупного сосуда, полого органа.
2. Отдаленные внепеченочные метастазы [6, 7, 37, 103].

При проведении РЧА абляции применяется интраоперационное УЗИ для проведения навигации. Для этого используются специальные миниатюрные стерилизуемые датчики (чаще Т-образные), с функцией доплерографического исследования вместе со специальными адаптерами [37, 40]. Это позволяет более точно провести pistolетную биопсию и пункцию подлежащих РЧА патологических очагов, а также контролировать трубчатые структуры во время операции.

Основные этапы интраоперационного РЧА сходны с таковыми при чрескожной, включая обязательную коагуляцию абляционного канала, с целью профилактики кровотечения и имплантационного метастазирования [34, 35].

1.4.4 Оценка эффективности РЧА

Ультразвуковое исследование важно для диагностики ранних послеоперационных осложнений, а также оценки эффективности операции. В первые 5-7 суток из-за отека и газовых пузырей визуализация области РЧА затруднена, через 30 дней она выглядит как гипер- или изоэхогенная зона с гиперэхогенным ободком [30-31, 76, 98]. Ранняя оценка эффективности возможна при МРТ. МРТ в первые сутки после РЧА позволяет дифференцировать жизнеспособную паренхиму от некротизированных участков. Доказана высокая информативность МРТ при контроле зоны РЧА (класс доказательности С) [76]. Чувствительность МРТ при оценке эффективности РЧА составляет 89% (против 41% при КТ) [98]. Согласно международным рекомендациям МРТ целесообразно проводить в 1-е или после 14 суток после РЧА, так как развивающиеся на 2-е и последующие сутки экссудативно-инфильтративные изменения паренхимы печени затрудняют оценку эффективности проведенной термодеструкции [31, 98].

К ранним критериям эффективности РЧА относят:

- полное перекрывание зоны некроза опухолевой ткани (более 5 мм);
- отсутствием резидуальных фрагментов по периферии.

К поздним критериям эффективности РЧА относят:

- равномерность МР-сигнала от фиброзного ободка
- отсутствие локальной опухолевой прогрессии на периферии зоны РЧА [98, 140].

Применение различных методов диагностики в раннем и отдаленном послеоперационном периоде позволяет своевременно выявить местный рецидив в зоне абляции или вновь появившиеся очаги [30-31].

Анализ литературных данных свидетельствует об отсутствии единого протокола выполнения РЧА, что затрудняет оценку результатов.

1.4.5 Осложнения РЧА

При чрескожной и лапароскопической РЧА отмечается развитие стандартных для минимально инвазивных и пункционных вмешательств

осложнений. К самым тяжелым относятся внутрибрюшное кровотечение и перитонит, но они встречаются крайне редко. Общая частота осложнений, после РЧА не превышает 7—10%, а уровень послеоперационной летальности составляет от 0,5% до 1,4% [5, 23, 39]. В большинстве исследований акцентируют внимание на относительно высоком риске (6,9-8,0%) серьезных осложнений [34]. В послеоперационном периоде возможно развитие не только кровотечения и перитонита, но и абсцессов печени (0,9%), субкапсулярных гематом (0,5%), повреждений протоковой системы (стриктуры — 0,5%, биломы — 0,2%, желчеистечения в брюшную полость — 0,2%), печеночной недостаточности (0,8%) и сердечно-легочных осложнений (0,8%) [5, 39, 40, 49]. Частота осложнений при чРЧА составляет от 5 до 10%, при лапароскопической — от 7 до 15%, при открытой РЧА – от 8 до 26% [34, 40, 49, 52, 60-61].

1.4.6 Отдаленные результаты РЧА.

Результаты применения радиочастотной абляции в лечении метастазов колоректального рака в печени варьируются в связи с неоднородностью проводимых исследований, размеров и количестве опухолевых очагов, их молекулярно-генетических характеристик, различий в показаниях выполнения процедуры. Так результаты чрескожной РЧА у пациентов с мутацией в геноме KRAS хуже, чем у пациентов с диким геном [116].

При анализе литературы по отдаленным результатам применения различных методов локальной термодеструкции можно встретить следующие термины:

1. Продолженный рост опухоли — является результатом неполноценной термодеструкции, после чего отмечается рост необработанной опухолевых тканей
2. Местный рецидив — рецидивирование опухоли в зоне термодеструкции, при условии полноценной абляции метастазов

3. Прогрессирование онкологического процесса — появление новых метастатических очагов вне зоны абляции [52, 120].

Результаты РЧА метастазов колоректального рака в печени представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов РЧА метастазов КРР рака в печени по данным литературы.

Автор, год, число пациентов, диаметр и количество очагов	Выживаемость (%)				Медиана выживаемости (мес.)	Осложнения (%)
	1 год	2 года	3 года	5 лет	Медиана	
Berber et al. (2005) n=135, d = 1,2-10,2 см [22, 48, 94]	-	-	-	-	28,9	-
Elias et al. (2005) n=63, d = 0,4-10,1 см [34, 62, 100]	92	67	47	-	38	27
Machi et al. (2006) n=100, d = 0,3-17,4 см [80, 133]	90	-	42	31	28	5
Evrard et al. (2007) n=10, d = 0,3-4,5 см [33, 67]	-	-	-	-	-	0
Siperstein et al. (2007) n=234, d = 1,1-10,2 см [121, 123, 125]	-	-	20,2	18,4	24	-
Veltri et al. (2008) n=122, d = 0,5-8 см [93, 97, 135]	79	60	38	22	-	1
Gleisner et al. (2008) n=66, d = 2,5 см (сред) [50, 58, 70]	92	-	51	28	38,1	-
Leung et al. (2010) n=16, d = 1,0-3,5 см [65, 71, 95]	-	-	38	-	-	25
Sofocleous et al. (2011) n=56, d = 0,5-5,7 см [122, 134]	91	66	41	-	31	4
Yoon et al. (2012) n=27, d = 0,7-3,8 см [66, 144]	100	82	77	-	-	0
Lee et al. (2015) n=35, d = 1.8 см [52, 69, 127]	90	-	-	40	38	15
Ruers et al. (2017) n=30, d до 5 см [59, 106]	-	-	56.9	43.1	45.6	7
Jeon et al. (2017) n=38, d= 0,5-3.7 см [59, 73]	-	-	-	-	24	7
Среднее	87,5±7,9	68,8±8,1	47,5±17,4	27,6±11,9	31,1±7,2	8±7,5

1.5 Криодеструкция в лечении метастатического рака печени

Использование сверхнизких температур в лечении злокачественных опухолей было впервые предложено J. Arnott в Англии в 1850 г. и применялось в лечении опухолей кожи, молочной железы, опухолей матки и др. [4, 8, 11, 16]. Первые экспериментальные работы по криовоздействию на печень и поджелудочную железу были опубликованы в СССР в 1970 - 80 годах [1-2, 8]. Новый этап развития криохирургии был отмечен с 1990-х после внедрения в широкую клиническую практику КТ и МРТ [8].

Накопленный опыт подтвердил эффективность криодеструкции как паллиативного метода при метастатическом раке печени с целью купирования болевого синдрома и снижения темпов роста новообразований при местнораспространенных опухолях. Методика приводит к увеличению послеоперационной выживаемости с 5-11 мес. до 14-18 мес. [1-2, 8, 61, 146]. Ряд исследований показало, что криодеструкция не только приводит к локальному разрушению опухоли, но и стимулирует противоопухолевый иммунный ответ, улучшает качество жизни пациентов [87, 108].

Сравнение результатов лечения нерезектабельных метастазов КРР в печени с применением криодеструкции в комбинации с ПХТ, свидетельствовало об увеличении 2-летней продолжительности жизни по сравнению с группой пациентов, перенесших только ПХТ (71,9% против 51,6%) [75].

1.5.1 Механизм криодеструкции

Охлаждение тканей до предельно низких температур приводит к необратимому повреждению клеток и некрозу тканей (Рис 3.) при помощи как прямых механизмов (вызывающих термическое повреждение клеток), так и непрямых механизмов (за счет нарушения местной трофики тканей) [55]. Также необходимо выделить иммуноопосредованную отсроченную реакцию при проведении криодеструкции.

Повреждение клеток как прямое, так и опосредованное зависит от четырех факторов: скорость охлаждения, температура и время воздействия, и скорость оттаивания [20]. Чем выше скорость охлаждения и температура замораживания, тем большее количество внутриклеточных кристаллов льда образуется, при этом отмечается большее повреждение опухолевой ткани [21]. Как скорость, так и температура замораживания максимально высокие в центре криоапликатора и уменьшаются на его периферии, низкой температуры на периферии при несоблюдении техники обработки зачастую бывает недостаточно для холодового некроза клеток [24]. Кроме того, клетки разных типов тканей и разных опухолей имеют разные температурные пороги замораживания [64]. Тем не менее, почти все ткани демонстрируют последующую гибель клеток при быстром охлаждении ниже -40°C [18-19]. Важную роль имеет скорость оттаивания. Быстрое оттаивание увеличивает риск выживания опухолевой клетки, нарушая формирование внутриклеточных кристаллов льда. Доказано, что медленное пассивное оттаивание увеличивает количество некрозов опухолевой клетки при проведении криодеструкции [19, 141].

Прямые механизмы действия при проведении криодеструкции включают в себя 3 этапа – этап заморозки, оттаивания и местных трофических изменений [36].

Во время этапа заморозки в ткани образуются кристаллы льда во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. При кристаллизации жидкости внеклеточного пространства повышается осмотическое давление в межклеточном пространстве, что приводит к дегидратации клетки. [84]. Дегидратация клетки приводит к повреждению цитоплазмы и дестабилизации клеточной мембраны. Эти эффекты вместе с низкотемпературным воздействием приводят к денатурации белков и нарушению их 3-мерной структуры [36, 102]. Но при быстром охлаждении ткани при проведении криодеструкции не всегда происходит внутриклеточная дегидратация, зачастую на это не хватает времени. В связи с этим свободная жидкость

может оставаться внутри клетки во время замораживания, образуя кристаллы льда, что приводит к непосредственной гибели клеток [85]. Хотя точный механизм клеточного повреждения от образования кристаллов льда неизвестен, одной из причин разрушения клеток считается разрушение клеточной мембраны и повреждение органелл. [25]. Кристалл-индуцированная перфорация клеточной мембраны приводит к потере электрохимического градиента между клеткой и внеклеточным пространством, что разрушает механизм клеточного транспорта даже во время этапа медленного оттаивания ткани. При достаточно крупном размере отверстий в клеточной мембране происходит миграция клеточных структур в межклеточное пространство [25, 85].

Во время процесса оттаивания из-за тающего льда межклеточное пространство становится гипоосмолярным по отношению к внутриклеточному компартменту, таким образом, происходит сдвиг осмотической жидкости во внутриклеточное пространство [20, 25, 85]. Это приводит к клеточному отеку. Помимо этого, приток свободной жидкости во внутриклеточное пространство может привести к росту внутриклеточных кристаллов льда (Рис. 2), что приводит к еще большему разрушению клетки. [20]. При очень быстрой заморозке возможно кристаллообразование даже в межклеточном пространстве. Максимальная температура межклеточного кристаллообразования от -20 до -25 °C [44].

Третий этап при проведении криодеструкции — непрямая запрограммированная гибель клеток в связи с местными трофическими и электролитными нарушениями [53]. Несмотря на сохранение целостности клеточной мембраны и продолжения активного клеточного транспорта, внутриклеточное повреждение митохондрий может активировать семейство цистеин-аспартат протеаз (каспаз). Эти белки семейства каспаз расщепляют различные белки, активируя развитие апоптоза — программируемую гибель клеток. [147]. Гибель клеток в результате апоптоза обычно наблюдается на периферии абляции, где воздействие низких температур не является

летальным, но приводит к необратимой клеточной травме [29, 36]. Опосредованное повреждение клеток является результатом индуцируемых холодом изменений в тканях, вызывая неблагоприятную микросреду для клеточного выживания. Внутриклеточное образование ледяных кристаллов в кровеносных сосудах вызывает повреждение эндотелия и нарушает кровоснабжение тканей [39, 81]. Во время этапа оттаивания и реперфузии в зону криодеструкции происходит миграция тромбоцитов, образуются тромбы, что приводит к прогрессированию ишемии (Рис. 2) [139]. Высвобождение воспалительных цитокинов приводит к увеличению проницаемости сосудов, вызывая отек тканей [20, 47, 119, 130]. Воспалительные клетки - нейтрофилы и макрофаги уничтожают остатки опухолевых клеток. Этот процесс может продолжаться в течение недель или месяцев после криодеструкции, после чего он завершается формированием зоны коагуляционного некроза со скоплением нейтрофилов по периферии [109, 126, 139].

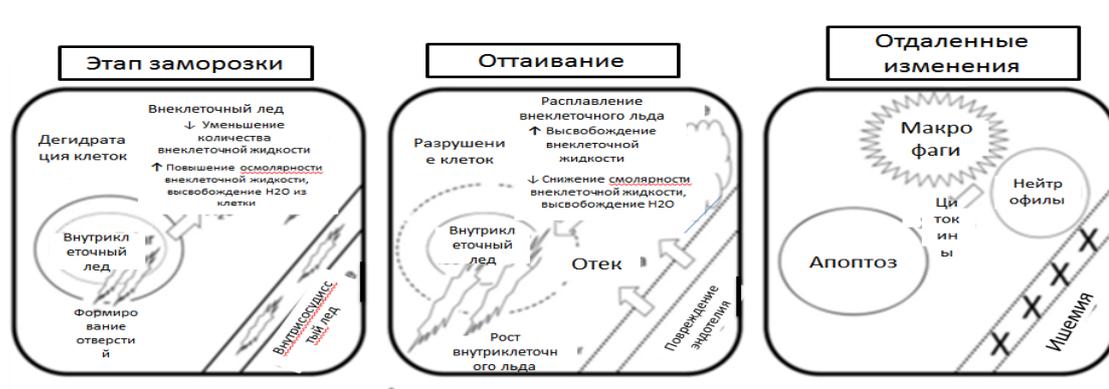


Рисунок 2. Механизм повреждения клеток при криодеструкции [139].

После фазы замораживания, оттаивания и непрямого клеточного повреждения множество чужеродных опухолевых антигенов попадает в системный кровоток, активируя антиген - специфический иммунный ответ. Таким образом, осуществляется четвертая стадия криодеструкции - иммуноопосредованная отсроченная реакция [15, 20, 29, 43, 91, 139, 150].

Показания к криодеструкции метастазов в печени [2, 8, 75]:

1. Нерезектабельные опухоли.
2. Противопоказания для выполнения больших по объему резекций.

Противопоказания к проведению открытой криодеструкции метастазов в печени [1, 2, 8, 75]:

1. Прорастание (или тесный контакт) полого органа на значительном протяжении.
2. Отдаленные метастазы.
3. Общие противопоказания к проведению открытой операции (тяжелое соматическое состояние больного, коагулопатия и т.д.).

Разработанная в последние годы аппаратура позволяет использовать криовоздействие как в виде самостоятельного, так и вспомогательного методов лечения. В настоящее время применяется не только криодеструкция в открытом операционном поле, но и лапароскопический и чрескожные подходы с использованием криозондов небольшого диаметра [49].

1.5.2 Чрескожная криодеструкция.

Чрескожная криодеструкция (ЧКД) проводится как под местной анестезией, так и под общим наркозом в зависимости от распространённости заболевания. Метод применим у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым противопоказано применение открытой криодеструкции или резекции печени [27,142]. Для ЧКД используются специальные криозонды, для заморозки осуществляется подача жидкого гелия, а во время медленного оттаивания - аргона [49]. Криозонды устанавливаются внутри опухоли-мишени под контролем одного из методов визуализации (УЗИ, КТ или МРТ) [54]. При проведении криодеструкции важно, чтобы «ice-ball» перекрывал опухоль не менее чем на 8–10 мм, для обеспечения достаточной температуры заморозки в опухоли (от -20 до -40 С в пределах 8–10 мм от границы ледяного шара) [27, 54]. Для полноценной обработки всей опухоли зачастую необходима установка нескольких зондов (до 25) с разными диаметрами рабочей поверхности, а также проведение нескольких циклов быстрой заморозки и медленного оттаивания [26]. При проведении чрескожной криодеструкции чаще всего используется ультразвуковой мониторинг для исключения повреждения соседних органов и сосудистых структур, а также оценки эффективности операции [46]. Основным

преимуществом ЧКД является возможность отличной ультразвуковой визуализации формирования “ice ball” в зоне криодеструкции, значительно меньше артефактов, чем при чРЧА [26,46]. Редко могут встречаться ультразвуковые артефакты по задней поверхности области криодеструкции [42].

Для проведения интраоперационного мониторинга при проведении ЧКД также используется компьютерная и магнитно-резонансная томография. Преимуществом компьютерной и магнитно-резонансной томографии является возможность контроля при проведении операции за сосудисто-секреторными структурами, полыми органами, задней поверхностью зоны криодеструкции, недостатками — достаточно высокая лучевая нагрузка при проведении компьютерной томографии и необходимость применения дополнительного оборудования [46].

Основные показания к проведению ЧКД:

1. Нерезектабельные метастазы КРР.
2. Общие противопоказания к операции.
3. Количество очагов не более 5.
4. Размер наибольшего очага менее 5 см.
5. Расположение очага вдали от полых органов.
6. Отсутствие внепеченочных проявлений заболевания [27, 38, 112-113, 142].

Основными преимуществами чрескожной криодеструкции под ультразвуковым контролем по сравнению с радиочастотной абляцией является ее обезболивающие и коллагеносохраняющие свойства; возможностью контроля температуры криозонда с минимальным риском повреждения окружающих структур и холодовых травм кожного покрова в области пункционного канала [42, 142].

Клиническое применение имеющейся на данный момент аппаратуры для ЧКД ограничено в виду его высокой стоимости, необходимости использования аргона и гелия, большой продолжительностью процедуры по

сравнению с чРЧА, использованием большого количества кризондов, а также риском опухолевой диссеминации по пункционному каналу [77].

Анализ результатов применения ЧКД при колоректальных метастазах в печени показал, что они не уступают таковым при чРЧА, частота местных рецидивов составила 6,4% , отдаленных – 47,2%, общая выживаемость - 78% (1- летняя), 41% (3 - летняя) и 23% (5- летняя) [77,143]. У пациентов, перенесших криодеструкцию 2-летняя продолжительность жизни превышала таковую у больных получавших только ПХТ (72 против 52%) [75]. Анализ литературы не выявил существенной разницы в осложнениях после ЧКД по сравнению с чРЧА [12, 75, 115].

1.5.3 Открытая криодеструкция.

Открытая криодеструкция при метастатическом раке печени проводится как самостоятельный метод, так и в дополнении к проведению резекции печени [114].

Основные показания к проведению открытой криодеструкции:

1. Нерезектабельные метастазы КРР
2. Количество очагов не более 5(если речь не идет о комбинации с резекцией печени)
3. Размер наибольшего очага менее 5 см
4. Отсутствие внепеченочного распространения КРР [27, 112-113, 142]

После проведения мобилизации печени при помощи интраоперационного УЗИ определяется точное число и локализация метастазов [114], выбираются соответствующего размера криоапликатора, а также составляется план проводимого оперативного вмешательства (очередность, последовательность криоабляции и возможной резекции печени).

В случае больших размеров опухоли возможно применение нескольких сеансов криодеструкции. После точного позиционирования криоапликатора включают подачу жидкого азота до достижения заданной температуры

аппликатора зонда от -190°C до -180°C [105, 111]. Процесс заморозки проводится под ультразвуковым контролем для визуализации формирования ледяного шара (ice-ball), основного интраоперационного критерия эффективности криодеструкции [111]. Для обеспечения эффективности криодеструкции необходимо, чтобы ice-ball перекрывал опухоль не менее, чем на 5-10 мм [49]. Для увеличения радикальности операции в некоторых исследованиях предложено применение нескольких последовательных циклов «быстрого замораживание — медленного оттаивание» [8, 49, 105].

1.5.4 Оценка эффективности криодеструкции.

Ультразвуковое исследование в раннем и отдаленном послеоперационном периоде является обязательным компонентом лечения [8]. МРТ по сравнению с КТ позволяет с большой точностью дифференцировать жизнеспособную печеночную паренхиму от девитализированных участков [8, 30, 105]. К ранним критериям эффективности криодеструкции относят полное перекрытие зоной некроза опухолевой ткани (не менее чем на 5-10 мм) в первые сутки после операции и уменьшение в размерах очага, равномерность его сигнала и отсутствие, к поздним- отсутствие продолженного роста и признаков жизнеспособности в обработанной метастазе в отдаленном послеоперационном периоде [49, 105].

1.5.5 Осложнения криодеструкции.

Описаны некоторые редкие специфические осложнения после криодеструкции [12, 115], такие, как «криогенный шок», связанный с массивным выбросом в кровоток воспалительных цитокинов на фоне быстрого разрушения опухолевых клеток в момент выполнения и в ближайшие часы после процедуры. Он может привести к гемолизу и полиорганной недостаточности, что возможно при заморозке крупных опухолей или большого числа метастатических очагов [115]. Частота других тяжелых осложнений достигает 2,8–6,3% [77, 104, 137, 143, 148]. К ним

относят внутривенные гематомы, разрыв печени, биломы, желчные и кишечные свищи, печеночно - почечную недостаточность [143,148], гематологические нарушения [77], а также диссеминацию опухоли через пункционный канал в 0,7–0,8% [104, 137]. Летальность после криодеструкции составляет от 0,6% до 1,5% [104, 137]. При небольших размерах метастатических очагов процент ранних послеоперационных осложнений после криодеструкции и РЧА сопоставим [75].

1.5.6 Отдаленные результаты криодеструкции печеночных метастазов КРР.

Результаты применения криодеструкции в лечении метастазов КРР в печени сильно различаются в разных клиниках в связи с неоднородностью групп пациентов, различием в размерах и количестве метастазов, их молекулярно-генетических характеристик, различием показаний к выполнению криодеструкции, а также вариантам и техники ее проведения (чрескожная или открытая, аппликационная или пенетрационная) (Таблица 3).

Таблица 3. Отдаленные результаты при криодеструкции колоректальных метастазов в печени.

Автор, год, число пациентов, диаметр и количество очагов	Выживаемость (%)				Медиана выживаемости (мес.)	Осложнения (%)
	1	2	3	5		
Huang et al. (2002) n=17, d = менее 7 см [57, 107]	-	-	-	-	Медиана 13,2	29
Kerkar et al. (2004) n=56, d = до 7 см [63, 82]	88	67	43	22	30	15
Yan et al (2006) n=224, d =3,3 см (средний) [114, 146]	87	65	43	23	31	-
Paganini et al. (2007) n=64, d = 1-6 см [92, 96]	-	-	-	-	-	19
Kornprat et al. (2007) n=20, d = 1-5 см [17, 67]	-	-	-	-	-	30
Mosoia et al. (2013) n=38, d = 0,5-6 см [88, 143]	81,4	73,6	20,6	-	30	15

Shuld et al. (2014) n=39, d = 1,5-6.5 см [75, 111]	-	-	-	-	20	24
Среднее	83,3±4,1	64,7±5,9	37,9+8,8	23,6±1.5	26,8±5,8	22,9±8,3

1.6 Отдаленные результаты применения РЧА и криодеструкции

Оправданность применения криодеструкции у пациентов с метастазами колоректального рака в печени подтверждается отдаленными результатами, сопоставимыми с другими методами локальной деструкции (Таблица 4) [61, 99].

Таблица 4. Результаты локальной терапии метастазов КРР в печени.

Метод воздействия	Местный рецидив (%)	Прогрессирование процесса (%)	Выживаемость			Послеоперационные осложнения (%)
			1 год	3 года	5 лет	
Криоабляция	12-39	78-88	84	37	17	29
Микроволновая абляция	5-13	50-78	73	30	16	7
Радиочастотная абляция	10-31	47-86	85	36	24	6

При мета-анализе литературных источников, посвященных применению РЧА и криодеструкции в лечении метастатического рака печени, были получены следующие данные [110] (Таблица 5).

Таблица 5. Криодеструкция и РЧА при нерезектабельных метастазах КРР в печени.

Метод воздействия	Выживаемость				Послеоперационные осложнения (%)
	1 год	2 года	3 года	5 лет	
Криовоздействие	83,3±4,1	64,7±5,9	37,9+8,8	23,6±1.5	22,9±8,3
Радиочастотная абляция	87,5±7,9	68,8±8,1	47,5±1,7,4	27,6±11,9	8±7,5

При проведении анализа не было выявлено статистически значимых различий в показателях отдаленной выживаемости в двух группах, однако, при криодеструкции было отмечено большее число послеоперационных осложнений по сравнению с РЧА что, возможно, связано с отсутствием единого протокола выполнения вмешательств, отбора больных и их периоперационного ведения.

1.7 Оценка качества жизни онкологических пациентов после проведенной операции

При оценке результатов лечения онкологических пациентов используется не только такие критерии, как безрецидивная и общая выживаемость, но и показатели качества жизни [86, 132].

Понятие качества жизни появилось впервые в медицине в 1947 г., когда американский ученый D. Karnofsky первым предложил нефизиологические методы оценки понятия качества жизни. В данную шкалу были включены физические, психические и социальные аспекты жизни пациента [3, 132, 149].

EORTC QLQ-C30 – это опросник качества жизни онкологических пациентов, предложенный в 1993 году Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment Cancer — EORTC) [3, 131]. Опросник включает в себя 30 вопросов, направленных на оценку различных аспектов человеческой жизни. Преимуществом данного опросника является то, что в него включены в себя не только вопросы, направленные на определение общего уровня здоровья, но и на детальное выявление симптомов заболевания.

Вопросы 29-30 направлены на определение общего состояния здоровья, 1-5 - физического функционирования, 6-7 - ролевого функционирования, 21-24 - эмоционального функционирования, 20, 25 - когнитивного функционирования, 26-27 – социального функционирования, 10,12,18 - определение уровня утомляемости, 14-15 - тошноты, рвоты, 9,19 – боли, 8 –

одышки, 11 - нарушения сна, 13 - потери аппетита, 16 - запора, 17 – диареи, 28 - финансовых проблем [3, 135, 145].

В большинстве исследований для оценки качества жизни онкологических больных до сих пор применяется шкала Карновского, а также – шкала ESOГ и EORTC QLQ – C30. (см. Приложение 1, 2, 3). В настоящее время не существует крупных рандомизированных исследований, оценивающих отдаленные результаты комбинации методов локальной термодеструкции при метастазах колоректального рака в печени.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных различным вариантам локальной терапии при колоректальных метастазах в печени, до сих пор отсутствует единый подход к отбору пациентов, выбору варианта локальной деструкции, а также протоколов их проведения, а также периоперационного менеджмента. Кроме того, отсутствует единая система прогнозирования послеоперационной выживаемости пациентов, перенесших различные методы локальной термодеструкции. В настоящем обзоре мы затронули особенности применения самых распространенных методов локальной термодеструкции метастазов КРР – радиочастотной и криоабляции. Это послужило причиной для выбора темы данного исследования, направленного на оптимизацию тактики хирургического лечения у пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени, снижению числа послеоперационных осложнений, а также улучшение качества жизни, ближайших и отдаленных результатов лечения при изолированном или комбинированном использовании радиочастотной и криоабляции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 77 пациентов, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с декабря 2011 г. по ноябрь 2020 г. по поводу метастазов КРР в печени на базе отделения хирургии печени и поджелудочной железы, а также онкологического отделения хирургических методов лечения.

2.1 Дизайн исследования.

Пациенты были отобраны для исследования путем сплошной выборки.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты, которым были выполнены как большие, так и малые резекции печени в сочетании с различными методами локальной термодеструкции (РЧА, криодеструкция) по поводу как одиночных, так и множественных метастазов колоректального рака в печени.

2. Пациенты, которым были выполнены различные методы локальной термодеструкции (РЧА, криодеструкция) по поводу как одиночных, так и множественных метастазов колоректального рака в печени без резекции печени.

Критерии исключения из исследования:

1. Больные, оперированные по поводу неколоректального метастатического поражения печени.

2. Пациенты с КРР с прорастанием (тесным контактом) магистрального сосуда, петли кишки, стенки желудка.

3. Наличие отдаленных внепеченочных метастазов.

4. Пациенты с метастазами КРР, которым произведены радикальные резекции печени без применения методов локальной термодеструкции.

2.2 Протокол обследования и лечения больных.

2.2.1 Общая характеристика больных

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 (Рисунок 3).

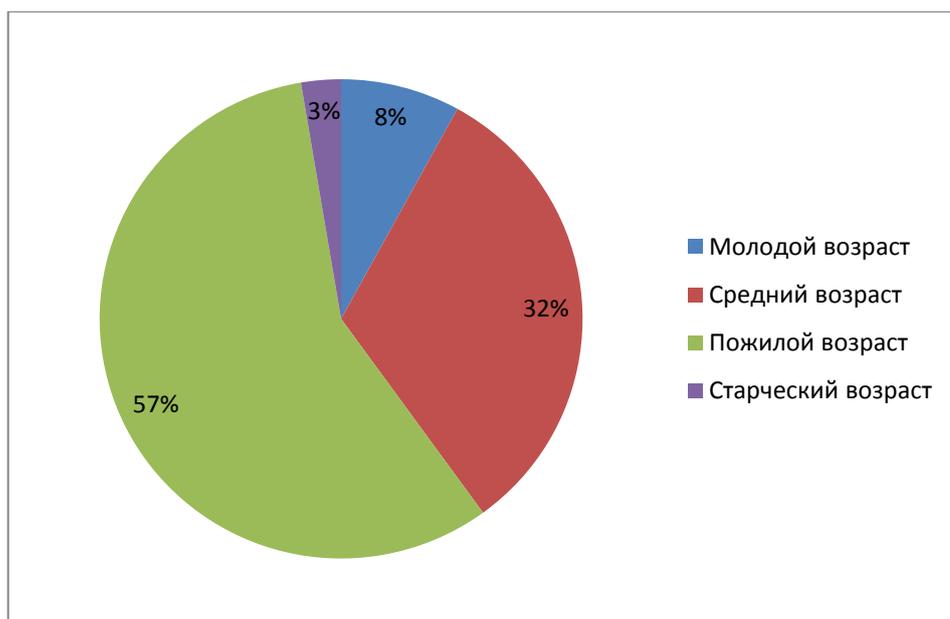


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту согласно критериям ВОЗ.

Большая часть прооперированных пациентов были пожилого и старческого возраста (60 %)

ИМТ у вошедших в анализ больных составил – $25,0 \pm 7,2$, варьировал от 16,0 до 40,5 кг/м². Основными противопоказаниями к операции были: декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, диабета, легких. В связи с этим пациенты с декомпенсацией вышеперечисленных хронических заболеваний в исследование включены не были.

Всем пациентам была проведена неоадьювантная химиотерапия (от 6 до 35 курсов по стандартным протоколам) (Таблица 6).

Таблица 6. Неoadьювантная ПХТ.

Режим перенесенных курсов ПХТ	Количество пациентов	%	Среднее количество перенесённых курсов ПХТ
FOLFOX	33	42,9	3,65±4,85
FOLFIRI	18	23,4	2,31±5,33
XELOX	15	19,5	4,02±5,88
XELIRI	6	7,9	0,46±3,47
Таргетная терапия	7	9,1	2,15±3,33
Другие	5	6,3	4,60±6,50

Хронические заболевания были у 51 (68%) пациента (Таблица 7). Физиологический статус позволил провести оперативное лечение. Стеатоз печени был у 2 (2,6%) пациентов. Цирроз печени класса А по Child-Pugh был у 3 (3,9%) пациентов, больных с циррозом класса В и С не было.

Таблица 7. Сопутствующие заболевания.

Заболевание	Количество	%
Артериальная гипертензия	40	53,3
ТЭЛА в анамнезе	2	2,6
Постинфарктный кардиосклероз	8	10,6
ОНМК в анамнезе	4	5,3
ЯБЖ	15	20,1
Стеатоз печени	2	2,6
Цирроз печени, класс А по Child-Pugh	3	4,0
Портальная гипертензия	3	4,0
Всего	73	94,8

2.2.2 Предоперационная оценка состояния пациента

Предоперационная оценка состояния пациента проведена по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Пациенты были обследованы по стандартному протоколу онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского». В предоперационном периоде исследовались следующие параметры объективного состояния пациента: пол, возраст, рост, массу тела, ИМТ, диагноз, наличие хронических заболеваний печени, в том числе цирроза печени, хронических вирусных гепатитов, стеатоза, количество и режимы перенесенных курсов ПХТ. Также проводилась субъективная оценка качества жизни онкологического пациента согласно шкалам Карновского и ECOG, опроснику EORTC-QLQ-C30.

Протокол предоперационного исследования пациентов представлен в Таблице 8.

Таблица 8. Предоперационное обследование пациентов.

Метод исследования	Время проведения	Аппарат, на котором проводилось исследование	Количество пациентов	%
Лабораторные исследования				
Биохимический анализ крови	Перед проводимым вмешательством	Автоматический биохимический анализатор «Lab 650» (Shimadzu Corporation Instrumentation Laboratory, Япония)	77	100
Коагулограмма	Перед проводимым вмешательством	Автоматический коагулометрического анализатора ACL 9000» (Instrumentation Laboratory Co, Япония)	77	100
Определение онкомаркеров	Перед госпитализацией	-	35	46,7
Определение мутационного статуса К, N-RAS,	Перед госпитализацией	-	20 (с 2017 года)	26,7

BRAE, MSI				
Инструментальные исследования				
УЗИ с дуплексным исследованием сосудов печени	Перед проводимым вмешательством	«VOLUSON 730 pro V» (GeneralElectric, США)	60	80
МСКТ с в/в контрастированием с исследованием 4-х фаз - нативной, артериальной, венозной и отсроченной.	Перед проводимым вмешательством или перед госпитализацией	«Philips Brilliance iCT» (Philips, Нидерланды).	77	100
КТ-вольтометрия	Перед проводимым вмешательством или перед госпитализацией	«Philips Brilliance iCT» (Philips, Нидерланды).	30	40
ПЭТ-КТ	Перед госпитализацией – при необходимости исключение внепеченочного распространения заболевания	-	20	26,7
Магнитно-резонансное исследование	Перед проводимым вмешательством или перед госпитализацией	«Philips Achieva 3T» (Philips, Нидерланды), при необходимости с применением контрастного препарата «примовист» или «гадовист» (Bayer Schering Pharma, Германия), а также «омнискан» (Nycomed, Швейцария).	59	78,6

По данным МСКТ и МРТ оценивалось количество и размеры метастатических очагов, пораженных сегментов, степень вовлечения трубчатых структур печени, прилежащих органов, объем предполагаемого остатка печени. Также проведение ПЭТ-КТ и МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным болюсным усилением необходимы для оценки внепеченочного распространения колоректального рака, а также выявления отдаленных метастазов.

2.2.3 Методы локальной термодеструкции.

Пациентам проводилось оперативное лечение с использованием одного из нескольких методов локальной термодеструкции с или без резекции печени.

2.2.3.1 РЧА.

РЧА проводилось под контролем УЗИ, под общим наркозом. В зависимости от локализации патологического очага пациента укладывали на спину или на левый бок.

Выбор электрода определялся размерами очага и удаленностью от поверхности кожи. Так, при диаметре метастаза до 3 см применялись одиночные электроды с длиной рабочей части 10-30 мм, при очагах большего размера использовались либо кластерные, либо несколько одиночных электродов с длиной рабочей части 20-40 мм.

Протокол чрескожной РЧА:

При применении одиночной иглы:

1. За один сеанс чРЧА возможно обработка не более 5 очагов;
2. Размеры 1-5 см (предпочтительно 1,5-3 см);
3. Положение пациента должно обеспечивать оптимальный доступ к очагу;
4. Оптимальное обезболивание – перидуральная анестезия с потенцированием (применена в 84,2%);
5. Количество вколов зависит от размеров очага, от длины рабочей части электрода, от числа используемых электродов (одиночных);
6. УЗ-контроль за установкой и расположением электродов осуществляется из нескольких точек;
7. Время воздействия не является определяющим фактором; учитывается адекватное соотношение сопротивления и мощности воздействия при достижении минимально требуемой температуры (>60 гр.С);
8. Необходимо добиться перекрытия зоной РЧА очага с учетом ложноположительного акустического эффекта «газовой вуали»;

9. Необходима обработка пункционного канала;
10. В ходе и после завершения сеанса необходима оценка появления интрапаренхиматозных, подкапсульных и внепеченочных жидкостных скоплений.

Открытая РЧА (лапаротомным доступом).

Основные этапы воздействия сходны с таковыми при чрескожной РЧА, включая обязательную термообработку пункционного канала.

После удаления активных электродов производится контроль гемостаза и проводилась установка контрольного силиконового дренажа.

РЧА проводилось с помощью аппарата Cool-tip™ E Series игольчатыми электродами разного диаметра (в зависимости от размеров и локализации метастазов) (Рис. 4).

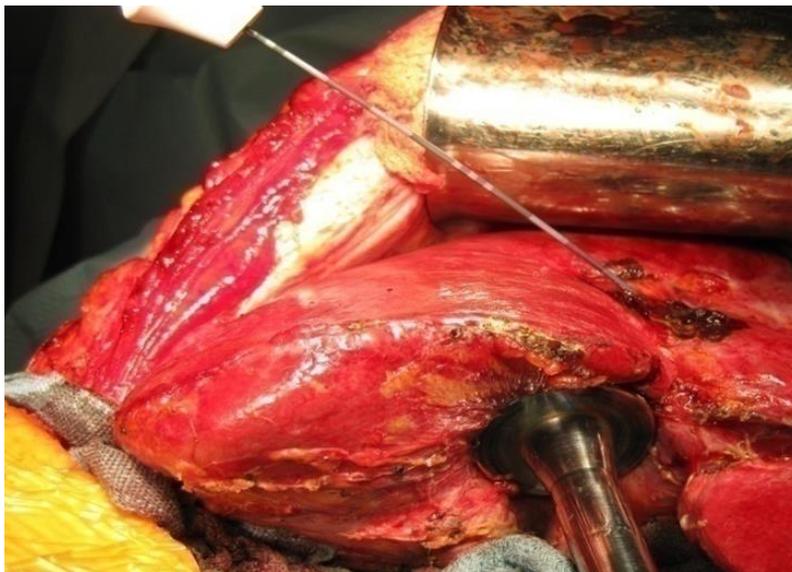


Рисунок 4. Проведение РЧА и КД метастаза КРР.

2.2.3.2 Криодеструкция.

Криодеструкция при операциях по поводу метастатического рака печени проводилась и как самостоятельный метод при нерезектабельном метастатическом раке печени, так и в дополнении к резекции печени.

Методика выполнения криогенной деструкции у всех больных независимо от места локализации опухоли в печени существенных отличий не имела и сводилась к следующему. После лапаротомии производилась

мобилизация печени с учетом варианта операции и локализации метастаза. Размер рабочей части криогенного аппликатора подбирался в зависимости от размера и формы опухоли, от 2 до 5 см. В течение 3-5 мин. температуру аппликатора снижали до температуры минус 180° - минус 187 °С экспозицией 1-7 мин. и последующей медленной разморозкой. При комбинации криодеструкции с резекцией печени этапность ее зависела от объема операции, обычно ее выполняли после резекции печени, при этом криоабляции подвергались остающиеся очаги, либо участки в плоскости резекции при сомнительном R0.

Близкое расположение магистральных сосудов не является противопоказанием к проведению КД.

Криодеструкция проводилась при помощи аппарата «КРИО-МТ» и «КРИО ПУЛЬС -01» или никелид-титановых пористых криозондов.

Криодеструкция метастазов КРР сочетанием криозондов различных принципов охлаждения (Крио-МТ и никелид-титанового) в печени представлено на Рис. 5.

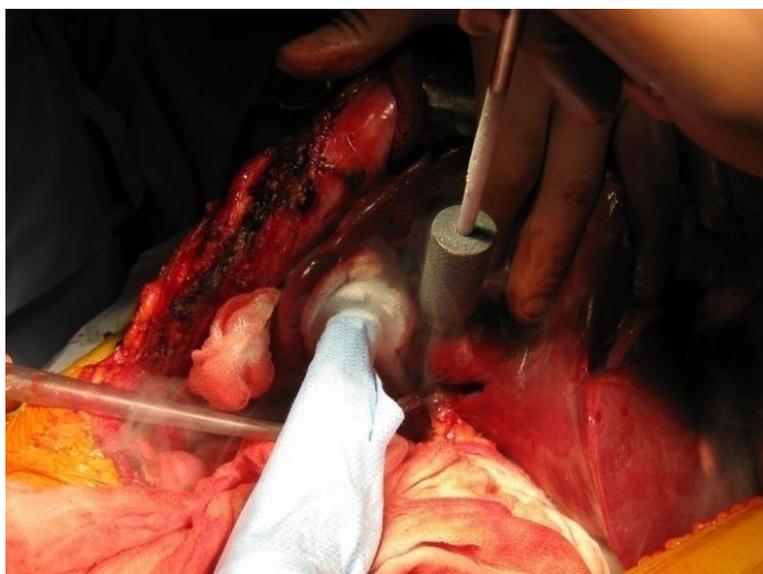


Рисунок 5. КД метастаза КРР в печени.

2.3 Характеристики оперативных вмешательств.

Распределение пациентов в зависимости от варианта оперативного лечения представлено в Таблице 9.

Таблица 9. 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

При наличии инвазии опухоли в воротную, нижнюю полую вены производились краевые либо циркулярные резекции этих сосудов с пластикой.

Их 77 оперированных пациентов 4-м было проведено 2-х этапное оперативное лечение в связи с малым объемом предполагаемого остатка печени (Таблица 10).

Таблица 10. Двухэтапное оперативное лечение

Метод	Число	%
Эмболизация правой ветви воротной вены	3	4
Интраоперационная перевязка правой ветви воротной вены	1	1,3

После первого этапа через 3 недели проводилась МСКТ с повторной волюметрией, после чего принималось окончательное решение о возможности следующего этапа оперативного лечения. Вторым этапом было выполнено: ППГЭ в сочетании с РЧА и КД (2 пациента), резекция 6-7 сегментов печени (1 пациент) и РППГЭ + РЧА (1 пациент)

При предполагаемых обширных объемах удаляемой паренхимы печени, при РППГЭ и ЛПГЭ обязательно проводилась КТ-волюметрия с оценкой общего объема печени, опухоли и части печени, планируемой к удалению, а также предполагаемого остатка печени.

2.4 Послеоперационное ведение пациента.

Мониторинг больных в послеоперационном периоде

Всем больным после РЧА и криодеструкции в послеоперационном периоде показано проведение УЗИ, МРТ и/или КТ брюшной полости для оценки технической эффективности вмешательства, а также раннего выявления осложнений и рецидивов.

Временные интервалы инструментального мониторинга после РЧА и Крио метастазов КРР в печени перечислены ниже:

1. 1-е сутки – УЗИ, МРТ (100%)
2. 2-е сутки – УЗИ (75%)
3. 3-и сутки– УЗИ (100%)
4. 5-е сутки – УЗИ (100%)
5. 2 мес. – УЗИ* (74%)
6. 5-6 мес. – УЗИ*, МРТ* (78%)
7. 9 мес. – УЗИ* (60%)
8. 12 мес. – УЗИ*, МРТ* (50%)
9. 18 мес. – УЗИ* (40%)
10. 24 мес. – УЗИ*, МРТ* (40%)
11. 30 мес. – УЗИ* (35%)
12. 36 мес. – УЗИ*, МРТ* (30%)

* - при выявлении прогрессирующего заболевания - решение вопроса о повторной локорегиональной терапии и возможный пересмотр схемы адъювантной терапии после расширенного обследования.

Протокол лабораторного мониторинга после РЧА и КРИО:

1. Общий анализ крови на 1,3-5, 7-10 сутки.
2. Биохимический анализ крови 1,3-5, 7-10 сутки.
3. Анализ крови на онкомаркеры через 3-6-12 мес.

В послеоперационном периоде проводилась морфологическая оценка метастазов. Гистологическое исследование (как срочное, так и плановое) проводилось на микроскопе «Axio Imager A2» (Carl Zeiss, Германия) окраска гематоксилин-эозин увеличение x200, а также ИГХ и анализ мутаций K- и N-RAS, BRAF, MSS у 35(46,7%) пациентов (использованы тест-системы фирм - SPRING BIOSCIENCE, DAKO и CELL MARQUE), окраска – гематоксилин, увеличение x200.

Послеоперационные осложнения классифицировали по Clavien-Dindo. В отдаленном периоде оценивались общая и безрецидивная выживаемости, данные о режимах проведенного химиотерапевтического лечения, также оценка качества жизни (шкалы Карновского, ECOG и EORTC-QLQ-C30). Сроки мониторинга качества жизни отражены в Таблице 11.

Таблица 11. Оценка качества жизни пациентов

Время	Количество пациентов	%
Ранний послеоперационный период	28	36,4
3 месяца	27	35,1
6 месяцев	20	25,9
12 месяцев	20	25,9
24 месяца	13	16,9
36 месяцев	7	9,1
48 месяцев	6	7,8
60 месяцев	5	6,5

2.5 Статистическая обработка материала.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ «Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10» для WINDOWS, а также IBM SPSS Statistics 22 v.

Для анализа использовали параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок, в случае симметричности выборки. Из методов непараметрической статистики при выраженной асимметрии статистической выборки применялся парный критерий Манн-Уитни. Анализ отдаленной выживаемости проводился при помощи метода Каплана-Майера. Корреляционный анализ проводился при помощи статистических критериев Пирсона и Спирмена, многофакторный анализ с применением метода Байеса-Вальда-Гублера, предусматривающего последовательное сложение логарифмов отношений вероятностей. Полученные различия были признаны статистически достоверными при $p < 0,05$ (95% точности).

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ БЛИЖАЙШЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Послеоперационные осложнения и их тяжесть представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12. Осложнения раннего послеоперационного периода.

	Характер осложнений	N	%
I Специфические послеоперационные осложнения*			
1.	Острая печеночно-почечная недостаточность	4	5,0
2.	Внутрибрюшное кровотечение.	1	1,2
3.	Полиорганная недостаточность	4	5,0
4.	Послеоперационный асцит	5	6,4
5.	Серома послеоперационной раны	4	5,2
6.	Гематомы области культи печени	3	3,9
7.	Постабляционная гипертермия	2	2,5
8.	Острый холангит	3	3,9
9.	Билома	4	5,1
10.	Абсцессы печени	2	2,5
II Неспецифические общехирургические осложнения			
12.	Легочные осложнения: пневмония, пневмоторакс, плеврит	2	2,5
13.	Перитонит в результате несостоятельности швов кишечных анастомозов, перфорации полых органов	3	3,9
14.	Сердечно-сосудистые осложнения – нарушения сердечного ритма, инфаркты, гипертонические кризы и тд.	2	2,5
15.	Острая спаечная кишечная непроходимость	2	2,5
18.	Всего пациентов с осложнениями	24	31,2
	Летальность	2	2,5

*Осложнения, характерные для операций на печени

Таблица 13. Ранние послеоперационные осложнения по Clavien-Dindo.

Степень тяжести осложнений	Количество	%
0	53	68,8
I	2	2,5
II	5	6,8
IIIa	11	14,4
IIIb	2	2,5

IV	2	2,5
V	2	2,5

Развитие тяжелых осложнений (класс IV-V по Clavien) отмечалось у 4 (5%) пациентов.

Послеоперационная летальность составила 2 (2,5%). Один пациент умер в первые 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 сутки послеоперационного периода после резекции 2х сегментов печени в сочетании с КД и РЧА из-за прогрессирования печеночно-почечной недостаточности. При анализе осложнений после разных вариантов открытых операций (криодеструкция, РЧА и/или сочетание с резекцией печени) статистически значимых отличий в частоте развития осложнений получено не было ($p < 0.05$).

Проводилась определение степени дифференцировки опухоли: высоко дифференцированной аденокарциномой – 10 (13,0%), умеренно дифференцированной – 61 (79,2%), низко дифференцированной – 6 (7,8%). Исследовался мутационный статус пациентов: KRAS - 5 пациентов (6,5%), NRAS – 0, MSS – 1 (1,3%), BRAF – 0 (0%). При статистическом анализе не выявлено значимых различий в уровне дифференцировки, частоте мутаций в различных группах проводимого оперативного лечения ($p < 0.05$).

3.1 Факторы риска развития послеоперационных осложнений.

При проведении определения основных статистически значимых факторов риска развития ранних послеоперационных осложнений было выделено 2 группы пациентов: 1-я – группа с неосложненным течением послеоперационного периода (53 пациента) и 2-я – группа с развитием осложнений разной степени тяжести (Clavien I-V).

3.1.1 Определение факторов риска предоперационного периода.

При проведении статистического анализа факторов риска развития послеоперационных осложнений выделены следующие статистически достоверные предоперационные параметры: большой размер очагов, количество перенесенных курсов ПХТ, количество курсов перенесенной ПХТ по системе XELIRI, тромбоцитопения, гипербилирубинемия в предоперационном периоде, а также повышение уровня онкомаркера РЭА. Анализ основных предоперационных факторов риска развития осложнений представлен на Таблице 14.

Таблица 14. Предоперационные факторы риска осложнений.

Параметр	Неосложненная группа (N=53)	Осложненная группа (N=24)	P
Операции	Малоинвазивные операции: 5,2% (1 из 19)	Открытые операции (39,7% - 23 из 58) не зависит от вида открытого вмешательства (p=0,980)	0,008*
Число очагов	3,90±3,71	4,61±3,92	0,266
Размер очагов, мм	40,5±27,5	54,70±30,50	0,010*
Количество курсов предоперационной ПХТ	12,19±10,7	16,11±21,6	0,049*
Количество перенесенных курсов XELIRI	0,31±1,21	1,38±5,9	0,046*
ИМТ	28,58±4,98	28,99±4,91	0,682
Время наблюдения, мес	24,83±19,49	29,96±28,13	0,702
Уровень тромбоцитов до операции, 10 ⁹ /л	228,71±65,41	194,92±48,68	0,050*
Уровень общего билирубина до операции, мкмоль/л	11,87±7,12	23,14±31,56	0,002*
Уровень общего белка до операции, г/л	71,29±6,90	72,44±4,93	0,471
Уровень альбумина до операции, г/л	42,24±5,49	40,45±2,91	0,096
Уровень АЛТ до операции, ЕД/л	28,44±5,06	30,47±20,27	0,718
Уровень АСТ до операции, ЕД/л	31,76±20,26	35,34±22,87	0,604
ПТИ до операции, %	93,47±20,85	87,23±24,45	0,483
МНО до операции, ед.	1,09±0,14	1,80±0,32	0,441
РЭА до операции, нг/мл	21,84±30,67	70,97±50,5	0,049
СЕА 19,9 до операции, ед/мл	93,59±56,73	82,59±57,3	0,938

При статистическом анализе размеров метастазов отмечено значимое различие между диаметром метастазов в осложненной группе ($54,7 \pm 30,5$ мм) и неосложненной ($40,5 \pm 27,5$ мм). Это могло быть связано с большим объемом некроза после абляции или необходимостью выполнения резекции большего объема в группе пациентов с послеоперационными осложнениями.

Среднее количество перенесенных курсов ПХТ до операции в неосложненной группе составило $12,19 \pm 4,5$ в осложненной - $16,1 \pm 6,8$ ($p < 0,05$). Также было выявлено неблагоприятное влияние схемы XELIRI, что можно связать с медикаментозным гепатитом.

Средние уровни тромбоцитов и общего билирубина у пациентов без осложнений составили $228,71 \pm 65,41 \cdot 10^9$ ед/л и $11,87 \pm 7,12$ мкмоль/л, с осложнениями соответственно $194,92 \pm 48,68 \cdot 10^9$ ед/л и $23,14 \pm 31,56$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При анализе других параметров предоперационного периода статистически значимой зависимости с развитием послеоперационных осложнений получено не было.

3.1.2 Факторы риска интраоперационного периода

При статистическом анализе факторов риска послеоперационных осложнений были выделены следующие параметры: время маневра Прингла, объем кровопотери, гемотрансфузии и время операции (Таблица 15).

Таблица 15. Интраоперационные факторы риска послеоперационных осложнений.

Параметр	Неосложненная группа (N=53)	Осложненная группа (N=24)	P
Диаметр рабочей части РЧА, см	$2,89 \pm 0,76$	$3,04 \pm 0,75$	0,471
Диаметр рабочей части криоапликатора, см	$3,80 \pm 1,19$	$3,5 \pm 0,75$	0,367
Продолжительность воздействия для РЧА, мин	$29,83 \pm 12,64$	$27,31 \pm 13,93$	0,727
Продолжительность воздействия для Крио, мин	$13,00 \pm 9,84$	$13,88 \pm 10,92$	0,432
Количество воздействий для РЧА	$3,93 \pm 1,87$	$3,72 \pm 1,69$	0,798
Количество воздействий для	$4,15 \pm 3,07$	$3,62 \pm 1,92$	0,804

Крио			
Маневр Прингла, мин	1,17±5,06	9,15±10,80	0,007*
Объем кровопотери, мл	170,39±306,53	872,30±500,6	0,000*
Объем гемотрансфузии, мл	27,94±50,75	399,61±400,22	0,001*
Продолжительность операции, мин	228,56±146,13	338,88±133,32	0,004*
Гемоглобин на момент завершения операции, г/л	118,82±28,08	112,79±27,02	0,229

При проведении статистического анализа данных по объему кровопотери, гемотрансфузии и продолжительности выполненных операций, длительности применения маневра Прингла были выявлены различия неосложненной группы и осложненной группы пациентов (статистически значимое увеличение объема кровопотери, времени применения маневра Прингла в осложненной группе пациентов) ($p < 0.05$) Также было статистически значимое увеличение числа осложнений при открытых операциях по сравнению с чрескожными ($p < 0.05$)

При анализе следующих факторов: диаметра рабочей части РЧА, криоапликатора, количества и времени воздействий для криодеструкции и РЧА статистически значимого влияния на частоту послеоперационных осложнений выявлено не было ($p > 0.05$).

3.1.3 Послеоперационные факторы риска развития осложнений.

Данные статистического анализа отражены в таблице 16 и рисунках 6 - 9.

Таблица 16. Факторы риска осложнений в послеоперационном периоде

Параметр	Неосложненная группа (N=53)	Осложненная группа (N=24)	P
Уровень лактата на 1 сутки после операции, ммоль/л	1,50±0,80	3,34±3,50	0,001*
Уровень лейкоцитов на 1-3 сутки после операции, $10^9/л$	10,43±3,33	11,35±4,61	0,425
Уровень лейкоцитов на 4-6 сутки после операции, $10^9/л$	9,16±3,45	9,59±3,00	0,324
Уровень лейкоцитов на 7-10 сутки после операции,	7,96±2,99	7,69±3,16	0,730

10 ⁹ /л			
Уровень тромбоцитов после операции, 10 ⁹ /л	197,75±81,31	200,84±82,27	0,812
Уровень общего белка после операции, г/л	63,53±7,58	58,92±8,49	0,050*
Уровень альбумина на 1 сутки после операции, г/л	37,24±5,03	32,48±4,83	0,001*
Уровень АЛТ на 1-3 сутки после операции, ЕД/л	483,81±590,24	473,15±315,55	0,821
Уровень АЛТ на 5-7 сутки после операции, ЕД/л	164,84±191,06	179,06±172,18	0,861
Уровень АСТ на 1-3 сутки после операции, ЕД/л	441,39±250,12	435,26±250,35	0,975
Уровень АСТ на 5-7 сутки после операции, ЕД/л	79,96±45,32	108,87±50,51	0,662
ПТИ после операции, %	71,83±20,15	76,90±17,68	0,581
МНО на 1-3 сутки после операции, ед	1,54±0,46	1,61±0,48	0,697
МНО на 5-7 сутки после операции, ед	1,53±0,39	1,41±0,48	0,421

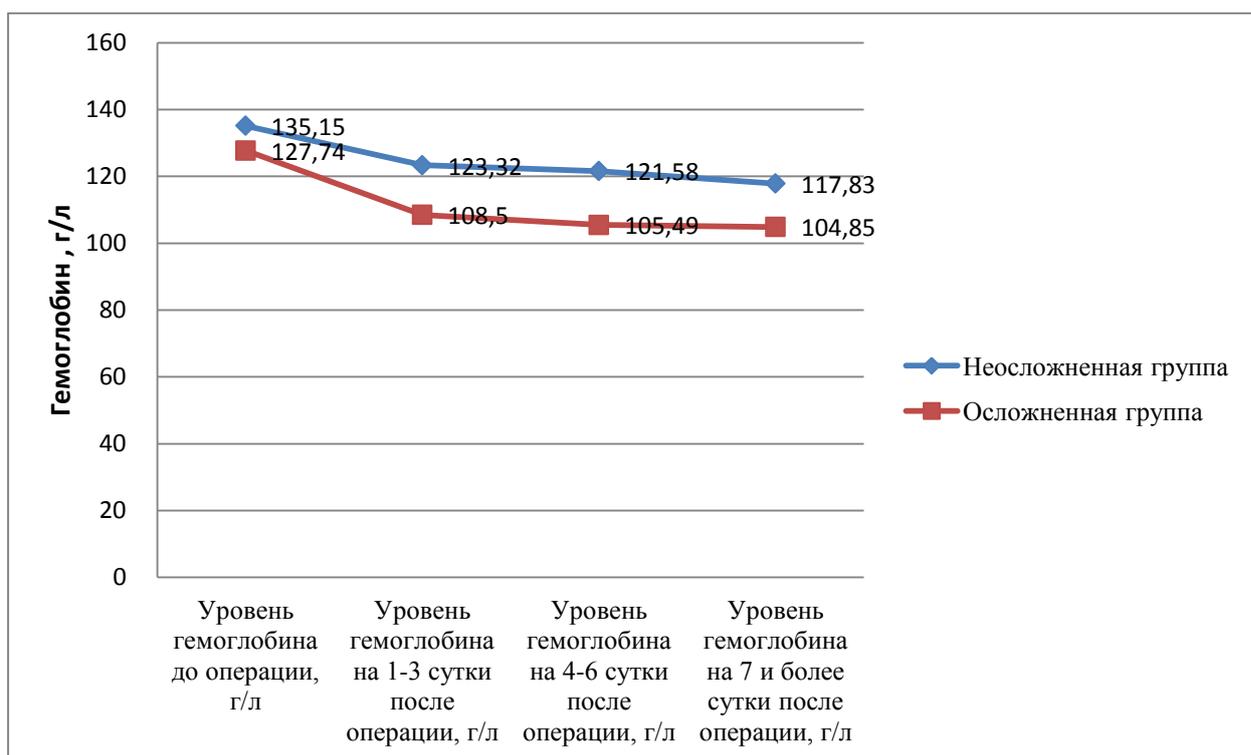


Рисунок 6. Изменение уровня гемоглобина.

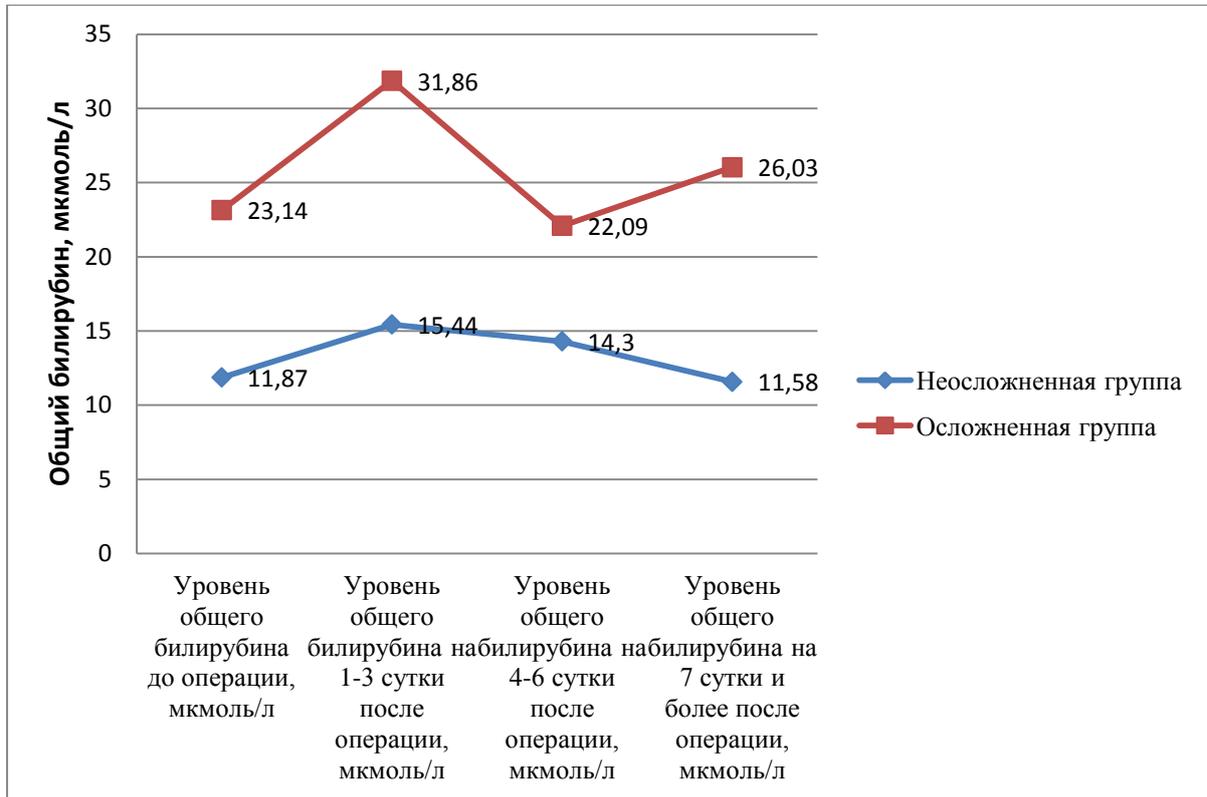


Рисунок 7. Изменения уровня общего билирубина

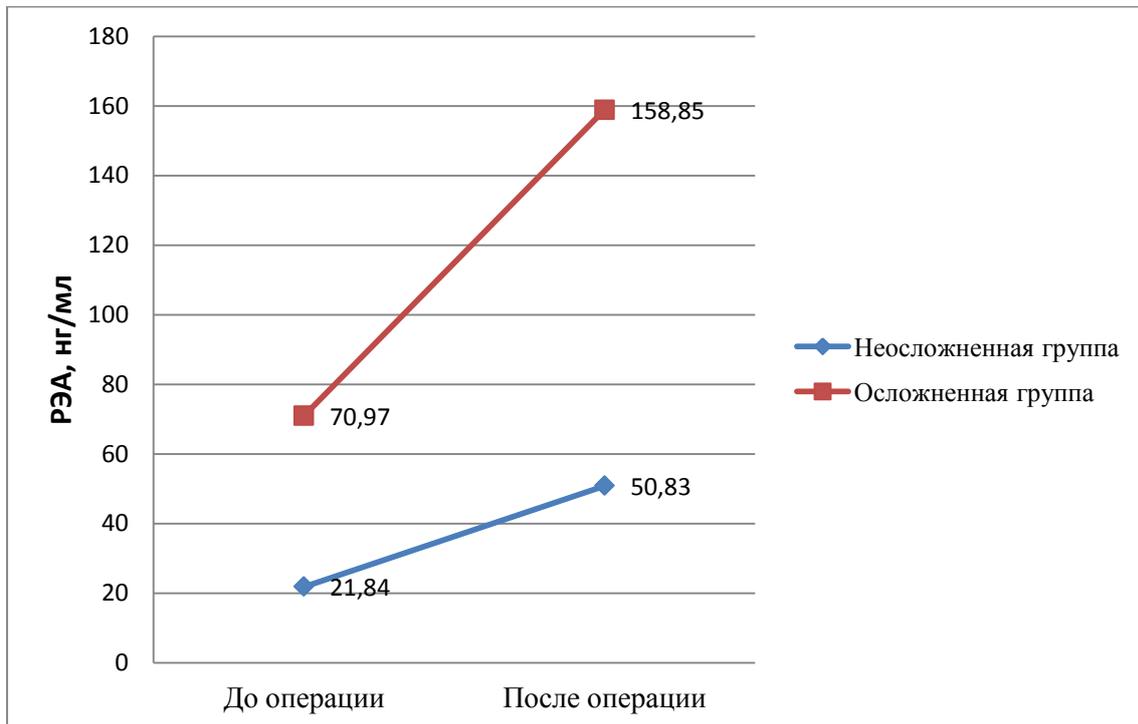


Рисунок 8. Изменения уровня РЭА.

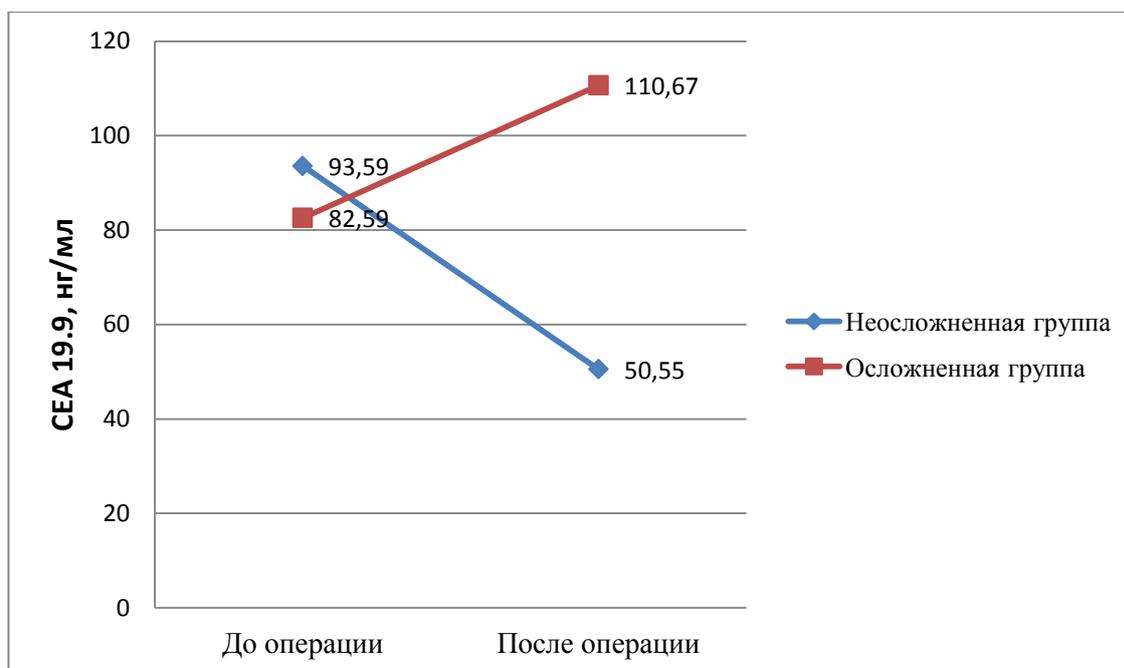


Рисунок 9. Изменения уровня СЕА 19.9

Статистически значимое различие у пациентов неосложненной и осложненной группах отмечено в уровнях гемоглобина на 1-3, 4-6 и 7-10 сутки, общего билирубина на 1-3 и 7-10 сутки после операции, альбумина, РЭА и СА 19.9 ($p < 0.05$)

Уровни АЛТ, АСТ, тромбоцитов лейкоцитов, ПТИ и МНО в послеоперационный период не влияли на развитие осложнений ($p > 0.05$).

На основании однофакторного анализа можно заключить, что к статистически значимым факторам риска осложнений после термодеструкции относятся:

1. В предоперационном периоде - большой размер метастаза, количество курсов ПХТ (16 и более), ПХТ по схеме XELIRI, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, а также повышение уровня онкомаркера РЭА.

2. Во время операции – открытая операция, продолжительность маневра Прингла, объемы кровопотери, гемотрансфузия и длительность операции.

3. После операции – снижение уровня гемоглобина на 1-3, 4-6 и 7-10 сутки, гипербилирубинемия на 1-3 и 7-10 сутки, гипопротеин- и гипоальбуминемия, повышение уровня РЭА и СЕА 19.9.

3.2 Многофакторный анализ факторов риска послеоперационных осложнений. Линейная прогностическая шкала развития послеоперационных осложнений.

Для определения индивидуального прогноза течения заболевания больным с метастазами колоректального рака в печени после различных вариантов термоабляции была разработана многофакторная шкала.

На первом этапе был проведен однофакторный анализ и определены основные статистически значимые факторы риска послеоперационных осложнений у пациентов с метастазами колоректального рака в печени, которые были рассмотрены выше.

Для построения шкалы, был проведен полифакторный анализ, определивший весовое значение каждого фактора в развитие послеоперационных осложнений, что отражено в Таблице 17.

Таблица 17. Весовые влияния факторов риска осложнений различных вариантов термоабляции метастазов колоректального рака в печени (полифакторный анализ)

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 сутки после операции	8,88	0,002*
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*
Количество курсов предоперационной ПХТ	5,05	0,070
Уровень тромбоцитов до операции	4,54	0,115
Количество перенесенных	3,55	0,201

курсов XELIRI		
Объем гемотрансфузии	6,55	0,105
Продолжительность операции	7,03	0,205

К факторам риска развития послеоперационных осложнений у пациентов после различных вариантов термоабляции при полифакторном анализе относятся:

1. До операции: размеры метастаза более 5 см, уровень общего билирубина 21 и более мкмоль/л

2. Во время операции: кровопотеря >1000 мл, вариант термоабляции (малоинвазивная/открытая), продолжительность маневра Прингла более 15 минут.

3. После операции: 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.

Показатели на 5 и 7 сутки после операции могут быть применены для прогнозирования послеоперационных осложнений у пациентов лишь ограниченно.

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, что отражено в Таблице 18.

Таблица 18. 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 (рис. 10).

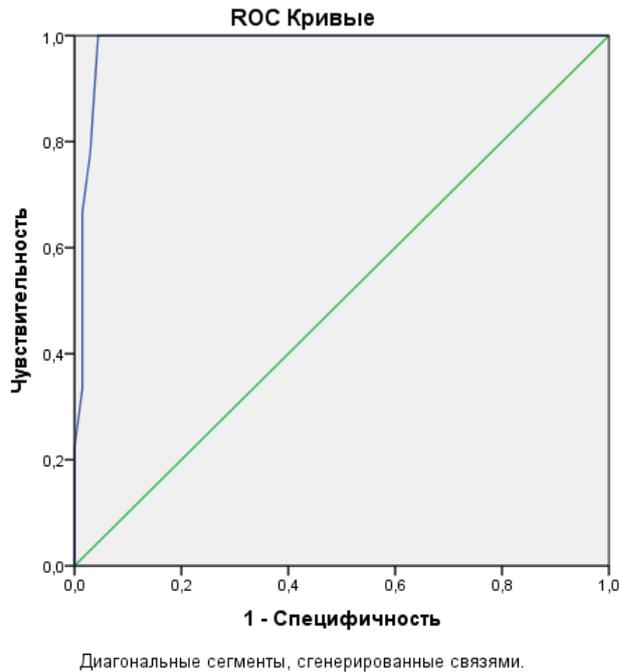


Рисунок 10. ROC-кривая для комбинации предикторов развития послеоперационных осложнений после применения методов локальной термодеструкции.

Площадь под кривой составила 0,984, 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 0,850 – 0,959. На основании представленных расчетов можно предположить, что вероятность развития послеоперационных осложнений следует считать максимальной при сочетании достижения максимальной балльной значимости при оценке 9 факторов риска.

Ниже приведены примеры количественной оценки прогноза с использованием разработанной шкалы.

Пример 1. Пациент Б., 71 год, диагноз: Рак сигмовидной кишки рТ3N1M1. Резекция сигмовидной кишки от 2018 года. Метастатическое поражение печени. Проведена операция: бисегментэктомия 2,3, радиочастотная абляция метастатических очагов 1,8 сегментов печени. Данные пред-, интраоперационных факторов и их интерпретация представлена на таблице 19.

Таблица 19. Прогностические критерии осложнений у пациента Б.

Фактор	Значение фактора	Баллы
Предоперационный период		
Размер метастаза в печени, см	49	0
Общий билирубин до операции, мкмоль/л	10,3	0
Интраоперационные факторы		
Вариант термоабляции	Открытая	2
Маневр Прингла, мин	0	0
Объем кровопотери, мл	100	0
Ранний послеоперационный период (1е сутки)		
Гемоглобин на 1 сутки после операции, г/л	114	0
Уровень лактата на 1 сутки п/о, ммоль/л	1,5	0
Общий билирубин на 1 сутки после операции, мкмоль/л	18,7	0
Уровень альбумина на 1 сутки после операции, г/л	35	0

$$P = (0+0+2+0+0+0+0+0+0)/26 * 100 = 7,7\%$$

Прогностический критерий равен 7,7%, что соответствует критерию I (низкого риска) для развития послеоперационных осложнений. Течение послеоперационного периода у пациента гладкое. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 8 сутки после операции.

Пример 2. Пациент П., 60 лет, диагноз: Рак сигмовидной кишки рТ3N0M1. Резекции сигмовидной кишки в 2018 года. Метастатическое поражение печени.

Проведена операция: резекция 5,6,7,8 сегментов печени, радиочастотная абляция очагов 2-3, криодеструкция очагов 2-3 сегментов печени. Данные пред-, интраоперационных факторов и их интерпретация представлена на таблице 20.

Таблица 20. Прогностические критерии осложнений у пациента П.

Фактор	Значение фактора	Баллы
Предоперационный период		
Размер метастаза в печени, см	25	0
Общий билирубин до	20,1	2

операции, мкмоль/л		
Интраоперационные факторы		
Вариант термоабляции	Открытая	2
Маневр Прингла, мин	0	0
Объем кровопотери, мл	600	0
Ранний послеоперационный период (1е сутки)		
Гемоглобин на 1 сутки после операции, г/л	74,5	2
Уровень лактата на 1 сутки п/о, ммоль/л	3,2	4
Общий билирубин на 1 сутки после операции, мкмоль/л	25,5	0
Уровень альбумина на 1 сутки после операции, г/л	27	2

$$P = (0+2+2+0+0+2+4+0+2)/26 * 100 = 46,2\%$$

Прогностический критерий равен 46,2%, что соответствует критерию II (промежуточного риска) для развития послеоперационных осложнений. Течение послеоперационного периода у пациента осложнилось развитием поддиафрагмального абсцесса (класс IIIa по Clavien-Dindo), что потребовало проведение интервенционного минимально инвазивного лечения – дренирования под ультразвуковым контролем. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на 22 сутки после операции без дренажей.

Пример 3. Пациент К., 75 лет, диагноз: Рак нисходящей ободочной кишки рТ3N2M1. Правосторонняя гемиколэктомия в 2018 года.

Проведена операция: резекция 5,6,7 сегментов печени, радиочастотная абляция очагов 4 сегмента печени. Данные пред-, интраоперационных факторов и их интерпретация представлена на таблице 21.

Таблица 21. Прогностические критерии осложнений у пациента К.

Фактор	Значение фактора	Баллы
Предоперационный период		
Размер метастаза/ов в печени, см	45	0
Общий билирубин до операции, мкмоль/л	27,8	2
Интраоперационные факторы		
Вариант термоабляции	Открытая	2
Маневр Прингла, мин	0	0
Объем кровопотери, мл	200	0

Ранний послеоперационный период (1е сутки)		
Гемоглобин на 1 сутки после операции, г/л	98,5	2
Уровень лактата на 1 сутки п/о, ммоль/л	2,1	4
Общий билирубин на 1 сутки после операции, мкмоль/л	50,3	4
Уровень альбумина на 1 сутки после операции, г/л	26,2	2

$$P = (0+2+2+0+0+2+4+4+2)/26 * 100 = 61,5\%$$

Прогностический критерий равен 61,5%, что соответствует критерию III (высокого риска) развития тяжелых послеоперационных осложнений. Течение послеоперационного периода у пациента осложнилось развитием пострезекционной печеночной недостаточности класса В и гипокоагуляционного кровотечения, что потребовало проведение релапаротомии, гемостаза (класс IV по Clavien-Dindo) . Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на 21 сутки после релапаротомии.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

4.1 Исследование качества жизни пациентов в послеоперационном периоде

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) (Таблица 11).

При оценке состояния пациентов согласно шкале ECOG 4 балла соответствуют полной инвалидизации пациента, 0 – удовлетворительному состоянию, по шкале Карновского 80-100 баллов соответствует удовлетворительному состоянию пациентов, 0 - биологической смерти.

Результаты определения качества жизни согласно шкалам ECOG и Карновского представлены на Рисунках 11-12.

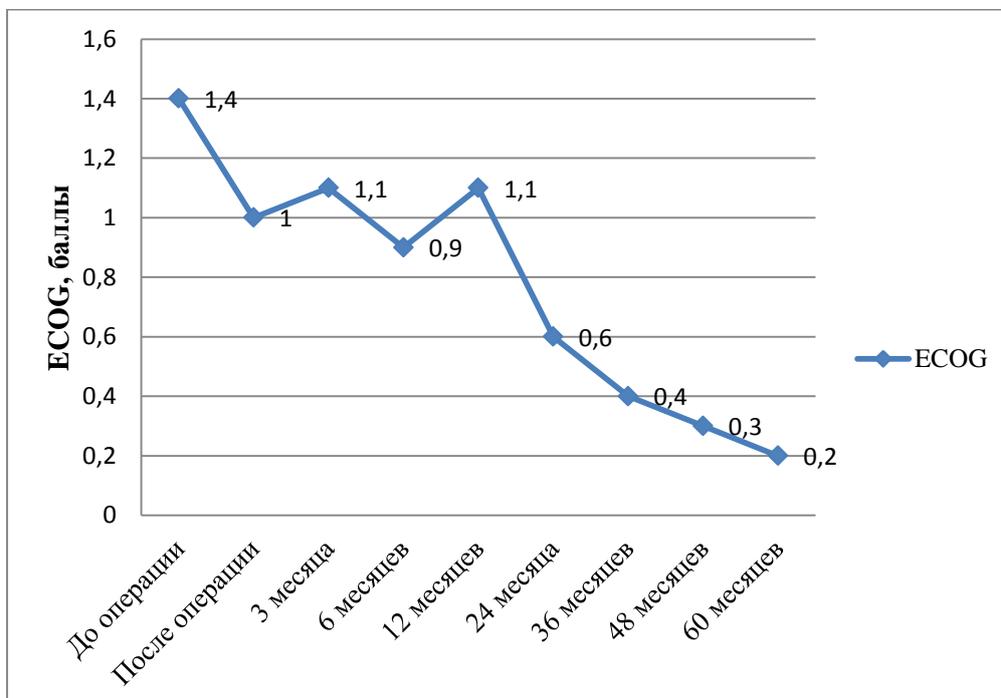


Рисунок 11. Определение качества жизни пациентов в до- и послеоперационном периоде согласно шкале ECOG.

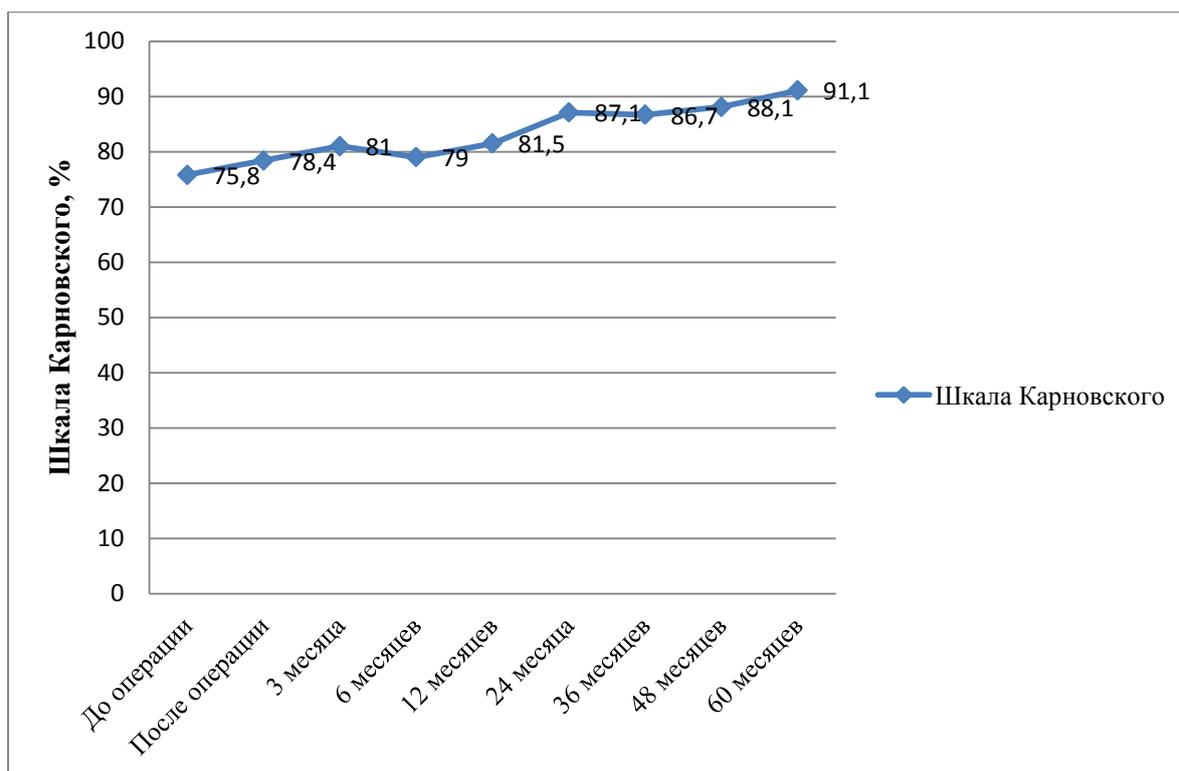


Рисунок 12. Определение качества жизни пациентов в до- и послеоперационном периоде согласно шкале Карновского.

В исследовании проведен однофакторный сравнительный анализ результатов оценки качества жизни пациентов в до- и послеоперационном периоде согласно шкалам ECOG и Карновского. При анализе выявлено статистически значимое улучшение показателей качества жизни пациентов в послеоперационном периоде ($1,48 \pm 0,57$ по шкале ECOG и $75,81 \pm 7,84$ по шкале Карновского до операции, $1,00 \pm 0,62$ и $78,45 \pm 6,88$ после выписки из стационара, $1,16 \pm 0,62$ и $81,00 \pm 4,47$ через 3 месяца после операции, $0,90 \pm 0,44$ и $79,12 \pm 9,11$ через 6 месяцев, $1,05 \pm 0,76$ и $81,53 \pm 19,08$ через 12 месяцев, $0,61 \pm 1,12$ и $87,14 \pm 7,56$ через 24 месяца, $0,42 \pm 0,53$ и $86,67 \pm 5,16$ через 36 месяцев, $0,33 \pm 0,51$ и $88,1 \pm 7,07$ через 48 месяцев, $0,20 \pm 0,44$ и $91,11 \pm 6,77$ через 60 месяцев, $p < 0,01$).

Детальное определение качества жизни проведено при помощи онкологического опросника EORTC QLQ-C30 (см. Приложение 1). При помощи опросника возможно определение не только общего физического

состояния пациента, но и выявление других жалоб, таких, как боль, одышка, нарушение стула и так далее. Результаты опроса представлены в Рисунке 13.

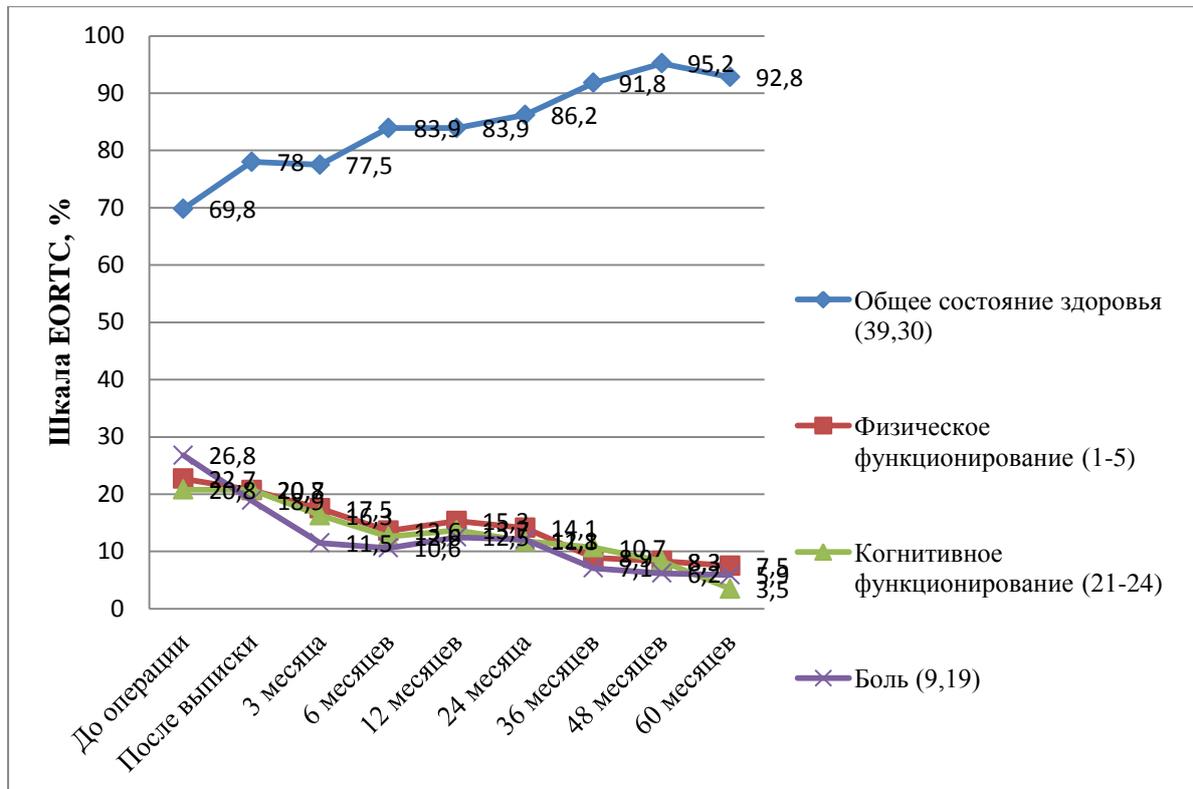


Рисунок 13. Качество жизни пациентов согласно опроснику EORTC в пред- и послеоперационном периоде.

При проведении сравнительного анализа показателей EORTC в пред- и послеоперационном периоде получены следующие данные: баллы физического, эмоционального, ролевого, социального и когнитивного функционирования, боли, нарушения сна, запора и диареи статистически значимо ниже в послеоперационном периоде ($p < 0.05$). Баллы общего состояния здоровья (вопросы 29,30) статистически значимо выше в послеоперационном периоде ($p < 0.05$). Полученные результаты свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов после проведения различных методов локальной термодеструкции, в том числе и комбинации с резекцией печени

Таким образом, применение исследованных в диссертационной работе методов локальной термодеструкции у пациентов с метастазами

колоректального рака в печени приводят к улучшению показателей выживаемости и качества жизни в послеоперационном периоде.

4.2 Послеоперационная продолжительность жизни.

В отдаленные сроки было отслежена выживаемость 69 (89,6%) оперированных больных.

Медиана общей выживаемости и 1-, 2-, 3-, 5- летняя выживаемость в зависимости от вида проведенного оперативного вмешательства в многофакторном анализе представлены в таблице 22 и рисунке 14.

Таблица 22. Медиана общей выживаемости после термоабляции колоректальных метастазов в печени

Вариант термоабляции	Средняя отдаленная выживаемость, мес	Медиана выживаемости, мес
Чрескожная РЧА	44,38 \pm 8,14	30,18
Открытая интраоперационная РЧА	11,42 \pm 3,94	8,13
ПГГЭ или ЛГГЭ в сочетании с РЧА	25,57 \pm 2,88	21,96
Анатомическая резекция сегментов печени в сочетании с РЧА	18,26 \pm 6,50	12,10
Атипичная резекция сегментов печени в сочетании с РЧА	21,76 \pm 4,81	18,70
РЧА + Крио	15,96 \pm 1,50	15,96
ПГГЭ или ЛГГЭ в сочетании с Крио	24,78 \pm 1,83	23,60
Анатомическая резекция сегментов печени в сочетании с Крио	11,7 \pm 2,3	11,7
Атипичная резекция сегментов печени в сочетании с Крио	18,5 \pm 4,0	17,3
Анатомическая резекция сегментов печени в сочетании с РЧА и Крио	26,2 \pm 6,22	23,9
Атипичная резекция сегментов печени в сочетании с РЧА и	26,1 \pm 4,5	20,1

Крио		
Крио	16,3 \pm 4,7	15,5
Общее	26,183 \pm 2,6	20,5

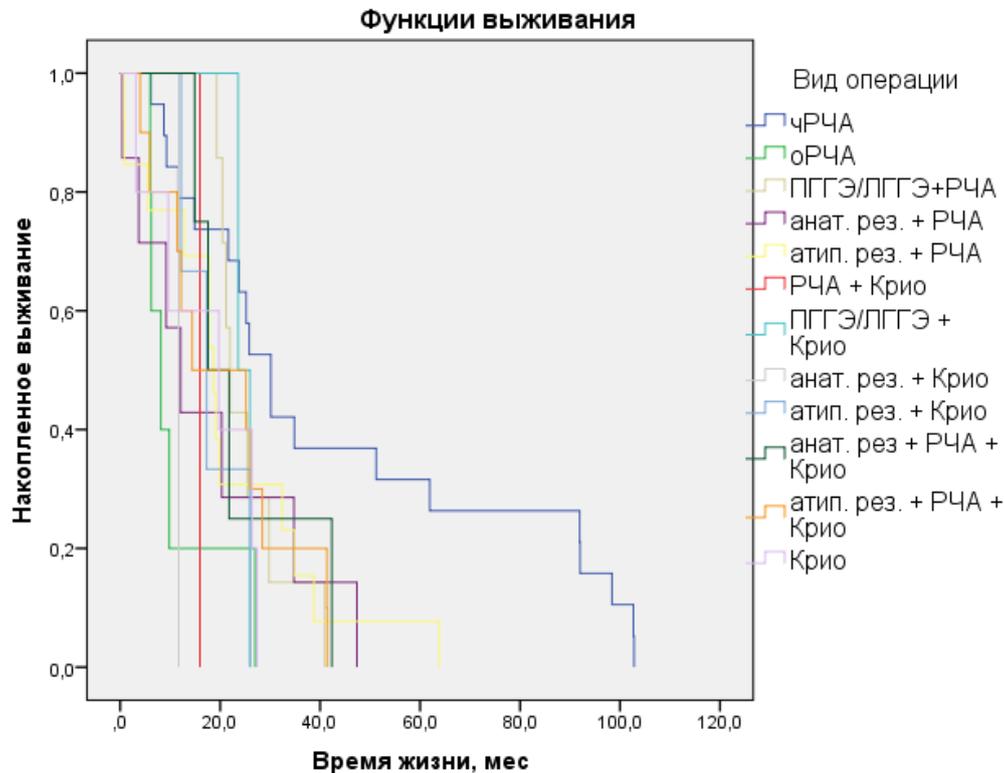


Рисунок 14. Выживаемость пациентов в зависимости от варианта термодеструкции.

Проведен анализ зависимости продолжительности жизни от изученных клинико-морфологических факторов с помощью корреляционного анализа (Таблица 23).

Таблица 23. Корреляционный анализ выживаемости пациентов в послеоперационном периоде.

Фактор	Значение	Коэффициент корреляции	P
Возраст	60,28 \pm 9,19	0,125	0,275
Количество очагов	4,15 \pm 3,78	-0,173	0,050*
Размер очагов, мм	45,37 \pm 29,05	-0,09	0,434

Общее количество перенесенных курсов ПХТ в предоперационном периоде	13,51±15,3	-0,254	0,026*
Число курсов XELOX	4,02±5,88	-0,219	0,049*
Число курсов FOLFIRI	2,31±5,33	-0,311	0,006*
Число курсов FOLFOX	3,65±4,85	0,109	0,347
Число курсов ПХТ капецитабином	0,53±2,53	0,011	0,926
Число курсов таргетной терапии	2,36±4,71	-0,218	0,047*
Grade	1,90±0,45	-0,560	0,045*
Кровопотеря	407,40±700,3	-0,147	0,201
Продолжительность операции	266,30±150,31	-0,309	0,007*
Количество воздействий (КД)	3,95±2,65	-0,062	0,789
Количество воздействий (РЧА)	3,86±1,80	-0,095	0,451
Общее время воздействия (КД)	13,33±10,00	-0,075	0,745
Общее время воздействия (РЧА)	28,98±13,04	-0,108	0,390
Ранние послеоперационные осложнения по Clavien	См Табл. 15	-0,182	0,113

Согласно проведенному анализу отдаленная общая выживаемость статистически значимо выше у пациентов, перенесших чРЧА по отношению к открытой (медиана выживаемости 30,18 мес при проведении чРЧА, $p=0,000$). Это может быть связано с критериями выбора пациентов для проведения чРЧА (1-5 очагов не более 3 см).

При сравнении послеоперационных результатов пациентов, перенесших различные виды локальной термодеструкции без/в сочетании с резекцией печени выживаемость пациентов, перенесших различные комбинации методов лечения была выше по отношению к проведению одной криодеструкции или РЧА (медиана выживаемости 23,9 мес. после анатомической резекции печени в сочетании с Крио и РЧА или против 8,13 мес. после открытой

интраоперационной РЧА без проведения резекции печени и 15,3 мес. после проведения криодеструкции).

Согласно проведённому анализу, неблагоприятными прогностическими факторами отдаленной выживаемости являются: большое количество очагов, курсов ПХТ (в том числе по схемам XELOX, FOLFIRI, таргетной терапии), уровень дифференцировки опухоли, продолжительность операции. Не отмечено статистически значимого различия частоты встречаемости мутаций KRAS и MSS у пациентов с различными вариантами термодеструкции ($p=0.38$ и $0,5$). Также не отмечено статистически значимой зависимости между мутационным статусом KRAS, NRAS, MSS и выживаемостью ($p=0,45$ и $0,13$; $0,45$ соответственно).

Проанализирована зависимость продолжительности жизни от степени дифференцировки опухоли (Рисунок 15).

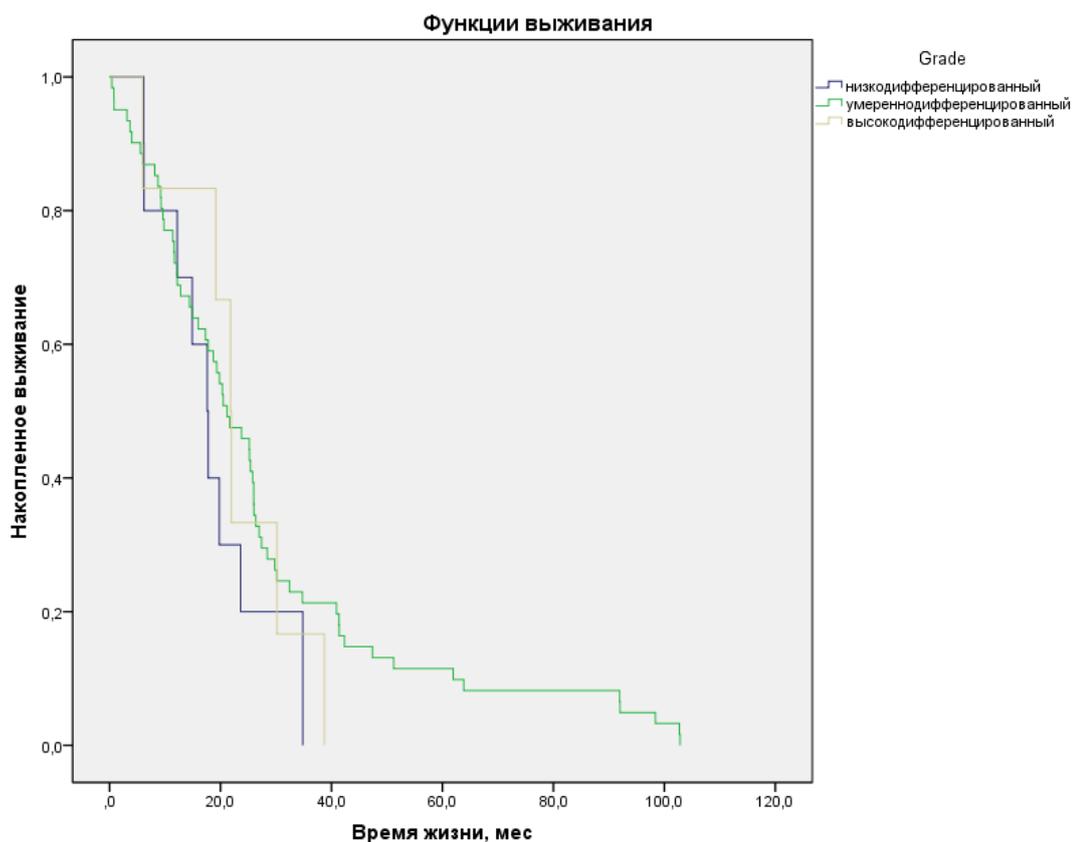


Рисунок 15. Продолжительность жизни в зависимости от дифференцировки опухоли.

Низкая степень дифференцировки клеток опухоли в большинстве случаев связана с более плохим прогнозом по сравнению с пациентами, у которых опухоль состоит из клеток умеренно- и высоко дифференцированной аденокарциномы ($p < 0,05$).

Проведен анализ отдаленных результатов термоабляции в зависимости от степени дифференцировки клеток, при этом было выявлено, что общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость у больных с высоко дифференцированной аденокарциномой составили - 82,5%, 36,0%, 0%, умеренно дифференцированной - 84,2, 35,6 и 16,8% соответственно, низко дифференцированной - 67,5, 25,5 и 0%. Более низкая выживаемость пациентов в группе с высоко дифференцированной аденокарциномой по отношению к умеренно дифференцированной может быть связана с малым количеством пациентов в данной выборке (10 пациентов). Полученные данные среди групп больных были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Был также проведен анализ продолжительность жизни в зависимости от количества курсов полихимиотерапии (Рисунок 16).

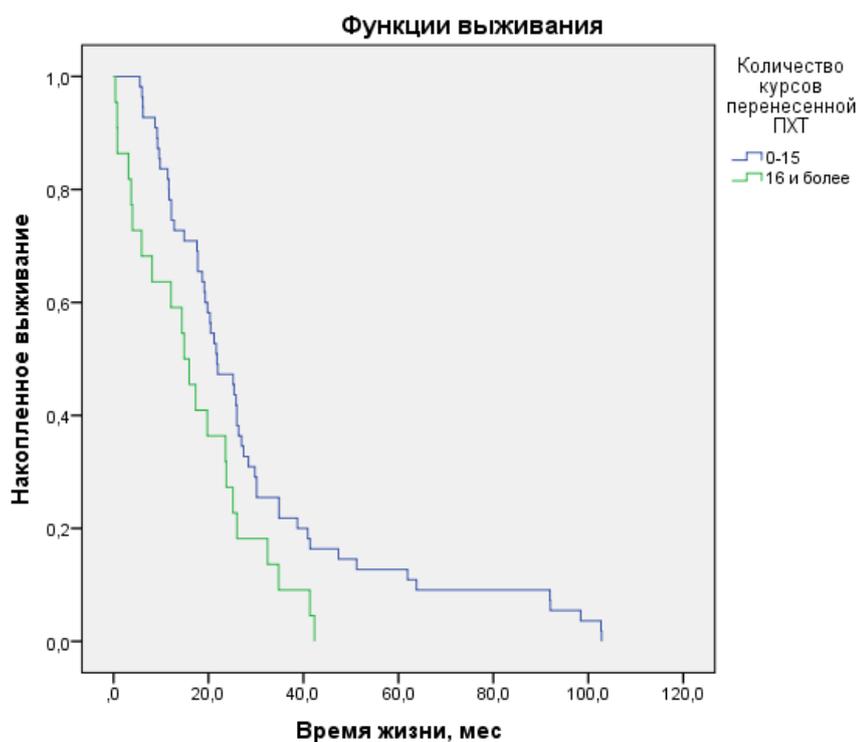


Рисунок 16. Зависимость между отдаленной выживаемостью и количеством проведенных курсов предоперационной ПХТ.

Выявлено, что общая 1-, 3-, 5 -летняя выживаемость пациентов, перенесших менее 15 курсов ПХТ составили 86,8%, 32,5%, 18,2 % и была статистически достоверно выше, чем у пациентов перенесших 16 и более курсов ПХТ (1-, 3-, 5- летняя выживаемость составили 62,5%, 18,3% и 0%).

Продолжительность жизни в зависимости от длительности оперативного вмешательства отражена на рис. 17.

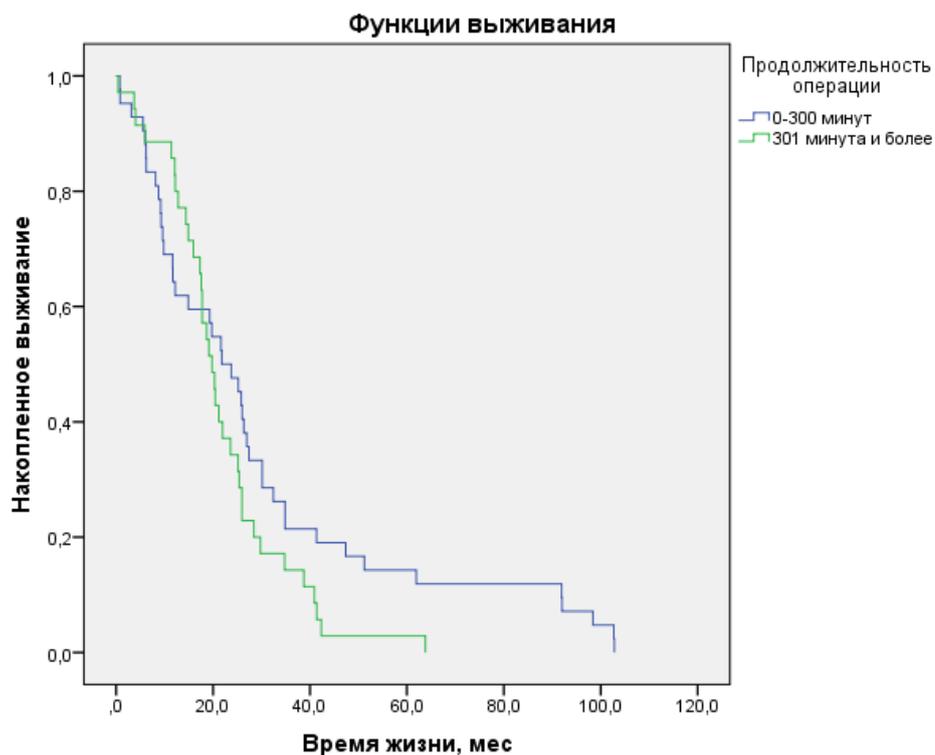


Рисунок 17. Зависимость между отдаленной выживаемостью и продолжительностью оперативного вмешательства.

Было установлено, что общая 1-, 3-, 5 -летняя выживаемость пациентов, перенесших оперативное вмешательство длительность менее 300 минут составила - 76,8%, 35,5%, 18,6 % соответственно и была статистически выше, чем у пациентов перенесших оперативное вмешательство продолжительностью более 300 минут (61,8%, 23,4% и 7% соответственно).

В монофакторном анализе отмечена статистически значимая взаимосвязь между количеством метастазов и отдаленной выживаемостью ($p < 0,05$) (Таблица 22, рисунок 18).

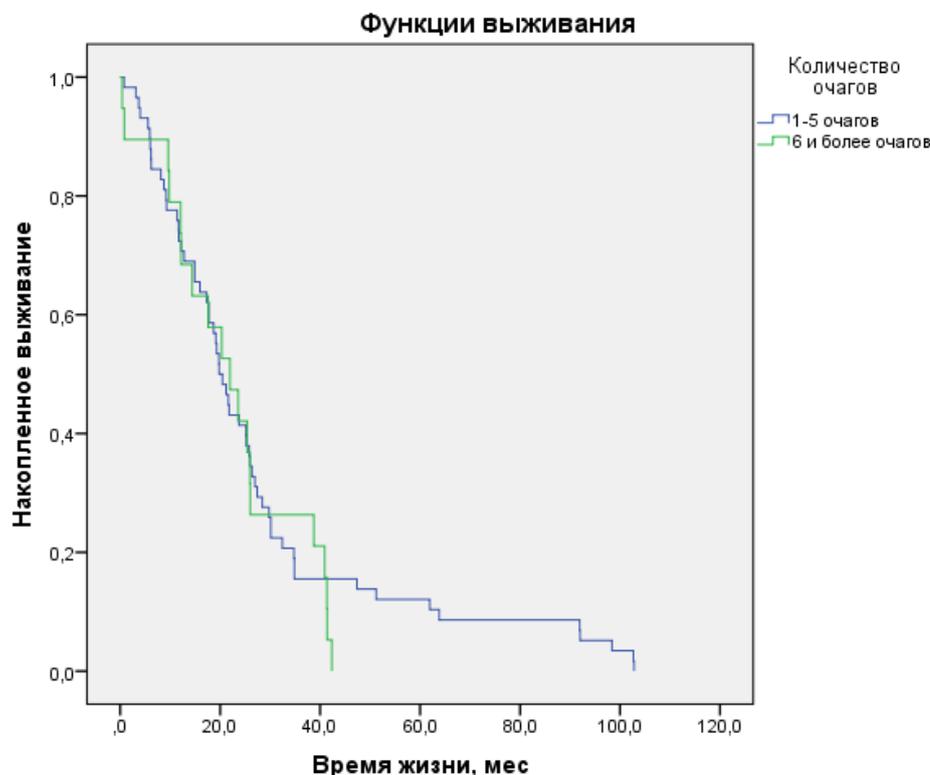


Рисунок 18. Зависимость между отдаленной выживаемостью и количеством метастазов.

Определено, что общая 1-, 3-, 5 -летняя выживаемость пациентов, с 6 и более очагами составила - 55,6%, 27,8%, 0 % соответственно, она 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%).

На основании проведенного анализа можно заключить, что к основным статистически значимым факторам низкой послеоперационной выживаемости 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.

В настоящем диссертационном исследовании проведен сравнительный анализ результатов ожидаемой выживаемости согласно прогностической модели и реальной выживаемости пациентов, перенесших хирургическое лечение (Таблица 24). Следует подчеркнуть, что предложенная авторами [9] (Приложение 4) система прогноза была основана на анализе данных только резекций печени без использования термоабляции.

Таблица 24. Выживаемость ожидаемая и реальная.

Выживаемость	Ожидаемая	Реальная	P
0-11,9 месяцев	24 (31,2%)	13 (16,9)	0,05*
12-23,9 месяцев	50 (64,9%)	29 (37,6)	0,01*
24 месяца и более	3 (3,9%)	35 (45,5%)	0,0025*

Согласно проведенному анализу, «реальная» выживаемость статистически оказалась статистически достоверно выше ожидаемой по данным прогностической системы. Это может свидетельствовать об эффективности применения методов локальной термодеструкции у пациентов с метастазами КРР в печени в различных комбинациях

4.3 Многофакторный анализ послеоперационной отдаленной выживаемости. Линейная шкала прогнозирования выживаемости.

Для определения индивидуального прогноза отдаленной выживаемости пациента в предоперационном периоде в настоящем исследовании разработана шкала, включающая в себя балльную оценку совокупности статистически значимых предоперационных факторов риска низкой послеоперационной отдаленной выживаемости

На первом этапе был проведен однофакторный анализ и определены основные статистически значимые факторы риска низкой послеоперационной выживаемости у пациентов с метастазами колоректального рака в печени (Таблица 22). Факторами низкой послеоперационной выживаемости по

результатам статистическом анализе оказались: 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.

Для построения прогностической шкалы в результате проведенного статистического многофакторного анализа были определены основные значимые прогностические факторы низкой послеоперационной выживаемости у пациентов с метастазами КРР в печени (Таблица 25).

Таблица 25. 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

По данным исследования основными факторами риска неблагоприятного послеоперационного прогноза являются:

1. Предоперационные факторы: общее количество метастазов в печени более 6, общее количество курсов предоперационной ПХТ более 16, общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI более 6, низко дифференцированная аденокарцинома, объем поражения печени, требующий проведения открытой операции.

Для прогнозирования неблагоприятного послеоперационного прогноза предложена многофакторная шкала, направленная на оптимизацию проведения основных диагностических и лечебных мероприятий.

Прогностическая шкала представлена 4-балльной шкалой оценки пяти различных факторов. В зависимости от значения факторов риска ему присваиваются определенные баллы, 0, 2 или 4 балла (Таблица 26).

Таблица 26. Значения факторов риска.

Фактор	0 баллов	2 балла	4 балла
Предоперационный период			
Общее количество метастазов в печени	Менее 5		6 и более
Общее количество курсов предоперационной ПХТ	До 15		16 и более
Общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI	До 5		6 и более
Степень дифференцировки опухоли	Высоко дифференцированная	Умеренно дифференцированная	Низко дифференцированная
Объем операции	Малоинвазивная	Открытая	

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

$R = (\text{Сумма факторов риска у конкретного пациента}) / 18 * 100\%$ На основании R можно выделить следующие прогностические группы:

I вариант (0-43%) группа благоприятного прогноза – вероятность продолжительности 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 (Рисунок 19).

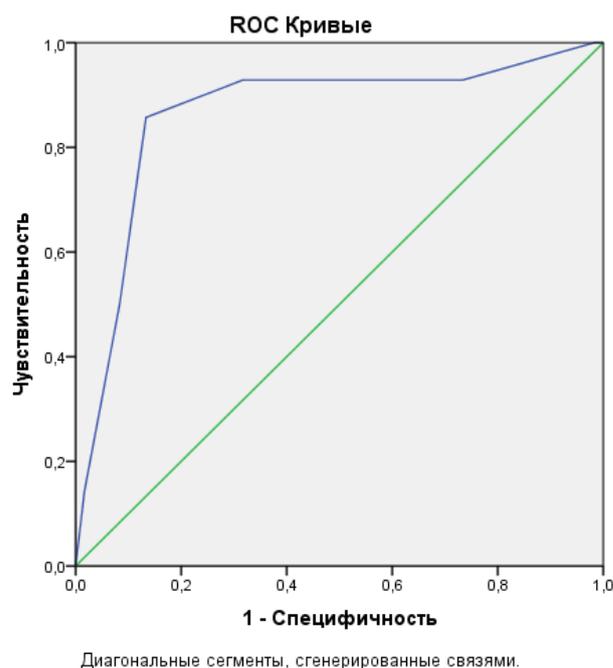


Рисунок 19. ROC-кривая для комбинации предикторов неблагоприятного послеоперационного прогноза.

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. На основании представленных расчетов можно предположить, что вероятность развития неблагоприятного послеоперационного прогноза следует считать максимальным при сочетании достижения максимальной бальной значимости при оценке 5 факторов риска. Ниже приведены примеры обчета прогноза с использованием шкалы.

4.4 Клинические примеры

Пример 1. Пациентка Ф, 70 лет. Из анамнеза: в 2014 году перенесла ПГКЭ по поводу аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки Т3N1M0G2. В 2017 году – ЛГГЭ в сочетании с атипичной резекцией 7-8 сегментов печени по поводу метастатического поражения печени. В послеоперационном периоде перенесла около 30 курсов химиотерапии (15

курсов XELOX, 12 курсов FOLFOX и 3 курса таргетной терапии). В 2018 году – прогрессирование основного заболевания – появление новых очагов в 7-8 сегментах печени.

Снимки пациентки представлены на рисунках 20-22. Значение баллов прогностической шкалы представлено в Таблице 27.

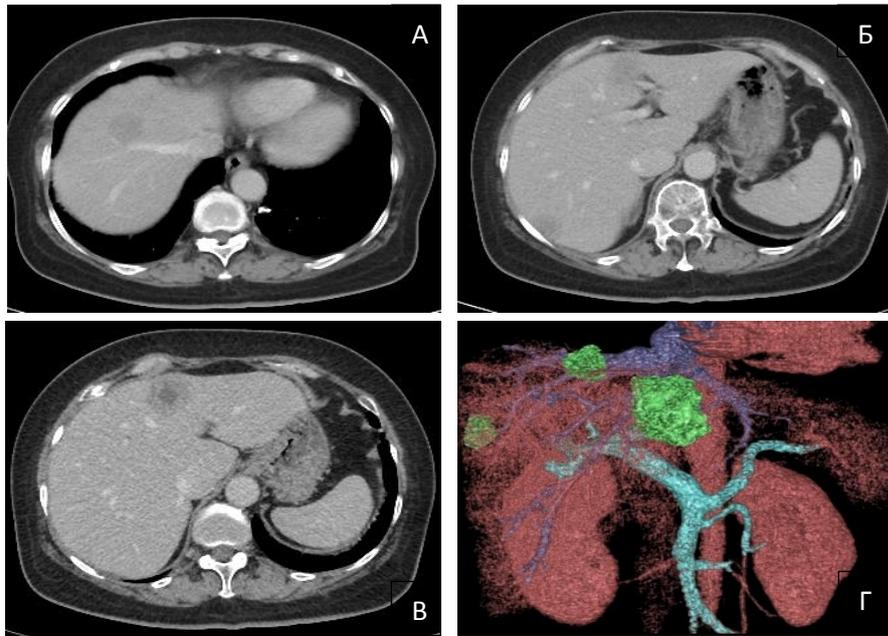


Рисунок 20. КТ- исследование пациентки до проведения ЛГГЭ в 2017 году (А, В – метастатическое поражение III-IV сегментов печени, Б – метастатическое поражение VII-VIII сегментов печени, Г – 3D реконструкция всех метастазов пациентки

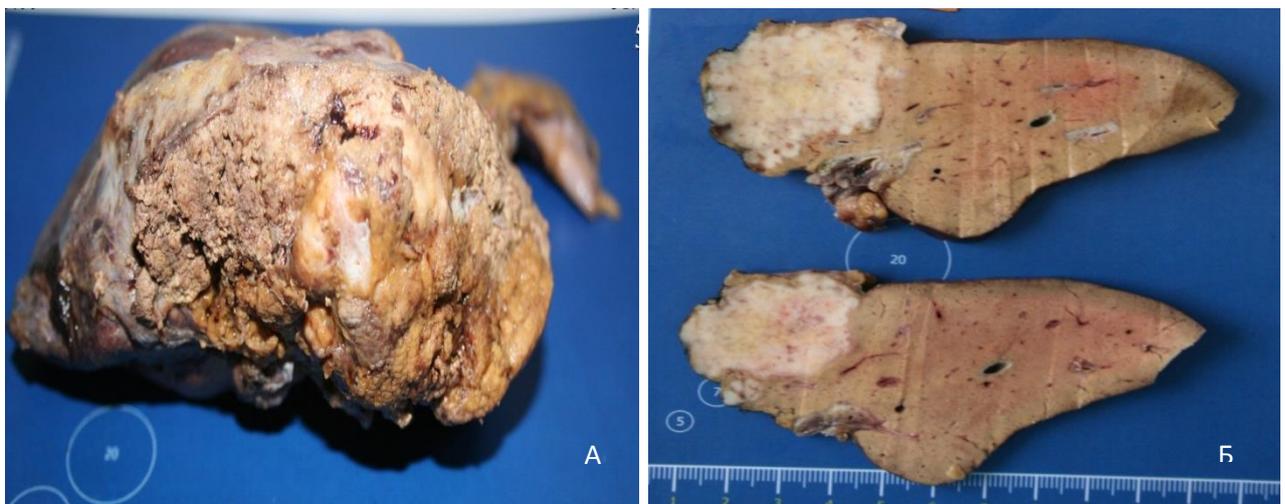


Рисунок 21. Удаленный препарат. А – удаленная левая доля печени с метастазом, Б – продольный срез удаленного препарата

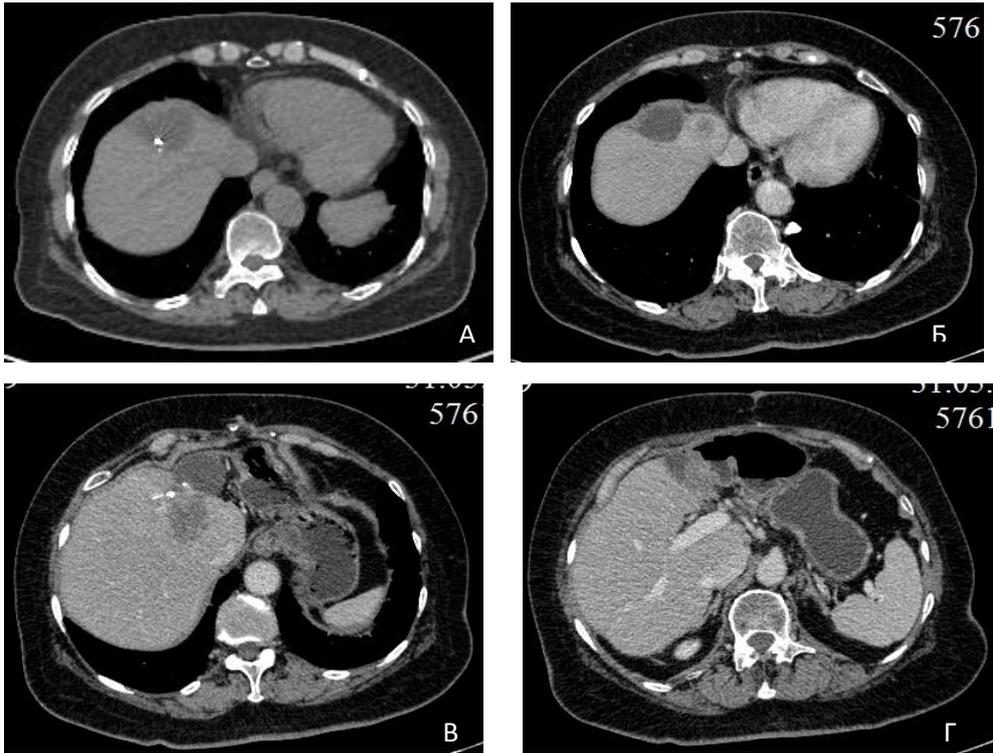


Рисунок 22. Прогрессирование заболевания – метастатическое поражение 7-8 сегментов печени (2018г). А-Б – бессимптомная билома зоны резекции. В-Г – метастатическое поражение VII-VIII сегментов печени

Таблица 27. Значение прогностических факторов у пациентки Ф.

Фактор	Значения	Баллы
Общее количество метастазов в печени	Менее 5	0
Общее количество курсов предоперационной ПХТ	30	4
Общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI	До 5	0
Степень дифференцировки опухоли	Умеренная	2
Объем операции	Открытая	2

Общее значение прогностического фактора = $(0+4+0+2+2)/16*100=50\%$, что соответствует II группе пациентов в прогностической шкале - планируемая выживаемость 13-23 месяца

Пациентке проведено оперативное лечение - резекция 8 сегмента печени в сочетании с РЧА и криодеструкцией метастатических очагов 7-8 сегментов

печени. При контрольном МРТ органов брюшной полости через 2 месяца – полное перекрытие зоной перифокального отека зоны криодеструкции. Результаты МРТ представлены на рисунке 23.

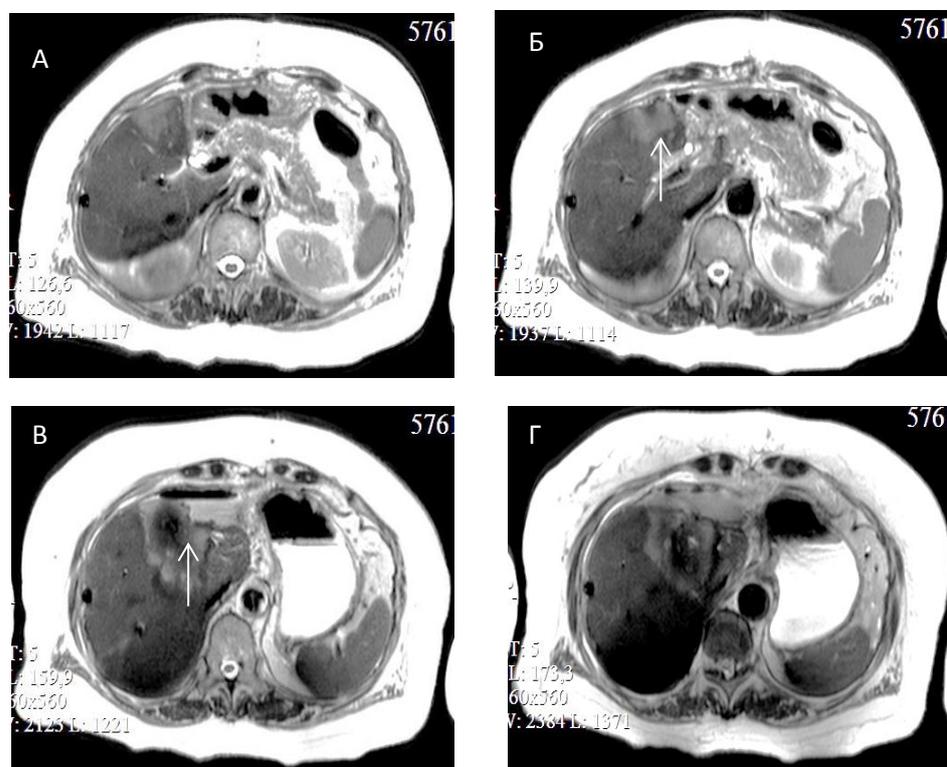


Рисунок 23. МРТ через месяца после проведения оперативного вмешательства. А,Г – МРТ – признаки формирования зоны некроза в метастазе, Б-В – полное перекрытие зоной перифокального отека метастаза (стрелками указана зона перифокального отека)

В послеоперационном периоде пациентке продолжили проведение адьювантной терапии. Продолжительность жизни после последней операции составила 23 месяца.

Пример 2. Пациентка К., 67 лет. Из анамнеза: в 2009 году перенесла ПГКЭ по поводу аденокарциномы поперечной ободочной кишки T4N0M0G2. В послеоперационном периоде перенесла 5 курсов терапии по схеме FOLFOX). В 2012 году – прогрессирование основного заболевания – появление метастаза в VII сегменте печени. Пациентке была противопоказана лапаротомная операция в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями

Данные МРТ-сканирования пациентки до операции представлены на рисунке 24. Ожидаемая послеоперационная выживаемость представлена на Таблице 28.

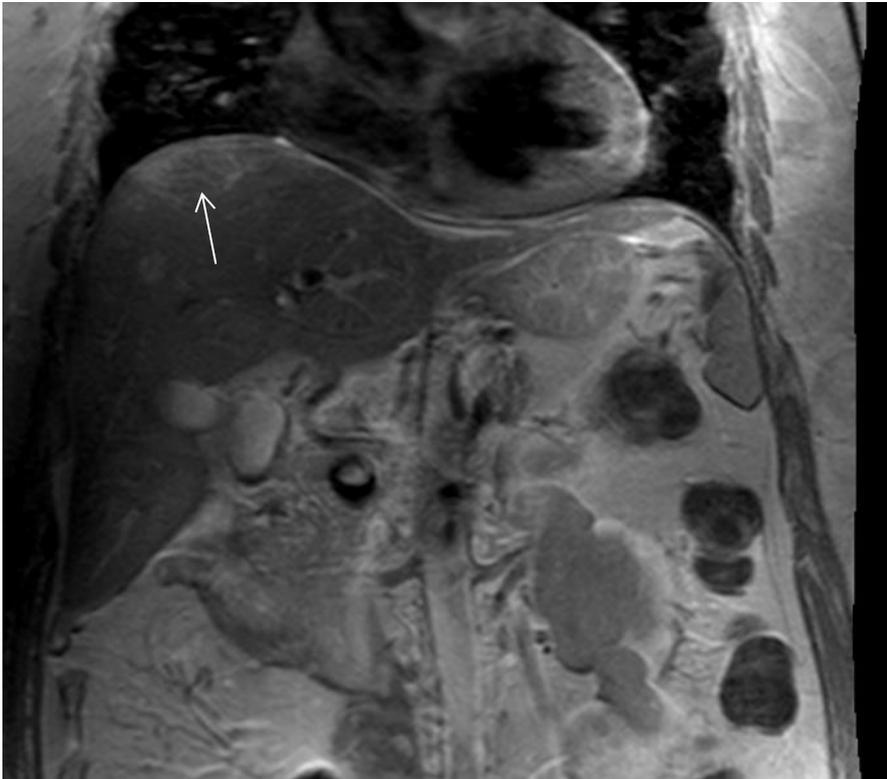


Рисунок 24. МРТ до операции. Метастатическое поражение печени (VII сегмент – очаги указаны стрелками)

Таблица 28. Значение прогностических факторов у пациентки К.

Фактор	Значения	Баллы
Общее количество метастазов в печени	Менее 5	0
Общее количество курсов предоперационной ПХТ	5	0
Общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI	До 5	0
Степень дифференцировки опухоли	Умеренная	2
Объем операции	Малоинвазивная	0

Общее значение прогностического фактора = $(0+0+0+2+0)/16*100=25\%$, что соответствует I группе пациентов в прогностической шкале (планируемая выживаемость более 24 месяцев)

Пациентке проведено оперативное лечение - чрескожная РЧА метастаза VII сегмента печени. При контрольном МРТ органов брюшной полости на 2-е сутки после операции – полное перекрытие зоной перифокального отека зоны чРЧА.

Результаты МРТ представлены на рисунке 25

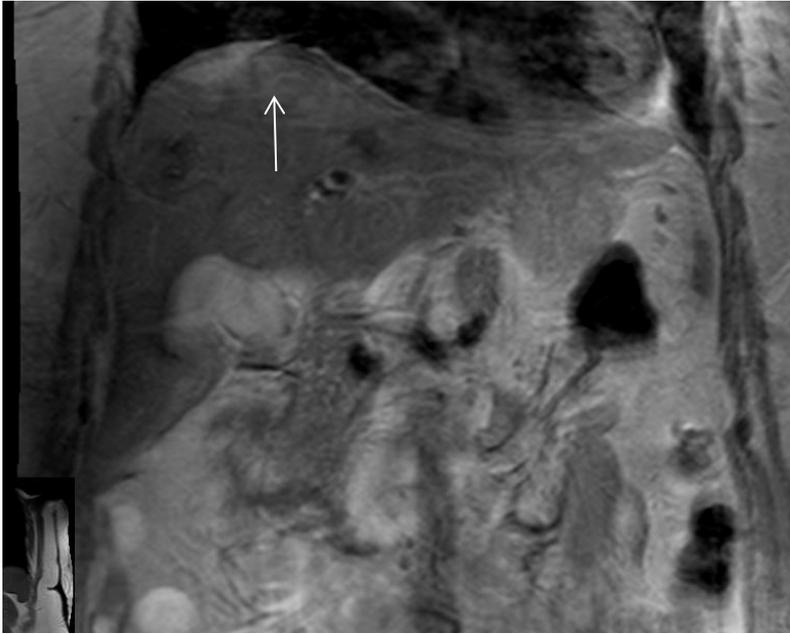


Рисунок 25. МРТ через 2 месяца после проведения оперативного вмешательства. Полное перекрытие зоной перифокального отека и некроза метастаза (указано стрелкой).

В послеоперационном периоде пациентке продолжили адьювантную терапию, живет до настоящего времени (более 100 мес.) после чРЧА, рецидива нет.

Пример 3. Пациент Б., 67 лет. Из анамнеза: в 2017 году перенес резекцию сигмовидной кишки по поводу аденокарциномы сигмовидной кишки T3NxM1G2. В послеоперационном периоде перенес более 30 курсов по схемам FOLFOX, FOLFIRI, XELOX и ряд перенесенных курсов таргетной терапии и 2 мультисегментарные резекции печени в сочетании с РЧА и криодеструкцией в 2018 году. В 2020 году – прогрессирование основного заболевания – появление новых очагов в 1, 2, 3, 8 сегментов печени.

Снимки пациента до операции представлены на рисунке 26. Значение баллов прогностической шкалы представлены в Таблице 29.

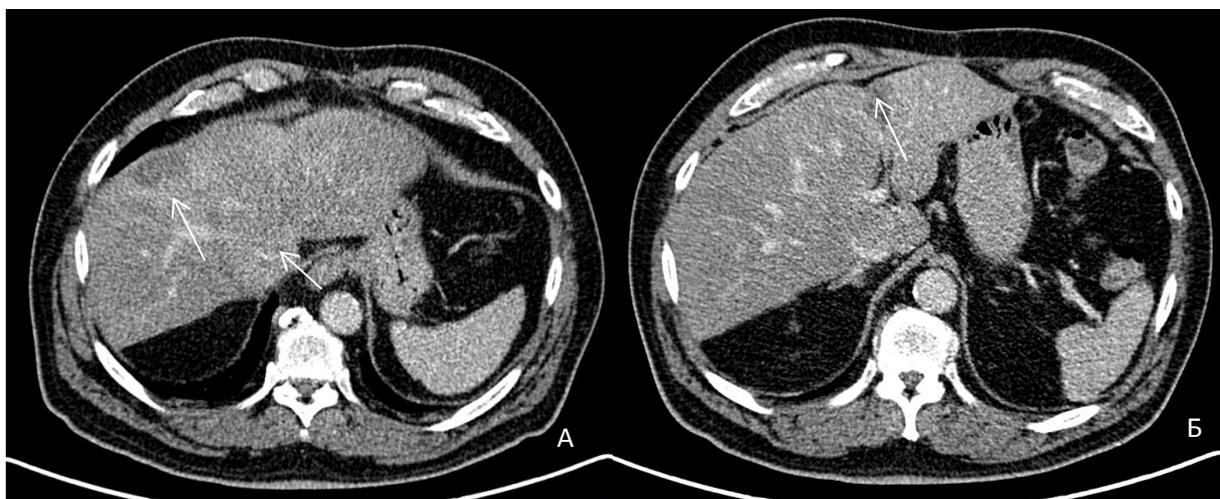


Рисунок 26. КТ до 3-ей операции (2020 год – стрелками указаны метастазы) (А – метастазы III и VIII сегментов печени, Б – метастатическое поражение II сегмента печени)

Таблица 29. Расчет планируемой отдаленной выживаемости пациента Б.

Фактор	Значения	Баллы
Общее количество метастазов в печени	6 и более	4
Общее количество курсов предоперационной ПХТ	Более 16	4
Общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI	6 и более	4
Степень дифференцировки опухоли	Умеренная	2
Объем операции	Открытая	2

Общее значение прогностического фактора = $(4+4+4+2+2)/16*100=88,9\%$, что соответствует I группе пациентов в прогностической шкале (планируемая выживаемость менее 12 месяцев)

Пациенту проведено оперативное лечение - резекция 2,3 сегментов печени, РЧА очагов 1,8 сегментов печени.

В послеоперационном периоде пациент продолжил получение адьювантной терапии – капецитабин. Пациент умер через 4 месяца после

операции в результате прогрессирования онкологического заболевания – появления новых метастазов в печени и легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний в XXI веке. Несмотря на достижения современной гепатопанкреатобилиарной хирургии, в течение последнего десятилетия отмечается увеличение распространения метастатических опухолей печени. Метастатическое поражение печени выявляется у более 50% пациентов с КРР на разных этапах заболевания [3, 10]. Без применения своевременного комбинированного лечения медиана выживаемости с метастатическим колоректальным раком печени составляет не более 5-11 месяцев после диагностирования [3, 10, 120, 149]

Радикальное хирургическое вмешательство является основным, позволяющим достичь удовлетворительной послеоперационной продолжительности жизни. Медиана общей выживаемости после радикальной операции достигает 35-40 месяцев, однако резектабельность у пациентов с метастазами КРР в печень составляет не более 15-20% [3, 149]. Поэтому более 80% пациентов нуждается в применении различных методов локорегионального лечения, а также его сочетания с резекционным и химиотерапевтическим лечением.

Методами локорегионального лечения являются 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, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), криодеструкция [61, 101, 140]. К самым эффективным методам локорегионального лечения, по данным исследований, относятся РЧА, криодеструкция и МВА.

Накопленный опыт также подтвердил эффективность криодеструкции как паллиативного метода при нерезектабельном метастатическом раке печени с целью купирования болевого синдрома и снижения темпов роста

новообразований. Применение КД, по данным исследователей, позволяет увеличить продолжительности жизни пациентов с 5-11 мес. до 14-18 мес. [1, 2, 8, 61, 146]. Результаты лечения нерезектабельных метастазов КРР в печени с применением криодеструкции в комбинации с ПХТ, свидетельствуют об увеличении 2-летней продолжительности жизни по сравнению с группой пациентов, перенесших только ПХТ (71,9% против 51,6%) [75].

В связи с этим основными методами локальной термодеструкции являются радиочастотная абляция и криодеструкция, в связи с их высокой эффективностью и относительно малым количеством послеоперационных осложнений [132, 149], возможностью улучшения качества жизни, отдаленной выживаемости в сочетании с применением адъювантной полихимиотерапии. Хирургическое лечение, выбор метода оперативного лечения в зависимости от степени распространения метастазов и соматического статуса, а также прогноз отдаленной послеоперационной выживаемости пациентов с метастазами колоректального рака в печени, несмотря на непрерывное расширение знаний о болезни и совершенствование основных лечебно-диагностических методик, сохраняют свою актуальность и в настоящее время.

В данное исследование включено 77 пациентов, перенесших различные варианты локальной термодеструкции в/без сочетания с резекциями печени в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с декабря 2011 г. по ноябрь 2020 г по поводу метастазов колоректального рака в печени.

Проведены были следующие оперативные вмешательства: чрескожная РЧА - 19 пациентам (24,7%), открытая РЧА – 5 (6,5%), сочетание РЧА и криодеструкции – 2 (2,6%), криодеструкция – 5 (6,5%), гемигепатэктомия в сочетании с РЧА – 5 (6,5%), гемигепатомия и криодеструкция – 1 (1,3%), расширенная гемигепатэктомия и РЧА – 2 (2,6%), расширенная гемигепатэктомия и криодеструкция – 1 (1,3%), резекция одного сегмента печени в сочетании с РЧА – 4 (5,2%), резекция одного сегмента печени в сочетании с криодеструкцией – 3 (3,9%), резекция одного сегмента в

сочетании РЧА и криодеструкцией – 3 (3,9%), резекция двух и более сегментов печени в сочетании с РЧА – 15 (19,5%), резекция двух и более сегментов печени в сочетании с криодеструкцией – 2 (2,6%), резекции двух и более сегментов печени в сочетании РЧА и криодеструкцией – 9 (12,9%).

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 получено не было ($p < 0.05$). Таким образом, проведение малоинвазивной операции уменьшает количество послеоперационных осложнений. Полученные данные соответствуют результатам международных исследований [70-72, 74, 82, 149]. Согласно данным публикаций, частота послеоперационных осложнений после малоинвазивной РЧА составляла не более 10%, лапаротомной – 25-35% [14, 37, 70-72, 74, 82, 121, 149] Однако применение малоинвазивного метода лечения не всегда возможно. В случае наличия распространенного метастатического поражения печени, невозможности малоинвазивного доступа к метастазам показано проведение оперативного лечения с лапаротомным доступом.

В исследовании проведена также 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 более 21 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, согласно которому основными статистически значимыми факторами риска развития послеоперационных осложнений у пациентов после проведения различных методов локальной термодеструкции являются:

1. В предоперационном периоде: размеры метастазов более 5 см, уровень билирубина 21 и более мкмоль/л

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

3. В послеоперационном периоде: 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.

Проведено множество исследований, оценивающих частоту развития ранних послеоперационных осложнений после проведения РЧА и криодеструкции, но, по данным литературы, очень мало статей, посвященным вопросу комплексного анализа послеоперационных осложнений после и вопросам их прогнозирования [34, 40, 49, 52, 60-61].

Для прогнозирования появления ранних послеоперационных осложнений предложена многофакторная шкала, направленная на рационализацию проведения основных диагностических и лечебных мероприятий. Шкала представлена 4-балльной шкалой оценки девяти различных факторов риска

до-, интра-, и послеоперационного периода. В зависимости от значения факторов риска ему присваивается определенные баллы, 0, 2 или 4 балла. Расчет шкалы проводится при помощи линейной формулы: $P = (\text{Сумма факторов риска у конкретного пациента})/26 * 100\%$

На основании P можно выделить следующие прогностические группы:

I группа 0-31% - Неосложнённое течение послеоперационного периода у 55 (96%) пациентов, осложненное (категория I-II по Clavien-Dindo) у 2 (4%). Относится к планируемому неосложненному течению послеоперационного периода.

II группа 32-54% - неосложненное течение послеоперационного периода у – 0 (0%) пациентов, осложнения категории II по Clavien-Dindo у 1 пациента (9,1%), IIIa – 9 (81,8%), IIIb – 1 (9,1%). Пациенты с баллами от 32 до 54 относятся к группе промежуточного риска, отмечен высокий риск развития послеоперационных осложнений средней степени тяжести

III группа - 55 и более % - неосложненное течение послеоперационного периода отмечено у 0 (0%) пациентов, развитие осложнений категории I-II по Clavien-Dindo у 0 пациентов (0%), категории IIIa – 1 (11,0%), IIIb – 4 (44,5%), IV и V – 4 (44,5%). Пациенты с баллами по шкале более 55% относятся к группе высокого риска развития тяжелых послеоперационных осложнений.

Из описанного выше следует, при планировании оперативного лечения в при гипербилирубинемии у пациента применять различные способы ее коррекции (к примеру, применение различных способов периоперационного дренирования желчных протоков при механической причине желтухи), осуществлять коррекцию тромбоцитопении, тщательно в предоперационном периоде оценивать размеры и количество образований, во время проведения оперативного вмешательства – осуществлять профилактику обширной кровопотери, избегать гемотрансфузии. В зависимости от результата P в раннем послеоперационном периоде рекомендовано проведение коррекции послеоперационного ведения пациента.

В исследовании также проведена оценка качества жизни пациентов в послеоперационном периоде при помощи шкал ECOG, Карновского и EORTC. 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, физическое функционирование, 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. Полученные данные свидетельствуют об улучшении качества жизни пациентов после проведения различных методов локальной термодеструкции.

Отдельного рассмотрения требует проблема поиска и выбора прогностически значимых факторов метастазов колоректального рака в печени, обуславливающих течение заболевания в отдаленном послеоперационном периоде. Большинство исследований в настоящее время посвящено анализу различных интраоперационных, лабораторных и клиничко-патологических параметров метастазов и их влиянию на отдаленные результаты лечения. Имеющиеся работы многочисленны, однако выводы, к которым проходят авторы, носят противоречивый характер [17, 32 - 33, 48, 57, 62-67, 75, 92, 96, 100, 107, 111, 122, 134].

Существуют немногочисленные исследования, посвященные определению основных факторов риска неблагоприятного исхода после проведения РЧА и криодеструкции у пациентов с метастазами колоректального рака в печени. Так результаты чрескожной РЧА у пациентов с мутацией в геноме KRAS хуже, чем у пациентов с диким геном [116].

По данным литературы, медиана выживаемости, у пациентов перенесших РЧА, составляет от 23.5 до 38 мес. [22, 32, 33, 48, 62, 67, 94, 100, 122, 133,

134]., криодеструкцию – от 20 до 31,8 месяцев [17, 57, 63, 67, 75, 82, 88, 92, 96 107, 111,114, 143, 146]. Исследований, посвященных вопросу комбинированного применения данных методик, а также вопросам комплексного анализа и прогнозирования послеоперационной выживаемости при литературном поиске не было найдено [22, 82, 88, 92, 94, 133, 134].

В настоящем исследовании проанализирована послеоперационная выживаемость пациентов, определены факторы риска неблагоприятного прогноза в одно- и многофакторном анализе.

Согласно проведенному анализу отдаленная общая выживаемость статистически значимо выше у пациентов перенесших чРЧА по отношению к открытой (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 Крио и РЧА или против 8,13 мес. после открытой интраоперационной РЧА без проведения резекции печени или 15,3 мес. после проведения криодеструкции). Полученные нами результаты сопоставимы с таковыми по данным 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 адъювантным 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 аденокарциноме общая 1, 3х-, 5- летняя выживаемость составили 84,2, 35,6 и 16,8% соответственно. 1, 3х, 5- летняя выживаемость при метастазах низко дифференцированной аденокарциномы кишечного типа – 67,5, 25,5 и 0%. Выявлено, низкая степень дифференцировки печеночного метастаза является одним из факторов риска неблагоприятного послеоперационного прогноза. Полученные результаты соответствуют данным литературы [17, 33, 48, 57, 82, 88, 122, 134].

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 менее 300 мин составила - 76,8%, 35,5%, 18,6% соответственно была статистически значимо выше, чем у пациентов перенесших оперативное вмешательство продолжительностью более 30 мин (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 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 основные факторы риска неблагоприятного послеоперационного прогноза в многофакторном анализе:

1. В предоперационном периоде: общее количество метастазов в печени 6 и более, общее количество курсов предоперационной ПХТ более 16, общее количество курсов перенесенных курсов FOLFIRI более 6, низко дифференцированная аденокарцинома, объем поражения печени, требующий проведения лапаротомной операции.

Для прогнозирования неблагоприятного послеоперационного исхода предложена многофакторная шкала, направленная на рационализацию проведения основных диагностических и лечебных мероприятий. Прогностическая шкала представлена 4-балльной шкалой оценки пяти различных факторов. В зависимости от степени выраженности определенного фактора риска проводится его балльная оценка (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 P 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%

При выявлении на этапе планирования оперативного лечения факторов риска низкой послеоперационной выживаемости возможно применения индивидуальной дифференцированной тактики лечения по согласованию с врачами-онкологами. Это может быть связано с меньшей усредненной послеоперационной выживаемостью пациентов, чем в данной категории по данным литературы [1, 2, 8, 61, 146]. 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. Данный вопрос требует дальнейшего исследования.

Применение методов локальной термодеструкции при метастатическом раке печени у нерезектабельных больных является вмешательством, улучшающим качество жизни. Применение комбинации различных методов локальной термодеструкции в сочетании с адьювантной полихимиотерапией приводит к улучшению показателей выживаемости. Можно предположить, что использование прогностических шкал будет способствовать оптимизации лечебной тактики у больных с метастазами колоректального рака в печени, определять индивидуальные показания к проведению нео- и адьювантной химиотерапии направленной на увеличение продолжительности жизни больных с неблагоприятным кратковременным и

отдаленным прогнозом течения заболевания. Мультидисциплинарный подход с привлечением хирургов-онкологов и онкологов-химиотерапевтов к лечению является ключевым при лечении данной категории пациентов.

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 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 коррекция.
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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альперович, Б.И. Исторический очерк криохирургии в России. Достижения криомедицины. Материалы международного симпозиума. / Б.И. Альперович // Санкт-Петербург. - 2001. - С. 4-21.
2. Альперович, Б.И. Хирургия печени и желчных путей/ Б.И. Альперович// Томск: Томск. - 1997. – 608 с.
3. Ананьев, В.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком ободочной кишки/ В.С. Ананьев, Е.В. Артамонова, Ачкасов С.И., Барсуков Ю.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Личиницер М.Р., А.О. Расулов, И.В. Сагайдак, Д.В. Сидоров, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, Ю.А. Шелыгин // Москва: Москва. – 2014. - С. 1-13.
4. Беридзе, М.А. К вопросу о применении криотерапии в дерматологии/ М.А. Беридзе// Тбилиси: Грузбиомедгиз. - 1938. – С. 1-40.
5. Вишневский, В.А. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени/ В.А.Вишневский, А.В.Федоров, Д.А.Ионкин, О.И Жаворонкова, А.Б. Шуракова , Н.А.Курушкина // Хирургия. – 2010. - № 2. - С. 18-29.
6. Долгушин, Б.И. Радиочастотная термоабляция опухолей печени/ Б.И. Долгушин, Ю.И. Патютко, В.Н Шолохов, В.Ю. Косырев //Москва: Практическая медицина. – 2007. - 187 с.
7. Ионкин, Д.А. История становления радиочастотной абляции хирургической методикой/ Д.А. Ионкин, В.А. Вишневский, А.В. Чжао// Высотехнологическая медицина. - 2014. - Т. 1, № 2. — С. 4-11.
8. Ионкин, Д.А. Этапы развития криохирургии / Д.А. Ионкин, С.В. Кугунцев, А.В. Чжао// Высотехнологическая медицина. - 2014. - Т. 1., № 1 — С. 4-18
9. Коваленко, Ю.А. Современные способы клинико-математического моделирования при метастазах колоректального рака в печень/ Ю.А. Коваленко, А.В. Чжао // Высотехнологическая медицина. - 2014. - Т. 1., № 1 — С. 40-47.

10. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой// — Москва: Москва. — 2002. — 264 с.
11. Шалимов, А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей/ А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, Б.В.Доманский// Кострома: Здоров. — 1993. — 245 с.
12. Adam, R. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies/ R. Adam, E.J. Hagopian, M. Linhares// Arch Surg. - 2002. – Vol. 137. – P. 1332–1339.
13. Alberts, S.R. Alternating systemic and hepatic artery infusion therapy for resected liver metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) phase II intergroup trial / S.R. Alberts, M.S. Roh, M.R. Mahoney, M.J. O'Connell, D.M. Nagorney, L.Wagman, T.C. Smyrk, T.L. Weiland, L.L. Lai, R.E. Schwarz, R. Molina, T. Dentchev, J.S. Bolton// J Clin Oncol. - 2010. – Vol. 10 (28). – P. 853-858.
14. Aliyev, S. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of patients with small solitary colorectal liver metastasis/ S. Aliyev, O. Agcaoglu, E. Aksoy// Surgery. – 2013. – Vol. 154 (3). – P. 556–562.
15. Alteber, Z. Cryoimmunotherapy with local co-administration of ex vivo generated dendritic cells and CpG-ODN immune adjuvant, elicits a specific antitumor immunity/Z. Alteber, M. Azulay, G. Cafri, E. Vadai, E. Tzehoval, L. Eisenbach// Cancer Immunol Immunother. - 2014. - Vol. 63 (4). – P. 369-380.
16. Arnott, J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature/ J. Arnott// London: Churchill. - 1851. – P. 175-181.
17. Bageacu, S. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer / S. Bageacu, D. Kaczmarek, M. Lacroix, J. Dubois, J. Forest, J. Porcheron// Eur J Surg Oncol. - 2007. - Vol. 33. - P. 590-596.

18. Bala, M.M. Cryotherapy for liver metastases/ M.M. Bala, R.P. Riemsma, R. Wolff, M. Pedziwiatr, J.W. Mitus, D. Storman, M.J. Swierz, J. Kleijnen// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 7 (7). – P. 9058-9085.
19. Baust, J. Minimally invasive cryosurgery—technological advances/ J. Baust, A.A. Gage, H. Ma, C.M. Zhang// *Cryobiology.* - 1997. – Vol. 34. – P. 373–384.
20. Baust, J.G. The molecular basis of cryosurgery/ J.G. Baust, AA. Gage// *BJU Int.* - 2005. – Vol. 95. – P. 1187–1191.
21. Baust, J.G. The pathophysiology of thermoablation: optimizing cryoablation/ J.G. Baust, A.A. Gage, A.T. Robilotto, J.M. Baust// *Curr Opin Urol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 127–132.
22. Berber, E. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study/ E. Berber, R. Pelley, A.E.Siperstein// *J Clin Oncol.* - 2005. – Vol. 23. - P. 1358-1364.
23. Berber, E. Robotic versus laparoscopic resection of liver tumours/ E. Berber, H.Y. Akyildiz, F. Aucejo, G. Gunasekaran, S. Chalikonda, J. Fung// *HPB.* – 2010. – Vol. 12 (8). – P. 583–586.
24. Bischof, J. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications/ J. Bischof, K. Christov, B. Rubinsky// *Cryobiology.* - 1993. – Vol. 30. – P. 482– 492.
25. Bryant, G. DSC Measurement of cell suspensions during successive freezing runs: implications for the mechanisms of intracellular ice formation/ G. Bryant// *Cryobiology.* - 1995. – Vol. 32. – P. 114 –128.
26. Buy, X. Percutaneous renal cryoablation: prospective experience treating 120 consecutive tumors/ X. Buy, H. Lang, J. Garnon, E. Sauleau, C. Roy, A. Gangi// *AJR Am J Rentgenol.* - 2013. – Vol. 201 (6). – P. 1353–1361.
27. Cazzato, R.L. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field / R.L. Cazzato, J. Garnon, N. Ramamurthy, G. Koch, G. Tsoumakidou, J. Caudrelier, F. Arrigoni, L. Zugaro, A. Barile, C. Masciocchi, A. Gangi// *Med Oncol.* - 2016. - Vol. 33 (12). – P. 130-140.

28. Chow, F.C. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach/ F.C. Chow, K.S. Chok// *World J Hepatol.* - 2019. – Vol. 11(2). - P. 150-172.
29. Clarke, D.M. Cryoablation of renal cancer: variables involved in freezing-induced cell death/ D.M. Clarke, A.T. Robilotto, E. Rhee// *Technol Cancer Res Treat.* - 2007. – Vol. 6. - P. 69–79.
30. Crocetti, L. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours/ L. Crocetti, T. de Baere, R. Lencioni// *Cardiovasc Intervent Radiol.* - 2010. – Vol. 33. – P. 11-16.
31. Crocetti, L. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of metastatic liver tumours/ L. Crocetti, T. de Baere, R. Lencioni// *Cardiovasc Intervent Radiol.* - 2013. – Vol. 36 (3). – P. 24–31.
32. Davies, H. Mutations of the BRAF gene in human cancer/ H. Davies, G. R. Bignell// *Nature.* – 2002. - Vol. 417. – P. 949–954.
33. Evrard, S. Cytokines pattern after surgical radiofrequency ablation of liver colorectal metastases/ S. Evrard, C. Menetrier-Caux, C. Biota, V. Neaud, S. Mathoulin-Pélissier, J.Y. Blay// *Gastroenterol Clin Biol.* - 2007. – Vol. 31. – P. 141-145.
34. Elias, D. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases/ D. Elias, O. Baton, L. Sideris, V. Boige, D. Malka, G. Liberale// *J Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 90. – P. 36-42.
35. Eltawil, K.M. Patterns of recurrence following selective intraoperative radiofrequency ablation as an adjunct to hepatic resection for colorectal liver metastases/ K.M. Eltawil, N. Boame, R. Mimeault, W. Shabana, F.K. Balaa, D.J. Jonker, T.R. Asmis, G. J. Martel// *Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 110 (6). – P. 734-738.
36. Erinjeri, J.P. Cryoablation: mechanism of action and devices/ J.P. Erinjeri, T.W. Clark// *J Vasc Interv Radiol.* - 2010. – Vol. 21. – P. 187-91.

37. Evrard, S. Combined ablation and resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases/ S. Evrard, G. Poston, P. Kissmeyer-Nielsen, A. Diallo, G. Desolneux, V. Brouste, C. Lalet, F. Mortensen, S. Stättner, S. Fenwick, H. Malik, I. Konstantinidis, R. DeMatteo, M. D'Angelica, P. Allen, W. Jarnagin, S. Mathoulin-Pelissier, Y. Fong // *PLoS One*. - 2014. – Vol. 9 (12). - P. 144-204.
38. Fairchild, A.H. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: assessment of safety and effectiveness/ A.H. Fairchild, S. Tatli, R.M. Dunne, P.B. Shyn, K. Tuncali, S.G.Silverman// *J Vasc Interv Radiol*. – 2014. – Vol. 25 (9). – P. 1449-1455.
39. Finelli, A. Cryotherapy and radiofrequency ablation: pathophysiologic basis and laboratory studies/ A. Finelli, J.C. Rewcastle, M.A. Jewett// *Curr Opin Urol*. - 2003. – Vol. 13. – P. 187–191.
40. Fiorentini, G. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases/ G. Fiorentini, D. Sarti, C. Aliberti, R. Carandina, A. Mambrini, S. Guadagni// *World J Clin Oncol*. – 2017. – Vol. 8 (3). – P. 190-202.
41. Fitzmaurice, C. Regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study/ C. Fitzmaurice, C. Allen, R.M. Barber, L. Barregard, Z.A. Bhutta// *JAMA Oncol*. - 2017. – Vol. 1 (4). – P. 524-548.
42. Fornage, B.D. Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer/ B.D. Fornage, R.F. Hwang// *Am J Rentgenol*. – 2014. – Vol. 203 (2). – P. 442–448.
43. Fukagai, T. Changes in immunoparameters following cryosurgery in prostate cancer/ T. Fukagai, K. Tazawa, Y. Higaki, K. Imamura// *Hinyokika Kyo Acta Urologica Japonica*. - 1990. – Vol. 36. – P. 307–317.
44. Gage, A.A. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery/ A.A. Gage, J. Baust// *Cryobiology*. – 1998. – Vol. 37. – P. 171–186.

45. Gallagher, D.J. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure/ D.J. Gallagher, N. Kemeny// *Oncology*. - 2010. – Vol. 78 (3-4). - P. 237-248.
46. Gangi, A. Quality improvement guidelines for bone tumour management/ A. Gangi, G. Tsoumakidou, X. Buy, E. Quoix// *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2010. – Vol. 33 (4). – P. 706–713.
47. Gazzaniga, S. Inflammatory changes after cryosurgery-induced necrosis in human melanoma xenografted in nude mice/S. Gazzaniga, A. Bravo, S.R. Goldszmid, F. Maschi, J. Martinelli, J. Mordoh// *J Invest Dermatol*. – 2001. – Vol. 116. – P. 664–671.
48. Gillams, A.R. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients/ A.R. Gillams, W.R. Lees// *Eur Radiol*. – 2004. – Vol. 14. - P. 2261 - 2267.
49. Glazer, D.I. Percutaneous image-guided cryoablation of hepatic tumors: single-center experience with intermediate to long-term outcomes/ D.I. Glazer, S. Tatli, P.B. Shyn, M.G. Vangel, K. Tuncali, S.G. Silverman // *AJR Am J Rentgenol*. – 2017. - Vol. 209 (6). - P. 1381-1389.
50. Gleisner, A.L. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation/ A.L. Gleisner, M.A. Choti, L. Assumpcao, H. Nathan, R.D. Schulick, T.M. Pawlik// *Arch Surg*. - 2008. – Vol. 143. – P. 1204-1212.
51. Gurusamy, K. Liver resection surgery versus thermal ablation for colorectal liver metastases (LAVA): study protocol for a randomised controlled trial/ K. Gurusamy, N. Corrigan, J. Croft, M. Twiddy, S. Morris, N. Woodward, S. Bandula, D. Hochhauser, V. Napp, A. Pullan, N. Jakowiw, R. Prasad, S.O. Damink, C.J.H.M. van Laarhoven, J.H.W. de Wilt, J. Brown, B.R. Davidson// *Trials*. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 101-105.
52. Han, Y. Radiofrequency ablation versus liver resection for colorectal cancer liver metastasis: an updated systematic review and meta-analysis / Y. Han, D. F.

- Yan, X. Xu Li, J.Q. Cai.// *Chin Med J (Engl)*. - 2016. - Vol. 129 (24). - P. 2983-2990.
53. Hanai, A. Induction of apoptosis in human colon carcinoma cells HT29 by sublethal cryo-injury: mediation by cytochrome c release/ A. Hanai, W-L. Yang, T.S. Ravikumar// *Int J Cancer*. - 2001. – Vol. 93. – P. 526–533.
54. Hinshaw, J.L. Cryoablation for liver cancer/ J.L. Hinshaw, F.T. Lee// *Tech Vasc Interv Radiol*. - 2007. – Vol. 10. – P. 47–57.
55. Hoffmann, N.E. The cryobiology of cryosurgical injury/ N.E. Hoffmann, J.C. Bischof// *Urology*. - 2002. - Vol. 60. – P. 40–49.
56. Hu, J. Coexistence of MSI with KRAS mutation is associated with worse prognosis in colorectal cancer/ J. Hu, W.Y. Yan, L. Xie, L. Cheng, M.Yang, L. Li, J. Shi, B.R. Liu, X.P. Qian// *Medicine (Baltimore)*. – 2016. - Vol. 95 (50). – P. 49 - 56.
57. Huang, A. Phase I study of percutaneous cryotherapy for colorectal liver metastasis/ A. Huang, J.M. McCall, M.D. Weston, P. Mathur, H. Quinn, D.C. Henderson// *Br J Surg*.- 2002. – Vol. 89. - P. 303-10.
58. Hur, H. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases/ H. Hur, Y.T. Ko, B.S. Min, K.S. Kim, J.S. Choi, S.K. Sohn// *Am J Surg*. – 2009. – Vol. 197. – P. 728-736.
59. Jeon, S.H. Analysis of factors affecting local tumor progression of colorectal cancer liver metastasis after radiofrequency ablation/ S.H. J Korean// *Soc Radiol*. - 2017. - Vol. 76 (3). – P. 179-186.
60. Joharatnam-Hogan, N. Thermal ablation in colorectal liver metastases-the paradox of equipoise/ N. Joharatnam-Hogan, K. Khan// *Hepatobiliary Surg Nutr*. - 2021. – Vol. 10 (2). – P. 276-278.
61. Jones, R. Systematic review of ablation therapies for the treatment of unresectable colorectal liver metastases / R. Jones, J. Tang , S. Pathak //HPB. - 2011. - Vol. 13. – P. 83-84.

62. Joosten, J. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases/ J. Joosten, G. Jager, W. Oyen, T. Wobbes, T. Ruers// *Eur J Surg Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1152-1159.
63. Kerkar, S. Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors/ S. Kerkar, A.M. Carli, R.L. Sohn, C. Steffes, J. Tyburski, P. Littrup// *Surgery.* – 2004. – Vol. 136. – P. 770-779.
64. Klossner, D.P. Cryosurgical technique: assessment of the fundamental variables using human prostate cancer model systems/ D.P. Klossner, A.T. Robilotto, D.M. Clarke// *Cryobiology.* - 2007. – Vol. 55. – P. 189–199.
65. Knudsen, A.R. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy/ A.R. Knudsen, A.S. Kannerup, F.V. Mortensen, D.T. Nielsen// *Acta Radiol.* - 2009. – Vol. 50. – P. 716-721.
66. Ko, S. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases / S. Ko, H. Jo, S. Yun, E. Park, S. Kim, H.I. Seo // *World J Gastroenterol.* - 2014. - Vol. 20. - P. 525-531.
67. Kornprat, P. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer/ P. Kornprat, W.R. Jarnagin, R.P. DeMatteo, Y. Fong, L.H. Blumgart, M. D'Angelica// *Arch Surg.* – 2007. – Vol. 142. – P. 1087-1092.
68. Kornprat, P. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis/ P. Kornprat, R.P. DeMatteo, Y. Fong, L.H. Blumgart, M. D'Angelica// *Arch Surg.* – 2010. – Vol. 202. – P. 1090-1098.
69. Lee, H. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis /H. Lee, J.S. Heo, Y.B. Cho, S.H. Yun, H.C. Kim, W.Y. Lee// *World J Gastroenterol.* - 2015. - Vol. 21. - P. 3300 -3307.
70. Lee, W.S. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis/ W.S. Lee, S.H. Yun, H.K. Chun, W.Y. Lee, S.J. Kim, S.H. Choi// *J Clin Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 42. – P. 945-949.

71. Leung, E.Y. Combined resection and radiofrequency ablation for bilobar colorectal cancer liver metastases// E.Y. Leung, C.S. Roxburgh, E. Leen, P.G. Horgan// *Hepatogastroenterology*. - 2010. – Vol. 57. – P. 41-46.
72. LeVeen, R.F. Laser hyperthermia and radiofrequency ablation of hepatic lesions/ R.F. LeVeen// *Sem Interven Radiol*. – 1997. – Vol. 14. – P. 313-324.
73. Lévi, F.A. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV/ F.A. Levi, V. Boige, M. Hebbar, D. Smith, C. Lepere, C. Focan, A. Karaboue, R. Guimbaud, C. Carvalho, S. Tumolo, P. Innominato, Y. Ajavon, S. Truant, D. Castaing, T. De Baere, F. Kunstlinger, M. Bouchahda, Afshar, P. Rougier, R. Adam, M. Ducreux, Association Internationale pour Recherche sur Temps Biologique et Chronothérapie (ARTBC International) // *Ann Oncol*. – 2016. – Vol. 27 (2). - P. 267-274.
74. Li, Z. Cryoablation in colorectal cancer patients with liver metastases / Z. Li, Y. Fu, Q. Li, F. Yan, J. Zhao, X. Dong, Y.Zhang// *Tumour Biol*. - 2015. - Vol. 35 (12). - P. 11844-11849.
75. Li, Z. Cryoablation plus chemotherapy in colorectal cancer patients with liver metastases / Z. Li, Y. Fu, Q. Li, F. Yan, J. Zhao, X. Dong, Y.Zhang// *Tumour Biol*. – 2014. – Vol. 35 (11). – P. 10841-10848.
76. Liang, P. Practice guidelines for ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic malignancy/ P. Liang, J. Yu, M.D. Lu, B.W. Dong// *World J Gastroenterol*. - 2013. – Vol. 19. – P. 5430- 5438.
77. Littrup, P.J. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series/ P.J. Littrup, H.D. Aoun, B. Adam, M. Krycia, M.S.A. Prus// *Abdom Radiol (NY)*. - 2016. – Vol. 41. – P. 767–780.
78. Liu, L.X. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer/ Liu L.X., Zhang WH, Jiang HC// *World J Gastroenterol*. - 2003. – Vol. 9 (2). – P. 193-200.
79. Loveman, E. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of ablative therapies in the management of liver metastases: systematic review and economic

evaluation/ E. Loveman, J. Jones, A.J. Clegg, J. Picot, J.L. Colquitt, D. Mendes, D.J. Breen, E. Moore, S. George, G. Poston, D. Cunningham, T. Ruers, J. Primrose// *Health Technol Assess.* – 2014. - Vol. 18 (7). – P. 270-283.

80. Machi, J. Longterm outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management/ J. Machi, A.J. Oishi, K. Sumida, K. Sakamoto, N.L. Furumoto, R.H. Oishi// *Cancer J.* – 2006. – Vol. 15. – P. 318-326.

81. Machlenkin, A. Combined dendritic cell cryotherapy of tumor induces systemic antimetastatic immunity/ A. Machlenkin, O. Goldberger, B. Tirosh, A. Paz, I. Volovitz, E. Bar-Haim, S.H. Lee, E. Vadai, E. Tzehoval, L. Eisenbach// *Clin Cancer Res.* - 2005. – Vol. 11, (13). – P. 4955-4961.

82. Mala, T. Cryoablation of colorectal liver metastases: minimally invasive tumour control/ T. Mala, B. Edwin, O. Mathisen, T. Tillung, E. Fosse, A. Bergan// *Scand J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 571-8.

83. Masuda, T. Combined hepatic resection and radio-frequency ablation for patients with colorectal cancer liver metastasis: a viable option for patients with a large number of tumors/ T. Masuda, G.A. Margonis, N. Andreatos, J. Wang, S. Warner, M.B. Mirza, A. Angelou, C. Damaskos, N. Garmpis, K. Sasaki, J. He, K. Imai, Y.I. Yamashita, C.L. Wolfgang, H. Baba, M.J. Weiss// *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 1 (11). – P. 6353-6360.

84. Mazur, P. Freezing of living cells: mechanisms and implications/ P. Mazur// *Am J Physiol.* - 1984. – Vol. 247. – P. 125–142.

85. Mazur, P. Kinetics of water loss and the likelihood of intracellular freezing in mouse ova. Influence of the method of calculating the temperature dependence of water permeability/ P. Mazur, W.F. Rall, S.P. Leibo// *Cell Biophys.* - 1984. – Vol. 6. – P. 197–213.

86. Misiakos, E.P. Current treatment for colorectal liver metastases/ E.P. Misiakos, N.P. Karidis, G. Kouraklis// *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 28 (36). – P. 4067-4075.

87. Miya, K. Immunological response of regional lymph nodes after cryosurgery in rats/ K. Miya, S. Saji., T. Morita // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* - 1986. - Vol. 87. - P. 273-277.
88. Mosoia, L.P. Cryosurgery for isolated liver tumors or associated with complex liver resection: a series of 38 patients/ L.P. Mosoia, T.H. Artenie, R. Petrescu, M. Bogdan, I. Câmpeanu // *Chirurgia (Bucur).* - 2013. - Vol. 108 (6). - P. 800-806.
89. Napoleone, M. Local tumor progression patterns after radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases/ M. Napoleone, A.Z. Kielar, R. Hibbert, S. Saif, B.Y. Kwan // *Diagn Interv Radiol.* 2016. - Vol. 22 (6). – P. 548-554.
90. Nassour, I. Minimally invasive liver surgery for hepatic colorectal metastases/ I. Nassour, P. M. Polanco// *Curr Colorectal Cancer Rep.* – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 103-112.
91. Niu, L. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer/ L. Niu, J. Chen, L. He, M. Liao, Y. Yuan, J. Zeng, J. Li, J. Zuo, K. Xu// *Pancreas.* – 2013. - Vol. 42 (7). – P. 1143-1149.
92. Niu, R. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma/ R. Niu, T.D. Yan, J.C. Zhu, D. Black, F. Chu, D.L. Morris// *Ann Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 2078-2087.
93. Ogata, Y. Intraoperative thermal ablation therapy for small colorectal metastases to the liver/ Y. Ogata, S. Uchida, T. Hisaka, H. Horiuchi, S. Mori, N. Ishibashi// *Hepatogastroenterology.* – 2008. – Vol. 55. – P. 550-556.
94. Oshowo, A. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases/ A. Oshowo, A. Gillams, E. Harrison, W.R. Lees, I. Taylor// *Br J Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1240-1243.
95. Otto, G. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery/ G. Otto, C. Düber, M. Hoppe-

- Lotichius, J. Konig, M. Heise, M.B. Pitton // *Ann Surg.* – 2010. – Vol. 251. – P. 796-803.
96. Paganini, A.M. Cryosurgical ablation of hepatic colorectal metastases/ A.M. Paganini, A. Rotundo, L. Barchetti, E. Lezoche// *Surg Oncol.* – 2007. – Vol. 1 (16). - P. 137-140.
97. Park, I. J. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery/ I. J. Park, H.C. Kim, C.S. Yu, P.N. Kim, H.J. Won, J.C.Kim// *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 227-232.
98. Patel, N. Imaging appearances at follow-up after image-guided solid-organ abdominal tumour ablation/ N. Patel, A.J. King, D.J. Breen// *Clin Radiol.* - 2017. – Vol. 72. – P. 680-690.
99. Pathak, S. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review/ S. Pathak, R. Jones, J.M. Tang, C. Parmar, S. Fenwick, H. Malik, G. Poston. // *Colorectal Dis.* - 2011. - Vol. 13 (9). - P. 252-265.
100. Pawlik, T.M. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients/ T.M. Pawlik, F. Izzo, D.S. Cohen, J.S. Morris, S.A. Curley// *Ann Surg Oncol.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1059-1069.
101. Poulou, L.S. Thermal ablation may improve outcomes in patients with colorectal liver metastasis: a case-control study/ L.S. Poulou, L. Thanos, P.D. Ziakas, E. Merikas, A. Achimastos, C. Gennatas, K.N. Syrigos // *J BUON.* - 2017. - Vol. 2 (3). - P. 673-678.
102. Privalov, P.L. Cold denaturation of proteins/ P.L. Privalov// *Crit Rev Biochem Mol Biol.* – 1990. – Vol. 25. – P. 281–305.
103. Puijk, R.S. Percutaneous liver tumour ablation: image guidance, endpoint assessment, and quality control / R.S. Puijk, A.H. Ruarus, H.J. Scheffer, L.P. Vroomen, A.J. van Tilborg, J.J. de Vries, F.H. Berger, P.P. van den Tol, M.R. Meijerink // *Can Assoc Radiol J.* – 2018. - Vol. 69 (1). - P. 51-62.
104. Rong, G. Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within milan criteria/ G. Rong, W. Bai, Z. Dong// *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (4). – P. 3012-3065.

105. Ross, W.B. Cryotherapy of liver tumours - a practical guide/ W.B. Ross, M. Horton, P. Bertolino// *HPB Surg.* - 1995. - Vol. 8. – P. 167-173.
106. Ruers, T. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial/ T. Ruers, F. Van Coevorden, C.J. Punt, J. E. Pierie, I. Borel-Rinkes, J.A. Ledermann, G. Poston, W. Bechstein, M.A. Lentz, M. Mauer, G. Folprecht, E. Van Cutsem, M. Ducreux, B. Nordlinger; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG)// *J Natl Cancer Inst.* - 2017. - Vol. 1 (109). – P. 1 - 9.
107. Ruers, T. J. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery/ T. J. Ruers, J. Joosten, G.J. Jager, T. Wobbes// *Br J Surg.* – 2001. – Vol. 88. – P. 844-849.
108. Sabel, M.S. Immunologic response to cryoablation of breast cancer / M.S. Sabel, M.A. Nehs, G. Su// *Breast Cancer Res Treat.* - 2005. - Vol. 90. – P. 97-104.
109. Sabel, M.S. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer/ M.S. Sabel, G. Su, K.A. Griffith, A.E. Chang// *Ann Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 17 (4). – P. 1187-1193.
110. Sameh, S. Systematic review of 12 years of thermal ablative therapies of non-resectable colorectal cancer liver metastases/ S. Sameh, A. Kielar, A. McInnes// *Gastrointestinal Intervention.* – 2016. – Vol. 5. – P. 27-39.
111. Schuld, J. The role of cryosurgery in the treatment of colorectal liver metastases: a matched-pair analysis of cryotherapy vs. liver resection/ J. Schuld, S. Richter, O. Kollmar// *Hepatogastroenterology.* – 2014. – Vol. 61 (129). – P. 192-196.
112. Seifert, J.K. Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, and review of literature/ J.K. Seifert, T. Junginger// *Technol Cancer Res Treat.* - 2004. – Vol. 3. – P. 151–163.

113. Seifert, J.K. Cryotherapy for liver tumors: current status, perspectives, clinical results, prospective case control study/ J.K. Seifert, P. Baier, T. Junginger// *Technol Cancer Res Trea.* - 2006. - Vol. 4 (3). – P. 112-126.
114. Seifert, J.K. Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study/ J.K. Seifert, A. Springer, P. Baier, T. Junginger// *Int J Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 20. – P. 507-520.
115. Seifert, J.K. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy/ J.K. Seifert, D.L. Morris// *World J Surg.* – 1999. – Vol. 23. – P. 109–113.
116. Shady, W. Kras mutation is a marker of worse oncologic outcomes after percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases / W. Shady, E.N. Petre, E. Vakiani, E. Ziv, M. Gonen, K.T. Brown, N.E. Kemeny, S.B. Solomon, D.B. Solit, C.T. Sofocleous // *Oncotarget.* - 2017. - Vol. 8 (39). - P. 66117-66127.
117. Shady, W. Percutaneous microwave versus radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: ablation with clear margins (A0) provides the best local tumor control/ W. Shady, E.N. Petre, K.G. Do, M. Gonen, H. Yarmohammadi, K.T. Brown, N.E. Kemeny, M. D'Angelica, P.T. Kingham, S.B. Solomon, C.T. Sofocleous// *J Vasc Interv Radiol.* - 2018. - Vol. 29 (2). – P. 268-275.
118. Shady, W. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center / W. Shady, E.N. Petre, M. Gonen, J.P. Erinjeri, K.T. Brown, A.M. Covey, W. Alago, J.C. Durack, M. Maybody, L.A. Brody, R.H. Siegelbaum, M.I. D'Angelica, W.R. Jarnagin, S.B. Solomon, N.E. Kemeny, C.T. Sofocleous // *Radiology.* - 2016. - Vol. 278 (2). – P. 601-611.
119. Shi, J. Analysis of circulating tumor cells in colorectal cancer liver metastasis patients before and after cryosurgery/ J. Shi, Y. Li, S. Liang, J. Zeng, G. Liu, F. Mu, H. Li, J. Chen, T. Liu, L. Niu// *Cancer Biol Ther.* – 2016. – Vol. 17 (9). – P. 935-942.

120. Simmonds, P. C. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group/ P.C. Simmonds// *BMJ*. - 2000.- Vol. 2 (321). – P. 531-535.
121. Siperstein, A.E. Survival after radio-frequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience/ A.E. Siperstein, E. Berber, N. Ballem, R.T. Parikh// *Ann Surg*. - 2007. – Vol. 246 (4). – P. 559–565.
122. Sofocleous, C.T. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy/ C.T. Sofocleous, E.N. Petre, M. Gonen, K.T. Brown, S.B. Solomon, A.M. Covey// *J Vasc Interv Radiol*. – 2011. – Vol. 22. – P. 755-761.
123. Sorensen, S.M. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival/ S.M. Sorensen, F.V. Mortensen, D. T.Nielsen// *Acta Radiol*. - 2007. – Vol. 48. – P. 253-258.
124. Tran, B. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer/ B. Tran, S. Kopetz, J. Tie// *Cancer*. - 2011. – Vol. 117. – P. 4623–4632.
125. Suppiah, A. Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of unresectable colorectal hepatic metastases: final outcomes/ A. Suppiah, T.J. White, S.H. Roy-Choudhury, D.J. Breen, J. Cast, A. Maraveyas// *Dig Surg*. – 2007. – Vol. 24. – P. 358-360.
126. Tanaka, S. Immunological aspects of cryosurgery in general surgery/ S. Tanaka// *Cryobiology*. - 1982. - Vol. 19 (3). – P. 247-262.
127. Tanis, E. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer / E. Tanis, B. Nordlinger, M. Mauer, H. Sorbye, F. van Coevorden, T. Gruenberger, P.M. Schlag, C.J. Punt, J. Ledermann, T.J. Ruers// *Eur J Cancer*. - 2014 - Vol. 50 (5). - P. 912-919.
128. Tatli, S. Radiofrequency ablation: technique and clinical applications / S. Tatli, U. Tapan, P.R. Morrison, S.G. Silverman // *Diagn Interv Radiol*. - 2012. - Vol. 18 (5). – P. 508-16.

129. Thsuchida, N. Nucleotide sequence of the oncogene encoding p21 transforming protein of Kirsten murine sarcoma virus/ N. Thsuchida, T. Ryder, E. Ohtsubo// *Science*. – 1982. – Vol. 217. – P. 937–939.
130. Todryk, S. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake/ S. Todryk, A.A. Melcher, N. Hardwick, E. Linardakis, A. Bateman, M.P. Colombo// *J Immunol*. - 1999. – Vol. 63. – P. 1398–1408.
131. Valderrama-Trevino, A.I. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer/ A.I. Valderrama-Trevino, B. Barrera-Mera, J.C. Ceballos-Villalva, E.E. Montalvo-Jave // *Euroasian J Hepatogastroenterol*. - 2017. - Vol. 7 (2). – P. 166-175.
132. Van Cutsem, E. ESMO guidelines working group advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment/ E. Van Cutsem, B. Nordlinger, A. Cervantes // *Ann Oncol*. – 2010. – Vol. 21 (5). – P. 93-97.
133. Van Duijnhoven, F.H. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases/ F.H. Van Duijnhoven, M.C. Jansen, J.M. Junggeburgt, R. van Hillegersberg, A.M. Rijken, F. van Coevorden// *Ann Surg Oncol*. – 2006 – Vol. 13. – P. 651-658.
134. Van Tilborg, A.A. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention/ A.A. Van Tilborg, M.R. Meijerink, C. Sietses, J.H. Van Waesberghe, M.O Mackintosh, S. Meijer// *Br J Radiol*. - 2011. – Vol. 84. – P. 556-565.
135. Veltri, A. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival/ A. Veltri, P. Sacchetto, I. Tosetti, E. Pagano, C. Fava, G. Gandini// *Cardiovasc Intervent Radiol*. - 2008. – Vol. 31. – P. 948-956.
136. Virdee, P.S. Protocol for Combined Analysis of FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global Randomized Phase III Trials of Chemotherapy +/- Selective Internal Radiation Therapy as First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer/ P.S. Virdee, J. Moschandreas, V. Gebiski, S.B. Love, E.A.

Francis, H.S. Wasan, G. van Hazel, P. Gibbs, R.A. Sharma// *JMIR Res Protoc.* – 2017. – Vol. 28 (6). – P. 44-46.

137. Wang, C. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma/ C. Wang, H. Wang, W. Yang, K. Hu, H. Xie, K.Q. Hu, W. Bai, Z. Dong, Y. Lu, Z. Zeng, M. Lou, H. Wang, X. Gao, X. Chang, L. An, J. Qu, J. Li, Y. Yang// *Hepatology.* - 2015. – Vol. 61 (5). – P. 1579–1590.

138. Wang, L.J. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis/ L.J. Wang, Z.Y. Zhang, X.L. Yan, W. Yang, K. Yan, B.C. Xing // *World J Surg Oncol.* – 2018. - Vol. 16 (1). – P. 201-207.

139. Weber, S.M. Perivascular and intralesional tissue necrosis after hepatic cryoablation: results in a porcine model/ S.M. Weber, F.T. Lee Jr, D.O. Chinn, T. Warner, S.G. Chosy, D.M. Mahvi// *Surgery.* – 1997. – Vol. 122. – P. 742–747.

140. Wong, J. Local ablation for solid tumor liver metastases: techniques and treatment efficacy/ J. Wong, A. Cooper// *Cancer Control.* – 2016. – Vol. 23 (1). – P. 30-35.

141. Woolley, M.L. Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation/ M.L. Woolley, D.A. Schulsinger, D.B. Durand, I.S. Zeltser, W. C.Waltzer// *J Endourol.* - 2002. - Vol. 16. – P. 519 – 522.

142. Xu, K.C. Percutaneous cryoablation in combination with ethanol injection for unresectable hepatocellular carcinoma/ K.C. Xu, L.Z. Niu, W.B. Guo, Z.Q. Hu, Y.Z. Zuo// *World Journal of Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2686-2689.

143. Xu, K.C. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases/ K.C. Xu, L.Z. Niu, W.B. He, Y.Z. Hu, J.S. Zuo// *World J Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 14. - P. 1430–1436.

144. Yoon, H.M. Percutaneous radiofrequency ablation using internally cooled wet electrodes for treatment of colorectal liver metastases/ H.M. Yoon, J.H. Kim, Y.M. Shin, H.J. Won, P.N. Kim// *Clin Radiol.* – 2012. – Vol. 67. – P. 122-127.

145. Yang, S. Optimal management of colorectal liver metastases in older patients: a decision analysis/ S. Yang, S.M. Alibhai, E.D. Kennedy, A. El-Sedfy, M. Dixon, N. Coburn, A. Kiss, C.H. Law// *HPB (Oxford)*. – 2014. – Vol. 16 (11). – P. 1031-1042.
146. Yan, T.D. Longterm results and prognostic indicators after cryotherapy and hepatic arterial chemotherapy with or without resection for colorectal liver metastases in 224 patients: longterm survival can be achieved in patients with multiple bilateral liver metastases/ T.D. Yan, R. Padang, D.L.Morris// *J Am Coll Surg*. - 2006. – Vol. 202. – P. 100-111.
147. Yang, W. L. Apoptosis induced by cryo-injury in human colorectal cancer cells is associated with mitochondrial dysfunction/ W. L.Yang, T. Addona, D.G. Nair, L. Qi, T.S. Ravikumar// *Int J Cancer*. – 2003. – Vol. 103. - P. 360–369.
148. Yang, Y. Outcomes of ultrasound-guided percutaneous argon-helium cryoablation of hepatocellular carcinoma/ Y. Yang, C. Wang, Y. Lu, W. Bai, L. An, J. Qu, X. Gao, Y. Chen, L. Zhou, Y. Wu// *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. - 2012. – Vol. 19. – P. 674–84.
149. Yoshino, T. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS/ T. Yoshino, D. Arnold, H. Taniguchi, G. Pentheroudakis, K. Yamazaki, R.H. Xu, T.W. Kim, Ismail F, I.B. Tan, K.H. Yeh, A. Grothey, S. Zhang, J.B. Ahn, M.Y. Mastura, D. Chong, L.T. Chen, S. Kopetz, T. Eguchi-Nakajima, H. Ebi, A. Ohtsu, A. Cervantes, K. Muro, J. Tabernero, H. Minami, F. Ciardiello, J.Y. Douillard// *Ann Oncol*. - 2018. - Vol. 29 (1). – P. 44-70.
150. Zemskov, V.M. Immune status of pancreatic cancer patients receiving cryosurgery/ V.M. Zemskov, K.N. Pronko, D.A. Ionkin, A.V. Chzhao, M.N. Kozlova, A.A. Barsukov, N.S. Shishkina, V.S. Demidova, A.M. Zemskov, A.S. Revishvili// *Med Sci (Basel)*. - 2019. – Vol. 7 (6). – P. 63-73.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EORTC QLM C30 - European Organization for Research and Treatment Cancer, опросник качества жизни при онкологической патологии

FOLFIRI - курс полихимиотерапии -фторурацил, иринотекан, лейковарин (фолинат кальция)

FOLFOX – курс полихимиотерапии - лейковарин(фолинат калия) фторурацил, оксаплатин

XELOX – курс полихимиотерапии – капецитабин, оксалиплатин

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ИМТ – индекс массы тела

КД – криодеструкция

КРР – колоректальный рак

КТ – компьютерная томография

МВА – микроволновая абляция

МКА – моноклональные антитела

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

ПХТ – полихимиотерапия

РЧА – радиочастотная абляция

РЭА – раковый эмбриональный антиген

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБУ – федеральное государственное бюджетное учреждение

ХТ – химиотерапия

ЧКД – чрескожная криодеструкция

чРЧА – чрескожная радиочастотная абляция

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Опросник EORTC-QLQ-C30.

	Не было	Слегка	Сущест венно	Очень сильно
1. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>большую</u> прогулку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая <u>небольшую</u> прогулку на улице?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>В течение последней недели:</u>				
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Была ли у Вас одышка?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Была ли у Вас боль?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Был ли у Вас нарушен сон?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Было ли у Вас чувство слабости?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Не было	Слегка	Сущест венно	Очень сильно
<u>В течение последней недели:</u>				
14. Чувствовали ли Вы тошноту?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Была ли у Вас рвота?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Был ли у Вас запор?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Был ли у Вас понос?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Чувствовали ли Вы усталость?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Мешало ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться, например, читать газету или смотреть телевизор?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Испытывали ли Вы чувство напряженности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Испытывали ли Вы чувство раздражения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Испытывали ли Вы чувство подавленности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей <u>семейной</u> жизни?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение <u>появляться на людях</u> (ходить в гости, в кино и т.д.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

При ответе на последующие вопросы, пожалуйста, поставьте крестик в квадратике, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию.

29. Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?
- | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| очень плохое | | | | | | отличное |

ПРИЛОЖЕНИЕ 2 Шкала Карновского

ШКАЛА КАРНОВСКОГО		
Врачебная оценка общего статуса больного (заполняется лечащим врачом 1 раз в 2 недели)		
Сохранена нормальная ежедневная активность; медицинская помощь не требуется	Практически здоров: жалоб нет; признаков заболевания нет	100
	Сохранена нормальная ежедневная активность; незначительная степень выраженности проявлений заболевания	90
	Нормальная ежедневная активность поддерживается с усилием; умеренная степень выраженности проявлений заболевания	80
Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70
	Большей частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60
	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50
Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40
	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30
	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия	20
	Терминальный период : быстро прогрессирующий фатальный процесс	10
	Смерть	0

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Шкала ECOG

Баллы	Физические возможности пациента
0	Пациент способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений
1	Ограничение на энергичную физическую деятельность, амбулаторное лечение, пациент способен к несложной или малоподвижной деятельности (например, нетяжелая работа на дому, офисная деятельность)
2	Амбулаторное лечение, пациент способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности, проводит более 50 % времени вне постели
3	Пациент ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50 % времени
4	Полная недееспособность, пациент полностью не способен заботиться о себе, прикован к постели или стулу
5	Смерть

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Прогнозирование отдаленной выживаемости у пациентов с метастазами КРР [9].

Новый пациент	вспомните, что любая команда выполняется путем выбора команды и нажатия клавиш.		
Фамилия, Имя и Отчество пациента:	Генинг Валентина Михайловна	Дата рождения:	02.09.1952
Диагноз:			
Врач:			

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР

Очистить КФ	Инструкция			
Максимальный размер метастаза в см (d)	$d \leq 5$	$d > 5$	$d \leq 5$	$d > 5$
Количество метастазов (n)	$n \leq 4$	$n \leq 4$	$n > 4$	$n > 4$
Билобарное поражение	да	--	<div style="border: 2px solid #00FFFF; padding: 10px; display: inline-block;"> <p style="color: red; margin: 0;">ВЫПОЛНИТЬ (Ctrl + ф)</p> </div>	
	нет	--		
Синхронность метастазов с первичной опухолью (выявление метастазов одновременно с первичной опухолью или в течение 3 мес. после нее)	да	--		
	нет	--		
Поражение лимфоузлов гепатодуоденальной связки	да	--		
	нет	--		
Край резекции	«+»	--		
	«-»	--		
Степень дифференцировки метастаза	высокая	--		
	умеренновысокая	--		
	умеренная	--		
	умереннонизкая	--		
	низкая	--		
Вычислить КФ				
Прогноз рецидива:				
Подготовить к печати КФ				