https://doi.org/10.25512/DIR.2022.16.1.04

ШКАЛА ПРОГНОЗА ПОЛНОГО ОПУХОЛЕВОГО НЕКРОЗА ВТОРИЧНЫХ ОЧАГОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

***К.Л. Мурашко** – [**ORCID**: 0000-0003-3997-7612]
врач-ультразвуковой диагностики[1]
Д.Г. Громов – [**ORCID**: 0000-0001-7500-4987]
д.м.н., заведующий кафедрой[2], заведующий отделением по рентгенэндоваскулярным диагности ке и лечению регионального сосудистого центра[3]
В.Г. Сорокин – [**ORCID**: 0000-0002-1677-8218]
ассистент кафедры[2], врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению регионального сосудистого центра[3]
Е.В. Тавлуева – [**ORCID**: 0000-0002-6796-212X]
д.м.н., заведующая региональным сосудистым центром[3]

[1]Гомельский областной клинический онкологический диспансер
240047 Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Медицинская, 2
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
Кафедра рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения
117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, 1
[3]ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ»
105187 Российская Федерация, г. Москва, ул. Фортунатовская, 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- радиочастотная аблация
- колоректальный рак
- опухоли печени
- ROC-анализ
- прогностическая модель

АННОТАЦИЯ:

Цель: на основе результатов применения лучевых методов диагностики разработать балльную шкалу прогноза полного опухолевого некроза для оценки потенциальной эффективности радиочастотной аблации (РЧА) очагов колоректального рака в печени.

Материалы и методы: проведён сравнительный анализ результатов лучевой диагностики солитарных метастазов колоректального рака в печени в зависимости от ряда их характеристик до и в разные сроки после радиочастотной аблации у 51 пациента.

Обследование и вмешательства проводились в период с 2014 по 2020 гг. включительно в соответствии с принятыми в Белоруссии стандартами лечения основного заболевания. Из лучевых методов диагностики применялись УЗИ и КТ с болюсным контрастным усилением.

Исходные морфологические параметры опухолевых очагов, оценивались по результатам ультразвукового исследования. КТ с болюсным контрастированием применялась в целях контроля эффективности РЧА (определения частоты полного опухолевого некроза): в день выписки пациентов из стационара, спустя 1 месяц и далее – 1 раз в 3 месяца (ежеквартально) в течение года.

Результаты: выявлена и подтверждена результатами сравнительного статистического анализа зависимость эффективности РЧА (частоты полного опухолевого некроза) от исходных характеристик солитарных очагов колоректального рака в печени. На основе полученных данных разработана и валидизирована балльная шкала прогноза эффективности РЧА. Чувствительность новой методики составила 80,0%; специфичность - 82,9%.

Заключение: впервые была разработана шкала прогноза полного опухолевого некроза для оценки потенциальной эффективности радиочастотной аблации солитарных очагов колоректального рака в печени.

ROC-анализ результатов валидизации шкалы показал, что чувствительность и специфичность модели достаточны для её применения на практике и составляют: 80,0% и 82,93%, соответственно.

Для цитирования. *Мурашко К.Л., Громов Д.Г., Сорокин В.Г., Тавлуева Е.В. «ШКАЛА ПРОГНОЗА ПОЛНОГО ОПУХОЛЕВОГО НЕКРОЗА ВТОРИЧНЫХ ОЧАГОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ» Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2022; 16(1): 42–51.*

Адрес для корреспонденции (Correspondence to): *Мурашко Константин Леонидович (Murashko Konstantin L.), e-mail: kostya199172@gmail.com*

PREDICTION SCALE FOR COMPLETE TUMOR NECROSIS OF SECONDARY FOCALS OF COLORECTAL CANCER IN LIVER AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION

*Murashko K.L. – [ORCID: 0000-0003-3997-7612]
MD[1]
Gromov D.G. – [ORCID: 0000-0001-7500-4987]
MD, PhD, professor[2,3]
Sorokin V.G. – [ORCID: 0000-0002-1677-8218]
MD[2,3]
Tavlueva E.V. – [ORCID: 0000-0002-6796-212X]
MD, PhD, professor[3]

[1]*Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary*
2, Medicinskaya str., Gomel, Belarus, 240047
[2]*Pirogov Russian National Research Medical University*
Chair of endovascular diagnostics and treatment
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997
[3] *City Hospital named after F.I.Inozemtsev*
1, Fortunatovskaya str., Moscow, Russian Federation, 105187

KEY-WORDS:

- radiofrequency ablation
- colorectal cancer
- liver tumors
- ROC-analysis
- predictive model

ABSTRACT:
Aim: was to develop a score scale for the prediction of complete tumor necrosis to assess the potential effectiveness of radiofrequency ablation of colorectal cancer focals in liver, on the base of results of the use of radiological diagnostic methods.
Materials and methods: a comparative analysis of results of radiological diagnosis of solitary colorectal cancer metastases in liver was carried out in 51 patients, depending on their characteristics before and at different times after radiofrequency ablation (RFA).
The survey and interventions were carried out between 2014 and 2020 in accordance with standards of treatment approved in Belarus. Ultrasound and CT with bolus contrast enhancement were used as radiation diagnostic methods.
The initial morphological parameters of tumor focals were evaluated according to results of ultrasound examination. CT with bolus contrast was used to control the effectiveness of RFA (determining the frequency of complete tumor necrosis): on the day of discharge of patients from the hospital, after 1 month, and then - once every 3 months (quarterly) during the year.
Results: the dependence of the effectiveness of RFA (frequency of complete tumor necrosis) on initial characteristics of solitary focals of colorectal cancer in liver was revealed and confirmed by results of a comparative statistical analysis. On the basis of obtained data, a score scale for predicting the effectiveness of RFA was developed and validated. The sensitivity of the new technique was 80,0%; specificity - 82,9%.
Conclusion: for the first time, a scale for the prediction of complete tumor necrosis was developed to assess the potential effectiveness of radiofrequency ablation of solitary colorectal cancer focals in liver.
ROC-analysis of the scale validation results showed that the sensitivity and specificity of the model are sufficient for its application in practice: 80,0% and 82,93%, respectively.

Введение

В настоящее время с целью лечения метастатического поражения печени активно применяются малоинвазивные технологии, в том числе радиочастотная абляция (РЧА) [1]. Вначале, РЧА позиционировалась, как циторедуктивное вмешательство исключительно у неоперабельных пациентов, однако с накоплением опыта и обобщением результатов, данная методика стала активно применяться в качестве самостоятельной альтернативы хирургическому лечению, в частности, у больных с высокой степенью операционного риска. Обнадеживающие результаты продемонстрировали британские хирурги под руководством Oishi A.J.

В группе из 25 пациентов с солитарными метастазами колоректального рака в печени трёхлетняя выживаемость после РЧА существенно не отличалась от таковой в группе из 20 человек после хирургической резекции, составив 52,6% и 55,4%, соответственно [2]. Несколько ниже трёхлетняя выживаемость после РЧА была в исследовании европейских хирургов Gillams A.R. и Lees W.R.: в группе из 167 пациентов с вторичными очагами колоректального рака в печени она составила 40% [2,3]. Аналогичный показатель трёхлетней выживаемости после РЧА в группе из 100 больных с тем же диагнозом был получен Machi J. с соавт. [2].

К основным преимуществам радиочастотной абляции перед остальными малоинвазивными вмешательствами в онкорадиологии относятся: относительно

низкая себестоимость (стоимость оборудования и расходных материалов), простота генерации и транспортировки энергии, небольшой диаметр аппликаторов (18-21G или 1,25–0,8 мм) [4-5]. Кроме того, отмечен уникальный побочный эффект воздействия радиочастотной абляции на ткани, заключающийся в стимуляции системного противоопухолевого иммунитета. Так, после РЧА в опухолевой ткани (преимущественно в пределах демаркационной зоны) возникает воспалительная реакция с инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами, дендритными клетками, натуральными киллерами и лимфоцитами (В- и Т) [20]. Такая же инфильтрация наблюдается и в метастазах, не подвергшихся радиочастотному воздействию, что и свидетельствует в пользу формирования общего иммунного ответа на опухолевую ткань [5].

Следует указать и на важные недостатки радиочастотной абляции, к ключевым из которых относят эффект парообразования с высушиванием ткани и разрывом электрической цепи в зоне вмешательства при нагреве её свыше 100°С. Именно по этой причине рабочий диапазон температур при абляции не превышает этой отметки и составляет 60-100°С. Отсюда вытекают следующие проблемы: не высокая рабочая температура ограничивает зону РЧА и делает ее крайне чувствительной к эффекту теплоотведения, что, в свою очередь, существенно снижает вероятность полного некроза опухолевой ткани [3].

Предложены разные способы, позволяющие нивелировать влияние вышеуказанных факторов на результат РЧА: применение пульсирующей входящей энергии, параллельная установка нескольких электродов, увеличение поверхности контакта с опухолью путем раскрытия электрода в виде зонтика или звезды, использование водяного охлаждения с электронным контролем температуры в зоне абляции [4-7]. Эффект теплоотведения существенно возрастает, когда узел опухолевой ткани в печени примыкает к сосуду или окружает его. Большое значение при этом имеют вены диаметром >3 миллиметров, поэтому в таких случаях с целью минимизации этого эффекта (эффекта радиатора) некоторые исследователи предлагают выполнять перед РЧА окклюзию этих сосудов [8]. В пользу безопасности такого подхода свидетельствуют результаты другого исследования, согласно которым серьёзные осложнения в исходе подобных вмешательств (в том числе ишемические, системная воспалительная реакция, печеночная недостаточность) не возникают или крайне редки [9].

Частота полного опухолевого некроза - основной показатель эффективности радиочастотной абляции очагов колоректального рака в печени. Имеется ряд факторов, от которых может зависеть данный показатель: степень васкуляризации метастаза, его размер и локализация, положение и величина рабочей зоны электрода. К сожалению, до сих пор нет инструмента (например, прогностической шкалы), позволяющего с высокой точностью оценить вероятность полного опухолевого некроза в зависимости от вариантов сочетания этих факторов. Появление такого инструмента позволило бы в каждом конкретном случае не только оценить эффективность РЧА, но и на основании этого предложить оптимальную стратегию лечения заболевания, обосновать применение одного из вышеуказанных способов оптимизации результатов абляции и, что не менее важно, выбрать оптимальные сроки контрольного обследования пациентов. Разработке именно такой шкалы на основе сравнительного анализа лучевой картины разных вариантов метастатического поражения печени до и после РЧА посвящена настоящая работа.

Цель исследования разработать балльную шкалу прогноза полного опухолевого некроза для оценки потенциальной эффективности радиочастотной абляции очагов колоректального рака в печени на основе результатов применения лучевых методов диагностики.

Материал и методы

Проведён сравнительный анализ результатов лучевой диагностики солитарных метастазов колоректального рака в печени в зависимости от ряда их характеристик до и в разные сроки после радиочастотной абляции у 51 пациента. Исходная характеристика исследуемой группы представлена в **таблицах 1 и 2**.

Обследование, диагностические и лечебные вмешательства проводили в период 2014-2020 гг. включительно в соответствии с принятыми в Белоруссии стандартами лечения основного заболевания.

Из лучевых методов диагностики применяли УЗИ и КТ с болюсным контрастным усилением. По результатам УЗИ оценивали исходные морфологические параметры опухолевых очагов. КТ с болюсным контрастированием применяли в разные сроки после РЧА в целях контроля результатов вмешательства.

УЗИ печени выполняли с помощью ультразвуковых аппаратов AlokaProsoundAlpha 6, ToshibaAplio XG, SamsungMedison RS80, Hitachi ARIETTA V70, оснащенных конвексными электронными датчиками для исследования органов брюшной полости с рабочей частотой 3,5 МГц.

Исследование проводили натощак либо после 8-часового голодания. В течение 2-3-х дней перед исследованием пациенту необходимо было придерживаться диеты, не содержащей пищу, вызывающую повышенное газообразование в кишечнике. В случае повышенного газообразования в кишечнике больным назначали приём пеногасителей (цеолат, диметикон, симетикон, дисфлатил и др.) **(рис. 1)**.

КТ-контроль с болюсным контрастированием производился на 16-спиральном томографе Aquilion LB (Toshiba) при помощи автоматизированного инжектора. Исследование повторялось спустя

Таблица 1. **Описательные статистики качественных показателей исследуемой группы пациентов**

	Число наблюдений	Частота	Всего наблюдений
		Пол	
ж	27	52,9%	51
м	24	47,1%	
		TNM (T) стадия	
2	8	15,7%	51
3	11	21,6%	
4	32	62,7%	
		Синхронные (0) Метахронные (1) mts	
0	41	80,4%	51
1	10	19,6%	
		Гистология, степень дифференцировки (G)	
2	36	70,6%	51
3	15	29,4%	

Таблица 2. **Описательные статистики количественных показателей**

Показатель	Среднее значение ± СКО	Медиана	Квартили	Мин. значение	Макс. значение	p (тест Шапиро-Уилка)
Возраст	63,6 ± 10,6	62	[58; 70]	42	84	0,07
Размер I mts, мм	27,7 ± 9,73	26	[22; 33]	9	52	0,15
Локализация mts (S - сегмент печени)	6,33 ± 7,31	6	[4; 7]			

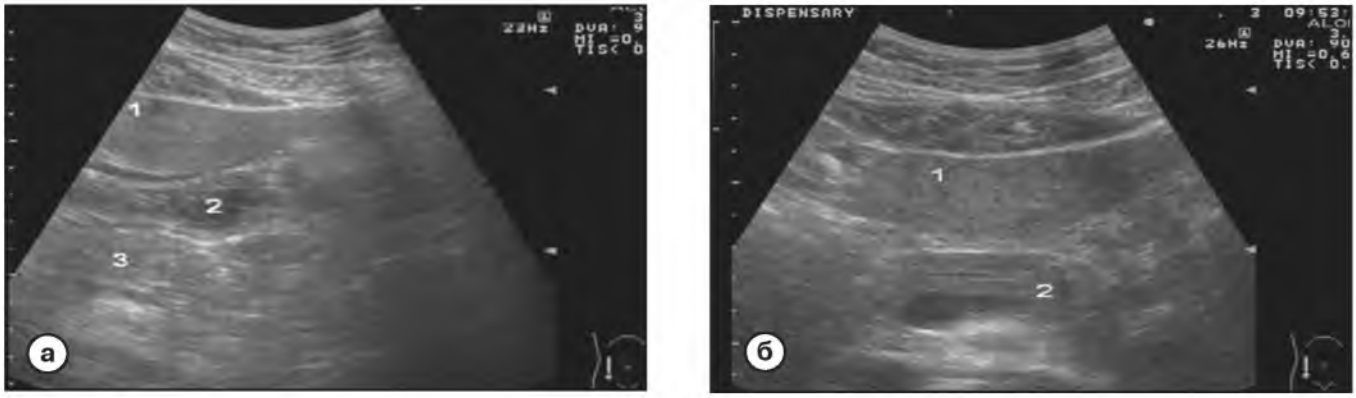

Рис. 1. УЗИ печени перед РЧА до и после приёма пеногасителей. а – до приема пеногасителей: 1 – печень, 2 – желудок, 3 – ПЖ; б – после приема пеногасителей: 1 – печень, 2 – ПЖ.

1 месяц после РЧА, далее - 1 раз в 3 месяца в течение года (согласно методическим руководствам NCCN Clinical Practice Guidelinesin Oncology (NCCN Guidelines®)).

С учётом цели исследования большое внимание уделялось статистическому анализу полученных данных, который проводился с использованием компьютерных программ: версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria и MedCalc 15.6.1 (trialversion). Для оценки нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро-Уилка. Результаты были представлены медианой (Me), 25- и 75-й перцентилями: Me (25-75%). За уровень статистической значимости принимался p <0,05. Сравнительная характеристика признаков была проведена с использованием непараметрических методов исследования: сравнение двух независимых выборок - U-критерий Манна-Уитни и двухстороннего критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимался p <0,05. Взаимосвязь между показателями выявляли методом непараметрического корреляционного анализа Спирмана (r) [10]. Для анализа влияния основных прогностических показателей на выживаемость пациентов был применен

многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса [11]. С помощью модели ROC-анализа оценивался характер изменения показателя при изменении действующих факторов; оценка степени влияния факторов на величину показателя-отклика; прогнозирование показателя-отклика для заданных уровней факторов; определение оптимальных уровней факторов для получения требуемых или желаемых значений показателей состояния предлагаемой шкалы. Строилась ROC-кривая - график, позволяющий дать оценку качеству модели [12-14].

Результаты и обсуждение

С целью определения вероятности полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени (т.е. эффективности РЧА) в общей группе (51 пациент) мы провели анализ данных лучевых методов исследования (УЗИ и КТА) целевой области до и в разные сроки после вмешательства. Через год после РЧА общая выживаемость в исследуемой группе составила 90,2% (46 человек). С подтверждённым рецидивом опухоли скончались 5 (9,8%) человек от прогрессирования полиорганной недостаточности в разные сроки после РЧА. Признаки локального прогресса по данным лучевых методов диагностики отсутствовали у 41 (80,4%) пациента. Соответственно, в остальных 10 (19,6%) случаях при контрольном КТ исследовании наблюдался рецидив опухолевой ткани.

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

Размеру опухоли уделяется первостепенное значение при планировании абляции. В нашем исследовании РЧА выполняли с системой охлаждаемого электрода (cool-tip), в котором реализован принцип предотвращения карбонизации прилегающих тканей за счет циркуляции охлаждающей жидкости в его полостях. При помощи одного такого электрода можно создать рабочую зону до 5 см в диаметре [15-16]. Нами были изучены годовые результаты РЧА отдельно в группах больных с размерами опухоли: <3 см, 3-5 см и >5 см. Через год частота полного опухолевого некроза в этих группах составила, соответственно: 91%,75% и 0% **(табл. 3)**.

В зависимости от типа кровоснабжения метастазы печени подразделяются на неваскулярные и периваскулярные с питающим и/или прилегающим к опухоли сосудом. Наличие таких сосудов размером от 3,0 до 5,0 мм. из-за выраженного эффекта теплоотведения (эффекта радиатора) является сильным независимым предиктором неполной деструкции опухолевых клеток во время РЧА и поэтому сильно ограничивает её возможности, а наличие сосудов диаметром более 5,0 мм является относительным противопоказанием к абляции в виду заранее прогнозируемого остаточного компонента опухоли [2,9].

Учитывая вышеизложенное, нами был проведён сравнительный анализ годовых результатов РЧА в зависимости от разных вариантов кровоснабжения метастаза. В результате, максимальная частота (89,3%) полного опухолевого некроза наблюдалась в группе больных с неваскулярными метастазами, а минимальная (70%) - в группе с периваскулярными метастазами и диаметром питающего или прилегающего сосуда от 3 до 5 мм **(табл. 4)**.

Принцип перекрытия электродом опухоли также

Таблица 3. **Годовая локальная безрецидивная эффективность РЧА в зависимости от исходного размера метастатического очага**

Размер очага	Число наблюдений, n = 51	Частота полного опухолевого некроза, % (чел.)
< 3 см	33	91% (30)
3-5 см	16	75,0% (12)
> 5 см	2	0% (0)

Таблица 4. **Годовая локальная безрецидивная эффективность РЧА в зависимости от варианта кровоснабжения метастического очага и диаметра прилежащего к нему сосуда**

Вариант кровоснабжения очага	Число наблюдений n = 51	Частота полного опухолевого некроза, % (чел)
неваскулярный очаг	28	89,3% (25)
периваскулярный очаг с диаметром сосуда < 3 мм	13	84,6% (11)
периваскулярный очаг с диаметром сосуда 3-5 мм	10	70% (7)

крайне важен в отношении результатов РЧА, а необходимость его реализации напрямую зависит от размеров самого очага. Так, при диаметре метастаза 4-5 см, ввиду неполного охвата его электродом, уже имеется высокий риск остаточного компонента опухоли [17]. С целью устранения данного недостатка некоторыми из специалистов (в том числе авторами данной статьи) был предложен и апробирован с обнадёживающими результатами способ аппликации большого опухолевого очага из нескольких контралатеральных доступов (удостоверение на рационализаторское предложение №1298 от 25.03.2020 «Способ повышения радикализма при радиочастотной абляции очагов большого диаметра»).

Локализация метастаза в печени может сильно влиять на результаты РЧА. В случае его подкапсульного расположения или прилегания к полым органам (таким, как кишечник и желчный пузырь) в момент воздействия РЧА образуется, так называемая, буферная зона (диаметром до 4 мм), в пределах которой может наблюдаться эффект неполного некроза опухолевой ткани. Здесь же имеется риск перфорации указанных органов [18]. Нами были изучены данные контрольной КТ с болюсным контрастированием через 12 месяцев после РЧА в группах больных с разными вариантами расположения опухоли. В итоге, чем дальше от полого органа находился очаг, тем выше была частота полного опухолевого некроза **(табл. 5)**.

С учётом вышеизложенного и в целях разработки шкалы прогноза полного опухолевого некроза каждому из выбранных факторов было присвоено от 0 до 3 баллов. Максимальную балльную оценку получили самые благоприятные в отношении результата РЧА характеристики, а минимальную - самые негативные из них. Распределение баллов между всеми факторами было оформлено в соответствующую шкалу прогноза полного опухолевого некроза (ШППОН) очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции **(табл. 6)**.

Таблица 5. **Годовая локальная безрецидивная эффективность РЧА в зависимости от варианта расположения метастатического очага относительно полого органа**

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

Таблица 6. **Шкала прогноза полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени после радиочастотной абляции**

	Факторы	Баллы
Размер очага	< 3 см	3
	от 3 до 4 см	2
	от 4 до 5 см	1
	> 5 см	0
Тип кровоснабжения метастаза	неваскулярный размером < 3 см	3
	неваскулярный размером ≥ 3 см	2
	периваскулярный < 3 см с диаметром прилежащего сосуда до 3 мм	1
	периваскулярный < 3 см с диаметром прилежащего сосуда от 3 до 5 мм	2
	периваскулярный размером от 3 до 4 см	1
	периваскулярный размером от 4 до 5 см	0
Возможность перекрытия электродом	достаточно 1 аппликации	3
	требуется 2 аппликации	2
	требуется 3 аппликации	1
	требуется более 3 аппликаций, либо нельзя реализовать принцип перекрытия	0
Расстояние от очага до полого органа	> 4 мм	3
	от 3 до 4 мм	2
	от 2 до 3 мм	1
	< 2 мм (интимное прилежание)	0

Таблица 7. **Описательные статистики количественных показателей ШППОН**

Показатель	Среднее значение ± СКО	Медиана	Квартили	Мин. значение	Макс. значение	p
ШППОН	8,88 ± 2,07	9	[7; 10]	4	12	0,02

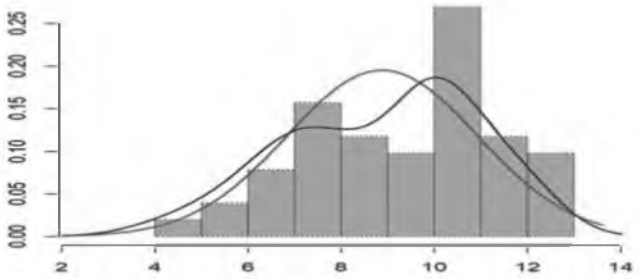

Рис. 2. Гистограмма распределения статистики количественных показателей ШППОН.

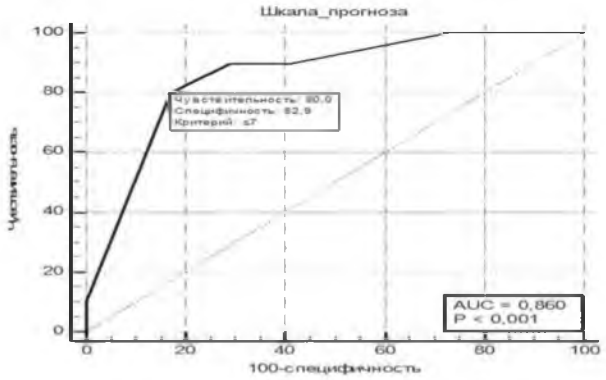

Рис. 3. График специфичности и чувствительности прогностической модели (ШППОН) по результатам ROC-анализа.

В **таблице 7** представлены общие описательные статистики данной шкалы.

Распределение статистики количественных показателей ШППОН показано на **рисунке 2**.

Графические данные гистограммы на **рисунке 2** представляют собой результаты комплексной оценки метастазов печени, подвергшихся РЧА в исследуемой группе, по ШППОН. Очевидно, что среднее значение по ШППОН очагов с неполным некрозом составило 8,9 балла (красная линия проекции диаграммы), а очагов с полным некрозом - 10,9 (синяя линия проекции диаграммы). Для этих показателей зафиксировано статистически значимое отличие от нормального закона распределения (тест Шапиро-Уилка).

Завершающим этапом разработки любой прогностической модели, оценивающим ее качество, является тесно связанный с логистической регрессией ROC-анализ. Он позволяет проанализировать чувствительность и специфичность модели, подобрать порог отсечения и выбрать модель с наилучшей прогностической силой [12-14]. С помощью ROC-анализа проводятся: оценка характера изменения показателя при изменении действующих факторов; оценка степени влияния факторов на величину показателя-отклика; прогнозирование показателя-отклика для заданных уровней факторов; определение оптимальных уровней факторов для получения требуемых или желаемых значений показателей состояния разрабатываемой шкалы [12-14].

Эффективность разработанной нами прогностической модели была подтверждена результатами валидизации ШППОН (в ходе наблюдения за уже известной группой из 51 пациента в течение года после РЧА). В данном случае прогнозируемым откликом являлась вероятность наступления полного некроза метастаза колоректального рака в печени после воздействия РЧА для конкретного пациента (суммация баллов напротив каждого фактора из **таблицы 6**). Возможный вариант решения представлял собой непрерывную величину, значение которой находилось в интервале от 0 до 12. Значение цифрового показателя от 0 до 7 баллов свидетельствовало о малой вероятности полного некроза опухоли, а значение от 7 до 12 баллов, соответственно, о высокой вероятности такого исхода [19].

По результатам любого ROC-анализа составляется график, позволяющий дать оценку качеству прогностической модели по разделению двух классов. По оси ординат обозначается частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс - частота ложноположительных результатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). В результате вырисовывается некоторая кривая. Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели. График, полученный в результате ROC-анализа нашей прогностической модели, представлен на **рисунке 3**.

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

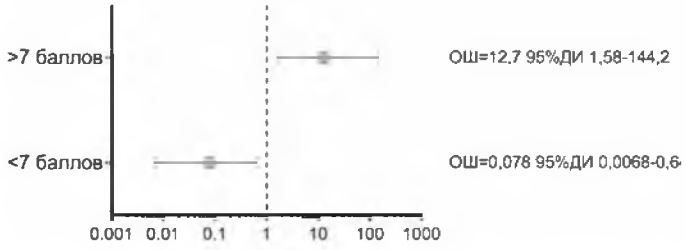

Рис. 4. Отношение шансов полного некроза в зависимости от суммы баллов по ШППОН.

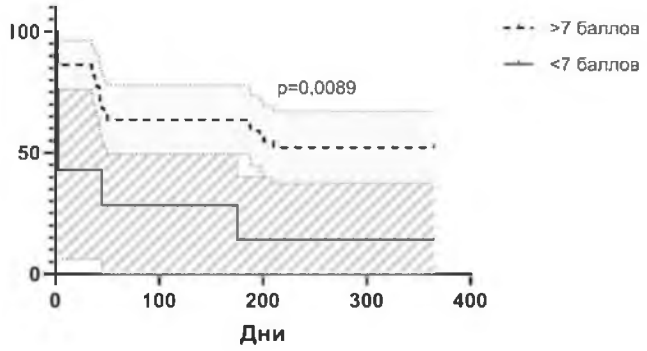

Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов в течение года после РЧА в зависимости от суммы баллов по ШППОН.

Таблица 8. **Степени вероятности полного опухолевого некроза очагов колоректального рака в печени через год после РЧА**

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

(точность модели) составила 80,39%, прогностичность отрицательного - 19,61%.

После подтверждения качества модели был произведен расчет отношения шансов полного опухолевого некроза в двух подгруппах исследуемой выборки с разной суммой баллов по ШППОН, при этом за пороговое значение мы приняли 7 баллов **(рис. 4)**.

При сумме баллов более 7 отношение шансов (ОШ) равнялось 12,7, что указывало на то, что вероятность полного некроза в этой подгруппе выборки возрастала в 12,7 раз по сравнению с подгруппой, где сумма баллов составляла менее 7. При сумме баллов менее 7 отношение шансов равнялось 0,078, что, соответственно, снижало вероятность полного некроза опухоли в 12,8 раз по сравнению с противоположной подгруппой (так как 1/0,078=12,8)

Статистически значимые различия между подгруппами выборки со значениями ШППОН более и менее 7 баллов были получены и в отношении безрецидивной выживаемости пациентов **(рис. 5)**.

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

Взяв за основу приведённые выше результаты, мы постарались выделить степени вероятности полного некроза очагов колоректального рака в печени после РЧА. При этом пограничная (умеренная) степень, на наш взгляд, должна была соответствовать пороговому значению ШППОН. Результаты соответствующих расчетов представлены в **таблице 8**.

Таким образом, были получены пять степеней вероятности сохранения оптимального результата РЧА очагов колоректального рака в печени в течение года. При максимальной и высокой вероятности (от 8 до 12 баллов по ШППОН) признаки опухоли через год после РЧА отсутствовали в 90% и 95,8% случаев, соответственно; при низкой вероятности (от 3 до 5 баллов по ШППОН) - в 33,4%. При сумме менее 3 баллов локальный прогресс наступал в 100% случаев.

Разделение вероятности достижения оптимального результата РЧА по степеням в зависимости от количества баллов по ШППОН позволит в каждом конкретном случае, зная результаты лучевых методов диагностики метастатического поражения, оценить потенциальную пользу абляции, выбрать оптимальную стратегию лечения и сроки контрольного обследования пациентов.

Некоторые затруднения с применением шкалы могут возникнуть при тотальном и множественном метастатическом поражении. Частота встречаемости подобных случаев среди больных раком печени составляет 75% и 16%, соответственно (солитарных метастазов - 9%) [2].

При тотальном поражении печени следует учитывать, что прогноз любого вмешательства изначально

неблагоприятный, и применение РЧА у таких пациентов почти всегда носит паллиативный характер. При наличии нескольких вторичных очагов прогноз эффективности РЧА можно рассчитать в отношении каждого из них, определив тем самым наименее перспективный сценарий в отношении отдалённого результата вмешательства.

Заключение

В ходе работы впервые была разработана шкала прогноза полного опухолевого некроза для оценки потенциальной эффективности радиочастотной аблации солитарных очагов колоректального рака в печени.

ROC-анализ результатов валидизации шкалы показал, что чувствительность и специфичность модели достаточны для её применения на практике и составляют 80,0% и 82,93%, соответственно. При сумме баллов более 7-и по шкале вероятность полного некроза метастатического очага в печени после радиочастотной аблации возрастала в 12,7 раза по сравнению с ситуацией, когда аналогичное значение было меньше 7-и баллов.

В течение всего периода наблюдения показатель безрецидивной выживаемости больных после радиочастотной аблации был достоверно выше в подгруппе с суммой баллов более 7 по шкале, чем в подгруппе с меньшей суммой баллов и к концу года составил: 53% и 20%, соответственно (p = 0,0089).

Максимальная вероятность безрецидивной выживаемости пациентов в течение года после радиочастотной аблации соответствовала 10-12 баллам по шкале и ассоциировалась с полным некрозом опухоли в 95,8% случаев. При сумме менее 3 баллов локальный прогресс наступал в 100% случаев. ■

Список литературы/References

1. Hideo T, Eren B. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2020; 9(1): 49-58. https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.06.08

2. Machi J, Oishi AJ, Nancy LF, Robert HO. Sonographically guided radio frequency thermal ablation for unresectable recurrent tumors in the retroperitoneum and the pelvis. *J. Ultrasound. Med.* 2003; 22(5): 507-13. https://doi.org/10.7863/jum.2003.22.5.507

3. Furrukh J, Cameron S, Iswanto S. The use of thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastasis-proper selection and application of technology. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2021; 10(2): 279-280. https://doi.org/10.21037/hbsn-21-54

4. Vasiniotis KN, Kaye EA, Sofocleous CT. Image-Guided Thermal Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2020; 23(2): 100672. https://doi.org/10.1016/j.tvir.2020.100672

5. Rafael D-N, Stephen F, Hassan M, Graeme P. Defining the Optimal Use of Ablation for Metastatic Colorectal Cancer to the Liver Without High-Level Evidence. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2017; 18(2): 8. https://doi.org/10.1007/s11864-017-0452-6

6. Мурашко К.Л., Сорокин В.Г., Громов Д.Г. Методы локального воздействия на очаговые образования печени, применяемые в онкорадиологии. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2020;14: 60-66.

Murashko KL, Sorokin VG, Gromov DG. Metody lokal'nogo vozdejstviya na ochagovye obrazovaniya pecheni, primenyaemye v onkoradiologii. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya.* 2020; 14: 60-66 [In Russ]. https://doi.org/10.25512/DIR.2020.14.2.07

7. Binbin J, Hongjie L, Kun Y, Zhongyi Z. Ten-Year Outcomes of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Liver Metastases in Perivascular vs. Non-Perivascular Locations: A Propensity-Score Matched Study. *Front. Oncol.* 2020; 16(10): 553556. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.553556

8. Lu DSK, Steven SR, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003; 14(10): 1267-74. https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000092666.72261.6b

9. Lu DS, et al. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: Assessment of the "heat sink" effect. *Am.J. Roentgenol.* 2002; 178: 47-51. https://doi.org/10.2214/ajr.178.1.1780047

10. You L, Hui H, Ziwei W, et al. Evaluation of models for predicting the probability of malignancy in patients with pulmonary nodules. *Biosci. Rep.* 2020; 28; 40(2): BSR20193875. https://doi.org/10.1042/BSR20193875

11. Wang QQ, Yu SC, Qi X, et al. Overview of logistic regression model analysis and application. *Zhonghua Yu. Fang. Yi. Xue. Za. Zhi.* 2019; 6; 53(9): 955-960. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.09.018

12. Adina NK, Trevor C, Ruwanthi K-D. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods

and applications. *BMC Med. Res. Methodol.* 2017; 7; 17(1): 53.
https://doi.org/10.1186/s12874-017-0332-6

13. Nakas CT, Reiser B. Editorial for the special issue of «Statistical Methods in Medical Research» on «Advanced ROC analysis». *Statistical Methods in Medical Research.* 2018; 27(3): 649-650.
https://doi.org/10.1177/0962280217742536

14. Xieling C, Haoran X, Fu L, et al. A bibliometric analysis of natural language processing in medical research. BMC Med. Inform. *Decis. Mak.* 2018; 22; 18(1): 14.
https://doi.org/10.1186/s12911-018-0594-x

15. Young C, Soung WJ, Jae YJ, Yong JK. Recent Updates of Transarterial Chemoembolilzation in Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 31; 21(21): 8165.
https://doi.org/10.3390/ijms21218165

16. Riccardo L. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010; 52(2): 762-73.
https://doi.org/10.1002/hep.23725

17. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation - what should you use and why? *Radiographics.* 2014; 34(5): 1344-62.
https://doi.org/10.1148/rg.345140054

18. Pierre A, Roberto LC, Guillaume K, et al. Percutaneous tumor ablation. *Presse. Med.* 2019; 48(10): 1146-1155.
https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.011

19. Fan Z, Hongying S, Xiangjun H, et al. Tumor Thermal Ablation Enhancement by Micromaterials. *Curr. Drug. Deliv.* 2017; 14(3): 323-333.
https://doi.org/10.2174/1567201813666160108114208

20. Mehta, A, Oklu R, Sheth RA. Thermal Ablative Therapies and Immune Checkpoint Modulation: Can Locoregional Approaches Effect a Systemic Response? *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016; 9251375.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

МУРАШКО КОНСТАНТИН ЛЕОНИДОВИЧ [ORCID: 0000-0003-3997-7612]
Врач-ультразвуковой диагностики Гомельского областного клинического онкологического диспансера
ГРОМОВ ДМИТРИЙ ГЕННАДЬЕВИЧ [ORCID: 0000-0001-7500-4987]
д.м.н., заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
заведующий отделением по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ»
СОРОКИН ВИТАЛИЙ ГЕННАДИЕВИЧ [ORCID: 0000-0002-1677-8218]
ассистент кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ
врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению регионального сосудистого центра ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ»
ТАВЛУЕВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА [ORCID: 0000-0002-6796-212X]
д.м.н., заведующая региональным сосудистым центром ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ»

Корреспондирующий автор: МУРАШКО КОНСТАНТИН ЛЕОНИДОВИЧ
e-mail: kostya199172@gmail.com
Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Склезнева, 19/55, 24004

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере. Республика Беларусь, г. Гомель. Исследование проведено без спонсорской поддержки.