

М.В. ТКАЧЕВ

Самарский государственный медицинский университет
Кафедра онкологии

**МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАСЧЕТА РИСКА
РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ
РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛАЦИИ МЕТАСТАЗОВ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ**

Научный руководитель – профессор С.В. Козлов

Математическая модель позволяет определить риск развития прогрессии заболевания после радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени и внедрять новые алгоритмы мониторинга с применением онкомаркеров.

Ключевые слова: колоректальный рак, радиочастотная термоабляция, метастазы в печень, прогнозирование.

M.V. TKACHEV

**MATHEMATICAL MODEL FOR CALCULATING
THE RISK OF DISEASE PROGRESSION AFTER RF
THERMOABLATION OF COLORECTAL CANCER
METASTASES IN THE LIVER**

This mathematical model allows us to determine the risk of progression of the disease after RF thermoablation of colorectal cancer metastases in the liver and implement new algorithms of monitoring with the use of tumor markers.

Keywords: colorectal cancer, radiofrequency thermoablation, liver metastases, prediction.

Радиочастотная термоабляция в печени^{1,2}. Данный метод позволяет (РЧА) наиболее эффективна при комплексном паллиативном лечении метастазов колоректального рака (КРР)

¹ Каганов О.И. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени и легких с применением радиочастотной термоабляции // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – Москва, 2013.

² Каганов О.И., Козлов С.В. Сравнительный анализ послеоперационных осложнений при хирургическом лечении колоректальных метастазов печени с применением радиочастотной абляции и атипичной резекции // Колопроктология. – 2010. №3. С. 30-34.

ной кровопотери, снизить абсолютный риск развития осложнений в послеоперационном периоде^{3,4,5}. Для мониторинга больных после радиочастотной термоабляции традиционно выполняются УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости⁶. Но эти методы исследования обладают ложноотрицательными и ложноположительными результатами проведенной диагностики, а также существуют трудности в интерпретации результатов и своевременном выявлении прогрессии заболевания^{7,8}. Мониторинг больных после РЧА метастазов КРР в печени сопряжен со следующими трудностями: высокой стоимостью скринингового проведения КТ и МРТ, отсутствием высокоспецифичных признаков при выполнении

УЗИ печени^{9,10,11}. Все это оставляет проблему адекватного и своевременного мониторинга больных с метастазами КРР в печени нерешенной, однако в настоящее время в клинической практике для оценки эффективности лечения используются также молекулярно-биологические маркеры (ОМ)^{12,13,14}.

Цель работы: создать компьютерную программу для расчета риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрескожной РЧА у 93 больных с единичными и множественными билобарными метастазами КРР в печени, выявленными в

³ Козлов С.В., Торопова Н.Е., Каганов О.И. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени больных колоректальным раком с использованием сывороточных онкомаркеров // Цитокины и воспаление. – 2009. №4. С. 69.

⁴ Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Применение радиочастотной термоабляции в комбинированном лечении больных с билобарными метастазами колоректального рака в печени // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. №3-4 (22). С. 114.

⁵ Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Прогнозирование риска развития прогрессии заболевания после радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. №3-4 (22). С. 114-115.

⁶ Кутырёва Ю.Г., Каганов О.И., Воздвиженский М.О., Труханова И.Г., Тимирбулатов Т.Ш., Штанько Е.С. Результаты применения озонотерапии после проведения радиочастотной абляции метастазов колоректального рака в печень // Врач скорой помощи. – 2012. №2. С. 48-50.

⁷ Каганов О.И., Козлов С.В., Кутырёва Ю.Г., Торопова Н.Е. Результаты применения ОМ с целью контроля эффективности паллиативного лечения больных с метастазами колоректального рака // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. №2. С. 20-22.

⁸ Каганов О.И. Результаты применения ОМ в комплексе диагностических исследований на этапе хирургического лечения колоректальных метастазов печени // Аспирантский вестник Поволжья. – 2011. №5-6. С. 129-132.

⁹ Кутырёва Ю.Г., Труханова И.Г., Воздвиженский М.О., Каганов О.И., Тимирбулатов Т.Ш., Штанько Е.С., Вишняков В.А., Тимирбулатов Ш.Х. Использование методов экстракорпоральной непрерывной коррекции гомеостаза в интенсивной терапии критических состояний // Врач скорой помощи. – 2011. №5. С. 11-14.

¹⁰ Каганов О.И., Торопова Н.Е., Козлов С.В. Контроль результатов выполнения радиочастотной абляции колоректальных метастазов печени с применением ОМ // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. Т. 9. №4. С. 123-126.

¹¹ Каганов О.И., Козлов С.В., Торопова Н.Е., Дудко С.М., Утлик Ю.А. Исследование уровня ОМ при выполнении радиочастотной абляции метастазов печени у больных с колоректальным раком // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. №2. С. 118-122.

¹² Козлов С.В., Торопова Н.Е., Каганов О.И., Двойников С.Ю., Ярыгина А.В. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени у больных колоректальным раком с использованием сывороточных ОМ // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. Т. 20. №4. С. 69-75.

¹³ Кутырёва Ю.Г., Каганов О.И., Козлов С.В., Труханова И.Г., Вишняков В.А., Стадлер В.В., Тимирбулатов Т.Ш., Чечинава Н.С. Применение метода озонотерапии крови в послеоперационном периоде больным с радиочастотной абляцией колоректальных метастазов печени // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2009. №4. С. 23-24.

¹⁴ Каганов О.И., Козлов С.В., Кутырёва Ю.Г., Труханова И.Г. Результаты проведения озонотерапии в послеоперационном периоде пациентам при радиочастотной абляции метастазов печени // Врач скорой помощи. – 2009. №6. С. 19-22.

различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли^{15,16}.

Рецидивы в зоне РЧА и прогрессия метастатического процесса в первый год после операции были диагностированы по КТ брюшной полости у 67 больных. При изучении динамики изменений ОМ была отмечена зависимость времени первого подъема их значений и выявления прогрессии по данным КТ брюшной полости (таблица 1).

ранние сроки. В основном показатели ОМ в данной группе не изменялись относительно дооперационных показателей, что также можно считать признаком прогрессии.

Таким образом, у больных с метастазами КРР в печени на дооперационном этапе ОМ значения СЕА и СА 19-9 имеют прямую зависимость от объема метастатического поражения, данный параметр опухолевого процесса на показатели СА 242 не влияет.

Полученные результаты позволя-

Таблица 1

Сравнительная оценка сроков выявления прогрессии заболевания по данным КТ и ОМ

Сроки выявления прогрессии заболевания по КТ	Число и частота случаев прогрессии заболевания	
	абс. число	%
Выявлено одновременно с ОМ	13	19,4
Через 3 мес. после повышения ОМ	46	68,7
Через 6 мес. после повышения ОМ	8	11,9
Всего	67	100

За 3 и более месяцев до констатации прогрессии заболевания по КТ брюшной полости подъем ОМ был диагностирован у 54 (80,6%) пациентов, причем за 6 месяцев – у 8 (11,9%). Одновременно с инструментальным исследованием прогрессия метастатического процесса и рецидив в зоне РЧА были подтверждены подъемом ОМ у 13 (19,4%) больных, но у данных пациентов дальнейшая прогрессия заболевания возникла на 1 и 3 месяц после операции, что не позволило выявить изменений ОМ в более

юг включать СА 242, СЕА и СА 19-9 в качестве дополнительных методов исследования при мониторинге больных после РЧА метастазов КРР в печени.

Проводился многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА.

При помощи статистической компьютерной программы Statistical Package for Social Science при выполнении алгоритма Вальда для каждого предиктора были установлены коэффициенты регрессии и определены их уровни значимости. При использовании этого метода первоначально рассчитывались 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. Относительный

¹⁵ Белоконов В.И., Козлов С.В., Каганов О.И. Возможности метода радиочастотной абляции в лечении больных с новообразованиями печени, легких, желчного пузыря, почек // Практическая медицина. – 2008. №2 (26). С. 12-13.

¹⁶ Каганов О.И., Козлов С.В., Швец Д.С., Ткачев М.В., Каганова М.А. Способ прогнозирования риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печень // Патент на изобретение RUS 2523138 07.03.2013.

вклад различных предикторов выражался величиной следующих критериев: статистика Вальда, статистический критерий X квадрат, величина стандартизованного коэффициента регрессии. В результате была получена модель, включающая в себя 4 наиболее значимых предиктора (X1-X4): число выявленных метастазов, значение раково-эмбрионального антигена до операции в нг/мл, значение ракового антигена 19-9 до операции в Ед/мл, число метастазов размером от 2 до 3 см.

На основании проведенного исследования была создана математическая модель $P=1/1+2,71-z$, где p – вероятность того, что произойдет интересное событие; 2,71 – основание натуральных логарифмов; z – формула множественной линейной регрессии: $Z= 4,68*X1+0,02*X2+0,03*X3-4,68*X4-12,03$ ¹⁷. В настоящем исследовании математическую модель строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда, с пошаговым исключением в программе SPSS. При использовании этого метода первоначально брались в расчет все 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате была получена модель, включающая в себя 4 наиболее значимых предиктора (X1-X4): X1– число выявленных метастазов; X2 – значение СЕА до операции в нг/мл; X3 – значение СА 19-9 до операции в Ед/мл; X4 – число метастазов размером от 2 до 3 см. Далее приведена классификационная таблица,

рассчитанная на основании вышеуказанной модели. Проведено сравнение результатов, полученных при выполнении КТ брюшной полости у 93 больных, с целью выявления рецидива и прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты) и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была определена точка отсечения, равная 0,69, при которой достигается чувствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% модели.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании математической модели была создана компьютерная программа для ЭВМ: «Программа расчета риска прогрессии заболевания у больных с метастазами колоректального рака в печени после радиочастотной термоабляции» (регистрационный номер 2012660823 от 29.11.2012)¹⁸. Данная программа позволяет рассчитать риск развития прогрессии заболевания. Так, показатели низкого риска и высокого риска развития прогрессии заболевания после РЧА – $p<0,69$ и $p\geq 0,6$ соответственно. Нами были разработаны алгоритмы обследования больных при низком риске – $p<0,69$ и при высоком риске – $p\geq 0,69$ развития прогрессии заболевания после РЧА. Алгоритм обследования больных после проведения РЧА метастазов КРР в печени при низком риске ($p<0,69$) возникновения прогрессии заболевания, особенностью которого являлось применение начиная с 9 месяца после

¹⁷ Тьякин В.П., Хурнин В.Н., Савинков В.Г., Поляруш Н.Ф., Каганов О.И., Ляс Н.В., Малозевицер М.Д., Тюлюсов А.М., Попов А.А. Способ диагностики и лечения новообразований легких // Патент на изобретение RU 2350270 23.03.2007.

¹⁸ Каганов О.И., Козлов С.В., Швец Д.С., Ткачев М.В., Каганова М.А. Способ прогнозирования риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печень // Патент на изобретение RU 2523138 07.03.2013.

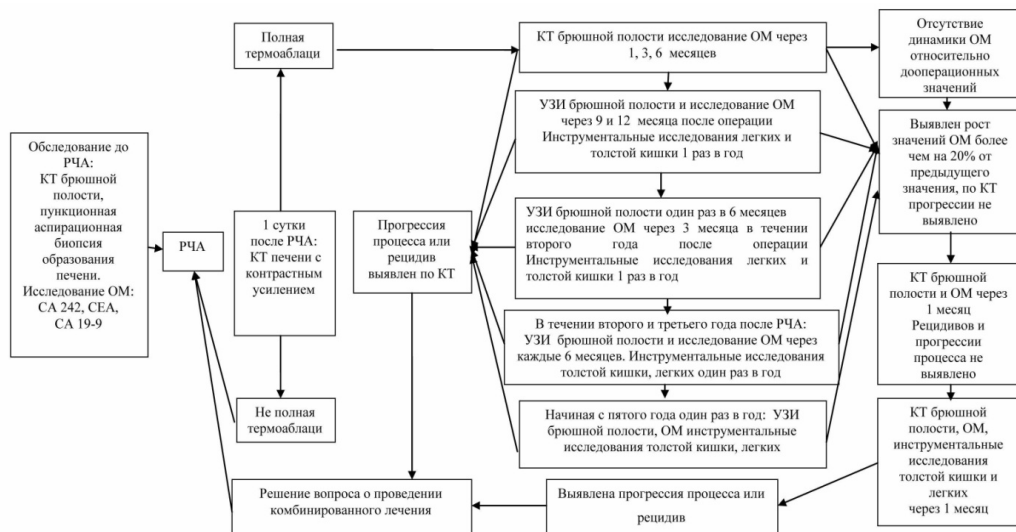


Рис. 1. Алгоритм обследования больных с низким риском развития прогрессии заболевания

хирургического лечения в качестве основных методов обследования УЗИ брюшной полости и ОМ, представлен на рисунке 1^{19,20,21}.

После РЧА на 1 сутки выполнялось КТ печени для определения полноты деструкции метастаза. Через 1, 3, 6 месяцев проводили КТ брюшной полости с контрастным усилением и исследование ОМ для исключения рецидива в области РЧА. Если ОМ не меняли своих значений относительно дооперационных или выявлялся их рост, но по КТ брюшной полости данных за рецидив и

прогрессию не было, повторное исследование ОМ и томографии выполнялось еще через 1 месяц.

При снижении значений ОМ более чем на 20% относительно дооперационных показателей до уровня нормы и исключения рецидива и прогрессии процесса по КТ брюшной полости в первые месяцы после РЧА, дальнейшее исследование ОМ рекомендовано проводить параллельно с УЗИ брюшной полости. Это связано с низким риском развития прогрессии заболевания по данным математической модели и высокой чувствительности ОМ. При отсутствии прогрессии заболевания по данным УЗИ, но выявленном подъеме значения хотя бы одного ОМ более 20% относительно предыдущих показателей, рекомендовано проводить КТ брюшной полости. При продолженном росте значений ОМ, но отсутствии динамики по КТ, рекомендовано проводить комплексное обследование легких и толстой кишки.

Алгоритм обследования больных

¹⁹ Крюков Н.Н., Труханова И.Г., Стадлер В.В., Белоконов В.И., Воздвиженский М.О., Каганов О.И., Фролов С.А. Способ прогнозирования гемодинамической нестабильности на этапах вводного наркоза при онкообдоминальных операциях у больных с сердечно-сосудистой патологией // Патент на изобретение RUS 2417739 26.10.2009.

²⁰ Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Результаты применения радиочастотной термоабляции при комбинированном лечении больных с биллобарными метастазами колоректального рака в печени / Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2014. Т. 3. С. 11-17.

²¹ Козлов С.В., Каганов О.И., Кутырёва Ю.Г., Торопова Н.Е., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Применение ОМ при мониторинге результатов лечения больных с метастазами колоректального рака / Медицина критических состояний. – 2014. №2. С. 26-29.

после проведения РЧА метастазов КРР в печени при высоком ($p \geq 0,69$) риске возникновения прогрессии заболевания, особенностью которого являлось применение начиная со второго года после операции в качестве основных методов обследования УЗИ

двые 3 месяца в течение второго года, но вместо КТ брюшной полости проводить УЗИ брюшной полости.

При выявленном подъеме значения хотя бы одного ОМ на 20% относительно предыдущих показателей, но отсутствии подтверждения прогрессии

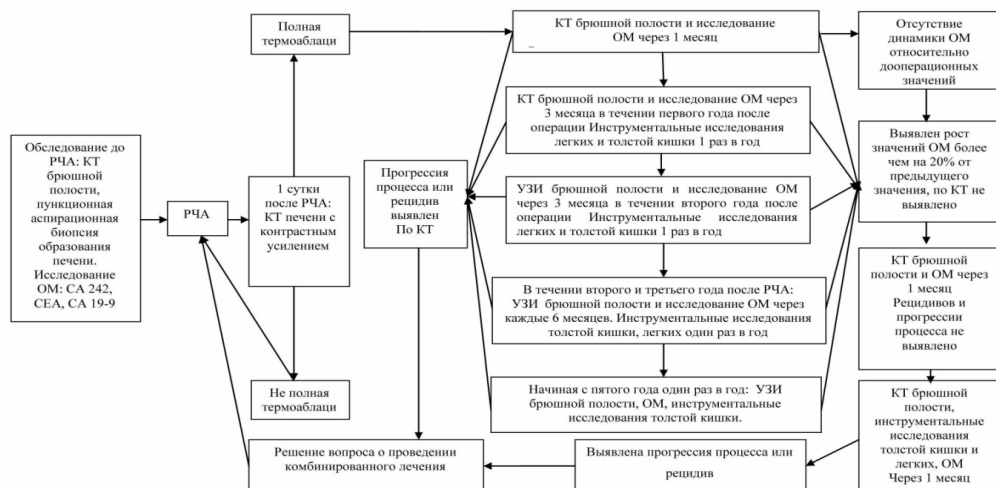


Рис. 2. Алгоритм обследования больных с высоким риском развития прогрессии заболевания

брюшной полости и ОМ, представлен на рисунке 2^{22,23}.

После РЧА на 1 сутки выполнялось КТ печени для определения полноты деструкции метастазов. Через 1 месяц проводили КТ брюшной полости и исследование ОМ. При снижении значений ОМ более чем на 20% относительно дооперационных показателей до значений нормы и отсутствии рецидивов и прогрессии метастатического процесса по КТ брюшной полости, было предложено выполнять исследование ОМ каж-

по УЗИ, рекомендовано проводить КТ брюшной полости. При продолженном росте значений ОМ, но отсутствии прогрессии заболевания по КТ, рекомендовано проводить комплексное обследование, включающее рентгенографию легких и инструментальное исследование толстой кишки.

Выводы. Применение математической модели позволяет выбрать наиболее эффективный алгоритм обследования больных после выполнения малоинвазивного лечения. Мониторинг больных после термоаблации с применением ОМ дает возможность на ранних этапах выявить прогрессию заболевания и сократить число диагностических исследований с применением КТ брюшной полости с контрастным усилением.

²² Козлов С.В., Каганов О.И., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С. Метод радиочастотной термоаблации в лечении больных с множественными биллобарными метастазами колоректального рака в печени / Российский онкологический журнал. – 2014. №19. С. 27-28.

²³ Ткачев М.В. Мониторинг результатов радиочастотной термоаблации колоректальных метастазов печени с применением ОМ / Аспирантский вестник Поволжья. – 2014. №5-6. С. 112-115.