

М.В. ТКАЧЕВ*Самарский государственный медицинский университет
Кафедра онкологии***МОНИТОРИНГ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИОЧАСТОТНОЙ
ТЕРМОАБЛАЦИИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПЕЧЕНИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ОНКОМАРКЕРОВ***Научный руководитель – профессор С.В. Козлов*

Аннотация: в качестве дополнительных методов исследования при мониторинге больных после радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени можно использовать СА 242, СЕА и СА 19-9. В статье представлен анализ мониторинга 93 больных, которые получали комбинированное лечение после радикального удаления первичной опухоли.

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

Summary: As additional methods of research in the monitoring of patients after RF thermoablation of colorectal cancer metastases in the liver you can use CA 242, CEA, CA 19-9. The article presents the analysis of the monitoring of 93 patients, who received the combined treatment after radical removal of the primary tumor.

Keywords: colorectal cancer, radiofrequency thermoablation, liver metastases, monitoring, tumor markers.

Колоректальный рак занимает 2-3 место в структуре заболеваемости новообразованиями желудочно-кишечного тракта и составляет от 4 до 6% в общей структуре онкологической заболеваемости. Наиболее часто злокачественные новообразования ободочной кишки метастазируют в печень. Метастатические очаги выявляются, как при первичном обращении, так и в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли толстой кишки¹.

При лечении отдаленных метастазов печени наиболее часто выполняются резекция печени. Учитывая высокий риск развития интра- и послеоперационных осложнений в клиническую практику активно внедряется малоинвазивный метод – радиочастотная термоабляция (РЧА)². Метод основан на колебании заряженных частиц (диполей) в опухоли при воздействии радиочастотных волн, вследствие чего возникает нагревание в патологических тканях, приводящее к сухому

коагуляционному некрозу в области патологического очага³.

До последнего времени мониторинг результатов РЧА проводился с применением УЗИ, КТ, МРТ, ангиография. Наиболее чувствительными и специфичными методами исследования в диагностике метастатическом поражении печени является КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением (71% и 82%; 95% и 88% соответственно), наиболее низкая чувствительность и специфичность выявлена при УЗИ 62% и 77%⁴. Неверная интерпретация результатов инструментальных методов исследования после выполнения РЧА метастазов в печени часто приводит к диагностическим ошибкам⁵. Особенность метода РЧА заключается в том, что подвергнутая термодеструкции опухолевая ткань не удаляется из организма, а остается в нем и в дальнейшем постепенно замещается фи-

¹ Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. [Текст] / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – №3 (85) (прил. 1) – 172 с.

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

³ Каганов О.И. Результаты применения онкомаркеров с целью контроля эффективности паллиативного лечения больных с метастазами колоректального рака. / О.И. Каганов, С.В. Козлов, Ю.Г. Кутырева, Н.Е.Торопова // Паллиативная медицина и реабилитация. 2011. № 2. С. 20–22.

⁴ Козлов С.В. Проблемы оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи / С.В. Козлов, А.В. Мешков, О.И. Каганов // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9. № 3. С. 88–90.

⁵ Долгушин Б.И., Шолохов Н.В., Косырев В.Ю. и др. Радиочастотная абляция метастазов колоректального рака в печени // Колопроктология. – 2007. Т. 20. – № 2. – С. 22–26.

Таблица 2

Распределение больных группы исследования по стадиям заболевания

Стадии по классификации TNM		Группа исследования (n=93)	
		абс. число	%
1 стадия	T1-2 N0 M0	14	15,1
2 стадия	T3-4 N0 M0	69	74,2
3 стадия	T1-4 N1-3 M0	10	10,7
Всего больных		93	100

бронной тканью. Оценка эффективности РЧА в первые месяцы после операции, является одной из ключевых задач применения технологии⁶. Учитывая отсутствие 100% точности в проведении диагностических инструментальных исследований, а так же их высокую трудоемкость и стоимость врачи продолжают поиск новых методов обследования.

В связи с этим для ранней диагностики прогрессии заболевания после РЧА начали использовать опухолеассоциированные маркеры. Избыточная или эктопическая экспрессия таких антигенов является маркером прогрессии опухоли⁷.

Цель работы: изучить возможность применения онкомаркеров РЭА, СА19-9, СА242 при мониторинге больных после РЧА колоректальных метастазов в печени.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 93 больных, которые получали комбинированное лечение (химиотерапия + РЧА) в ГБУЗ СОКОД. Соотношение мужчин и женщин в группе исследования составило 1:1, средний возраст – 57,04±7,67 лет. Всем больным ранее было проведено радикальное хирургическое лечение по поводу КРР, объем операции представлен в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных группы исследования по виду и частоте выполнения радикальных операций на толстой кишке

Виды радикальных операций на толстой кишке	Группа исследования (n=93)	
	абс. число	%
Гемиколонэктомия справа	28	30,1
Гемиколонэктомия слева	24	25,8
Резекция сигмовидной кишки	19	20,4
Операция Гартмана	2	2,2
Передняя резекция прямой кишки	9	9,7
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	4	4,3
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	7	7,5
Всего	93	100

В исследуемых группах при гистологическом исследовании удаленной опухоли толстой кишки во всех случаях была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. После удаления первичной опухоли выставлялся клинический диагноз по системе pTNM (табл. 2).

Больные исследуемых групп находились на диспансерном наблюдении после прове-

денной операции на первичной опухоли. Им выполнялись контрольные инструментальные исследования: УЗИ брюшной полости, ФКС, рентгенография легких. Проведенный мониторинг позволил выявить прогрессию заболевания в виде изолированного метастатического поражения печени в группе исследования через 14,17±5,71 месяцев. Для уточнения распространенности метастатического поражения выполнялась КТ брюшной полости с контрастным усилением. С целью верификации вторичных новообразований проводилась пункционная аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании полученного материала у всех больных была диагностирована аденокарцинома.

Общее число выявленных метастатических узлов в печени в 1а и 1б группах составило 359 и 339, среднее число – 4,05±1,30 и 4,01±1,44 (p=0,92), размеры – 2,170±0,58 см и 2,14±0,60 (p=0,66) соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных группы исследования по числу метастазов КРР в печени

Число метастазов КРР в печени	группа 1а (n=93)	
	абс. число	%
два	16	17,3
три	23	24,7
четыре	19	20,4
пять	28	30,1
шесть	7	7,5
всего	93	100

В группе исследования преобладали больные с множественными метастазами в печени (4 и более образований) – 54 (58%) пациента; единичные метастазы (2-3 образований) были выявлены у 39 (42%) больных. Метастазы располагались билобарно.

Всем больным при выявлении метастазов в печени проводилось 3 курса химиотерапии по схеме Мейо, FOLFOX, FOLFIRI. Эффект от проведенного лечения оценивался по критерию RECIST: сравнивалась максимальная сумма диаметров метастазов. На фоне стабилизации процесса всем больным была проведена чрезкожная РЧА метастазов КРР в печени под УЗИ контролем. Полнота деструк-

⁶ Белоконев В.И., Козлов С.В., Каганов О.И. и др. Метод радиочастотной абляции при циторедуктивном хирургическом лечении колоректального рака // Международный конгресс по онкохирургии: Сб. тезисов. М., 2008. С. 31.

⁷ Каганов О.И. Контроль результатов выполнения радиочастотной абляции колоректальных метастазов печени с применением онкомаркеров / О.И. Каганов, Н.Е. Торопова, С.В. Козлов // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9. № 4. С. 123–126.

ции опухолевого узла определяется точным позиционированием электрода, которое осуществлялось из нескольких положений для точного позиционирования электрода в центре опухоли.

Больным группы исследования после выполнения РЧА с целью исключения прогрессии заболевания в виде рецидива в области термоабляции и появления новых метастазов проводилась КТ печени с контрастным усилением в первые сутки после операции, КТ брюшной полости через 1 месяц, далее каждые три месяца в течение первых двух лет, каждые шесть месяцев в течение третьего и четвертого года после операции и затем один раз в год. Инструментальные исследования толстой кишки и легких выполнялись один раз в год. Кроме того, инструментальные методы были дополнены исследованием опухолевых маркеров (ОМ): СА 242, СЕА, СА 19-9⁸.

Раковоэмбрионального антигена (РЭА) - этот протеин локализован в цитоплазме опухолевых клеток, которые интенсивно секретируют его во внеклеточное пространство. Известно, что РЭА играет роль в межклеточном взаимодействии и адгезии, клеточной дифференцировке, усилении метастазирования⁹.

СА19-9 является в настоящее время вторым по важности маркером (после РЭА) для мониторинга колоректальных карцином. Гликолипидный онкофетальный антиген СА 19-9 является компонентом многих клеток слизистой оболочки, биологический период его полужизни равен 5 дням¹⁰.

Гликопротеидный антиген СА242 также активно используется для мониторинга состояния больных колоректальным раком в послеоперационном периоде. Серийные определения СА242 позволяют выявлять развитие рецидивов за 5 – 7 месяцев до их клинической манифестации.

У больных в процедурном кабинете производился забор венозной крови. В сыворотке крови определяли концентрацию СЕА, СА19-9 методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием анализатора Immulite 2000 (DPC, США) и тест-систем производства DPC (США). Концентрацию СА 242 иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства CanAg (США)

и планшетного спектрофотометра Bio-Tek (США)¹¹.

Сроки исследования ОМ на первом году после РЧА совпадали с проведением КТ брюшной полости: до операции, через 1 месяц и далее каждые три месяца в течение первого года после выполненной термоабляции. Исследование ОМ на 1 сутки после операции не выполнялись, так как изменений их значений за такой короткий срок не происходило¹².

Оценка динамики значений ОМ после РЧА выполнялась на основе данных зарубежных исследователей, которые считают, что снижение уровня ОМ на 20% от начальных значений подтверждает эффективность проводимого лечения, в свою очередь увеличение на 20% расценивается как прогрессия метастатического процесса. Изменение значений ОМ в пределах 20% интерпретируется как стабилизация процесса.

Результаты исследования. Показатели каждого из трех ОМ, полученные у больного на дооперационном этапе, принимались за исходный уровень, с которым сравнивались последующие значения контрольных исследований. Средние показатели значений ОМ до операции представлены в таблице 4.

Таблица 4

Средние значения онкомаркеров в группе исследования (n=93) полученные до выполнения РЧА метастазов КРР в печени

Название ОМ	Значения нормы	Минимальное значение	Среднее значение	Максимальное значение
СА 242 Ед/мл	<20	43	240,19±86,34	382
СЕА нг/мл	<10	22	105,09±48,99	276
СА 19-9 Ед/мл	<35	45	187,27±74,84	387

Из таблицы видно, что у всех больных на дооперационном этапе были повышены все три ОМ, при чем минимальные значения СА 242 и СЕА в 2 раза, СА 19-9 на 10 Ед/мл относительно нормальных значений.

При мониторинге больных (n=26), у которых не было выявлено прогрессии заболевания в первый год после РЧА, диагностировалось снижение всех трех ОМ в 1 месяц после операции более чем на 20% и далее до уровня нормы.

Прогрессия заболевания в первый год после термоабляции была диагностирована у 67 больных. При возникновении у боль-

⁸ Жаворонкова О.И., Мелёхина О.И., Ионкин Д.А., Вишневицкий В.А.и др. Опыт применения радиочастотной термоабляции при метастазах колоректального рака в печень // Колопроктология. – 2014. – № S1. – С. 27–36.

⁹ Каганов О.И. Исследование уровня онкомаркеров при выполнении радиочастотной абляции метастазов печени у больных с колоректальным раком / О.И. Каганов, С.В. Козлов, Н.Е. Торопова, С.М. Дудко, Ю.А. Утлик // Вестник Российской военной-медицинской академии. 2010. № 2. С. 118–122.

¹⁰ Козлов С.В. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени у больных колоректальным раком с использованием сывороточных маркеров / С.В. Козлов, Н.Е. Торопова, О.И. Каганов и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009. – 20 (4):62–67.

¹¹ Каганов О.И. Результаты применения онкомаркеров в комплексе диагностических исследований на этапе хирургического лечения колоректальных метастазов печени / О.И. Каганов // Аспирантский вестник Поволжья. 2011. № 5–6. С. 129–132.

¹² Козлов С.В. Контроль эффективности радиочастотной абляции метастазов в печени больных колоректальным раком с использованием сывороточных маркеров / С.В. Козлов, Н.Е. Торопова, О.И. Каганов // Цитокины и воспаление. 2009. № 4. С. 69.

**Сравнительный анализ сроков
выявления прогрессии заболевания
после РЧА метастазов КРР в печени
по данным КТ брюшной полости и
онкомаркеров**

Сроки выявления прогрессии заболевания по данным КТ брюшной полости	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

ных рецидивов (n=16) или появления новых метастазов (n=6) в первые три месяца после операции показатели ОМ не изменялись или повышались относительно дооперационных значений. У больных с прогрессией метастатического процесса, выявленной на 6, 9 и 12 месяцах (n=45), значения ОМ сразу после РЧА имели тенденцию к снижению более чем на 20% относительно дооперационных значений. Это подтверждало эффективность проведенной РЧА метастазов печени. В дальнейшем был диагностирован рост значений одного, двух или всех трех ОМ более чем на 20% относительно показателя полученного при последнем исследовании, что являлось признаком прогрессии заболевания. При изучении динамики изменений ОМ была отмечена зависимость времени первого подъема их значений и выявления прогрессии по данным КТ брюшной полости (табл. 5).

За 3 месяца до констатации прогрессии заболевания по данным КТ брюшной полости подъем ОМ был диагностирован у 46 (68,7%) пациентов, за 6 месяцев – у 8 (11,9%). Одновременно с инструментальным исследованием прогрессия метастатического процесса была подтверждена подъемом ОМ у 13 (19,4%) больных, из них у 8 пациентов показатели ОМ в первые месяцы после РЧА не изменялись относительно дооперационных, что также можно считать признаком прогрессии заболевания.

Вывод. Таким образом, при проведении мониторинга больных после полной РЧА было выявлено снижение всех трех ОМ через 1 месяц после операции более чем на 20%. Соответственно при возникновении рецидивов или прогрессии метастатического процесса в первые три месяца после операции показатели ОМ не изменялись или умеренно

повышались относительно дооперационных значений. У больных с прогрессией метастатического процесса, выявленной на 6, 9 и 12 месяцах, значения ОМ сразу после РЧА имели тенденцию к снижению, часто до нормы, более чем на 20% от дооперационных значений. Это подтверждало эффективность проведенной термоабляции. В дальнейшем отмечался рост значений одного, двух или всех ОМ более чем на 20% от последнего показателя, что являлось признаком продолженной прогрессии заболевания и доказывало необходимость проводить мониторинг, используя все три ОМ. Так за 3 месяца до инструментального выявления новых метастазов у 46 (68,7%) и за 6 месяцев у 8 (11,9%) больных был выявлен рост ОМ.

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