

На правах рукописи



ГРИШКО

Павел Юрьевич

**ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В ОЦЕНКЕ И ПРОГНОЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО
ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук **А.В. Мищенко**

доктор медицинских наук **А.М. Карачун**

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мищенко Андрей Владимирович
Карачун Алексей Михайлович

Официальные оппоненты:

Черемисин Владимир Максимович - доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», заведующий отделом лучевой диагностики.

Васильев Сергей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №9», главный врач.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится: «24» февраля 2021 г. на заседании диссертационного совета Д 208.116.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России по адресу: 197758, СПб, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России по адресу: 197758, СПб, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70 и на сайте организации:

<https://rrcrst.ru/dissertacionnyij-sovet/dissertacionnyie-issledovaniya/grishko-pavel-yurevich.html>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Генералов Михаил Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день, рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний. Так, по данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире выявляется около 1 млн новых случаев рака данной локализации, из них более 58 тысяч регистрируется в Российской Федерации [American Cancer Society, 2019; Давыдов М.И. и соавт., 2011]. Заболеваемость раком прямой кишки составляет до 35% от общего числа всех видов колоректального рака, при этом основную группу больных составляют лица в возрасте 60–64 лет [Glynne-Jones R. et al., 2018]. Ежегодно от этих новообразований погибает более 500 тысяч человек по всему миру и более 8 тысяч в России [Каприн А.Д. и соавт., 2018].

Наряду с высокой заболеваемостью, существует проблема поздней обращаемости пациентов. Так, в большинстве случаев наблюдается местнораспространенный процесс в виде инвазии циркулярного края резекции и наличия метастатически пораженных лимфатических узлов (ЛУ) [Meredith K. et al., 2009].

В связи с этим широкое распространение получило применение неоадьювантной терапии [Nougaret S. et al., 2013]. В настоящее время предоперационная лучевая терапия или химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством стали «золотым стандартом» в лечении пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки [Van der Paardt M. et al., 2013; Benson III, A.B. et al., 2018]. Преимуществом неоадьювантного лечения является то, что его применение приводит к уменьшению размеров опухоли, понижает стадию опухолевого процесса в рамках категорий T и N, повышает резектабельность, снижает частоту возникновения рецидивов и улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости [Tang Y. et al., 2016; Hotker A. et al., 2016].

Выживаемость пациентов при онкологической патологии напрямую зависит от стадии опухоли. Поэтому очень важным является точная диагностика распространенности опухолевого процесса. Магнитно-резонансная томография (МРТ) давно занимает одно из лидирующих мест в первичной диагностике РПК [Tudyka L. et al., 2013; Петров К.С., 2014]. Использование мультипараметрического исследования, включающего в себя не только стандартный перечень последовательностей, но и дополненное диффузионно-взвешенными изображениями, сериями с контрастным усилением, а также прицельными высокоразрешающими последовательностями, позволяет достигнуть высоких диагностических показателей [Балясникова С.С., 2013]. Колоноскопия и эндоскопическое ультразвуковое исследование способны наилучшим образом дифференцировать ранние опухоли прямой кишки (T1- и T2-стадии). Однако при большей распространенности процесса, для оценки глубины инвазии мезоректальной клетчатки, поражения мезоректальных ЛУ, состояния циркулярного края резекции (Circumferential resection margin – CRM) и наличия экстрамуральной венозной инвазии (Extramural venous invasion – EMVI) МРТ является методом выбора [Campa-Thompson M. et al., 2015; Smith N. et al., 2009].

Более того, для понимания реакции опухоли на проводимое лечение и прогноза дальнейшего течения заболевания недостаточно одной лишь информации о распространенности процесса. Помимо основных МР- и патоморфологических факторов прогноза, определяющих степень местной распространенности РПК, в литературе упоминаются некоторые наиболее перспективные критерии, которые могли бы позволить улучшить оценку эффективности лечения: изменение категории Т, изменение категории N (регресс метастатически пораженных лимфатических узлов), изменение протяженности опухоли, изменение объема опухоли (Volumetric analysis) и степень регресса опухоли (Tumour Regression Grade – TRG) [Sclafani F. et al., 2016; Yu S. et al., 2013]. Последний критерий (TRG) представляет собой 5-ступенчатую систему оценки соотношения остаточной опухолевой ткани и появления фиброза в структуре опухоли как ответ на неоадьювантное лечение [Mandard A. et al., 1994]. Данная система была предложена для патоморфологического анализа эффективности лечения после оперативного вмешательства. Однако в связи с необходимостью оценки ответа опухоли на дооперационном этапе была разработана система оценки постлучевого регресса на основе данных МРТ [Patel U. et al., 2011].

Сравнительный анализ вышеперечисленных критериев со временем дожития и данными общей и безрецидивной выживаемости может определить наиболее значимые предикторы эффективности лечения, знание которых позволит оценить реакцию опухоли и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. На сегодняшний день большинство исследовательских работ проводили изолированное сопоставление каждого из МР- и патоморфологических показателей выживаемости, а опубликованные данные в значительной степени разнятся [Van den Broek J.J. et al., 2017; Sclafani F. et al., 2013; Lee E. et al., 2018]. Это связано в первую очередь с наличием постлучевых изменений, таких как воспалительный процесс и фиброз, которые в значительной степени затрудняют адекватную оценку остаточной опухолевой ткани.

Резекция прямой кишки тесно связана как с наличием осложнений в раннем послеоперационном периоде, так и с ухудшением качества жизни, в первую очередь после выполнения брюшно-промежностной экстирпации при раке нижнеампулярного отдела прямой кишки. В связи с этим современной тенденцией является безоперационный подход к ведению пациентов с предполагаемым полным ответом (тактика «Наблюдай и жди» – «Watch and Wait») после неоадьювантного лечения, достоверная диагностика которого является важной задачей, вызывающей ряд трудностей [Van der Paardt M. et al., 2013; Dattani M. et al., 2018].

Таким образом, в настоящее время существует проблема достоверной оценки результатов предоперационного химиолучевого лечения, а сведения о корреляции показателей прогноза и оценки эффективности неоадьювантного лечения – по данным МРТ, как и по данным общей и безрецидивной выживаемости – в мировой литературе практически отсутствуют. Однако нет единого мнения о возможностях МРТ в определении тактики ведения пациентов после неоадьювантного лечения РПК, что обуславливает актуальность изучения

вопроса оценки отдаленных результатов применения неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ).

Цель исследования

Повышение точности оценки и прогноза эффективности лечения рака прямой кишки после неоадьювантного лечения на основе наиболее значимых МР-предикторов общей и безрецидивной выживаемости.

Задачи исследования

1. Определить информативность МРТ в оценке эффективности лечения и прогноза течения местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК) после неоадьювантного лечения.
2. Определить предикторы эффективности лечения на основе анализа общей и безрецидивной выживаемости.
3. Оценить возможности МРТ в стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением после неоадьювантного лечения.
4. Оптимизировать диагностический и лечебный алгоритмы на основе данных МРТ у пациентов с полным или «почти полным» ответом опухоли прямой кишки (mrTRG I–II) на неоадьювантное лечение.

Научная новизна исследования

Впервые доказана высокая информативность комбинации МР- и патоморфологических показателей прогноза и эффективности неоадьювантного лечения МРРПК, влияющих на оценку общей и безрецидивной выживаемости: экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI), состояния циркулярного края резекции (pCRM), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis), изменение категории N, степень регресса опухоли по данным МРТ и патоморфологии (mrTRG; pTRG).

Впервые разработан способ предоперационного прогнозирования результатов неоадьювантного лечения с помощью метода бинарной логистической регрессии. Предложена оригинальная стратификация пациентов, перенесших неоадьювантное лечение МРРПК, на основе индивидуального риска возникновения рецидива заболевания.

Установлена высокая точность МРТ в «рестадировании» МРРПК, а также в оценке ответа опухоли на неоадьювантное лечение.

Доказано, что безрецидивная выживаемость пациентов с полным ответом после комбинированного лечения и пациентов с активным динамическим наблюдением (Watch and Wait) без выполнения хирургического вмешательства значимо не отличается.

Научная и практическая значимость работы

Показаны возможности использования выявленных предикторов эффективности неоадьювантного лечения МРРПК, применение которых позволяет скорректировать лечение на послеоперационном этапе с целью снижения вероятности возникновения рецидива.

Методика прогнозирования риска возникновения рецидива на дооперационном этапе у пациентов после неoadъювантного лечения позволяет более дифференцированно подходить к выбору дальнейшей тактики ведения.

Полученные сведения о диагностической ценности подтверждают высокую актуальность МРТ в «рестадировании» МРРПК и оценке эффективности неoadъювантного лечения, что определяет ее принципиальность при обследовании.

Доказана возможность отсрочить планируемое оперативное вмешательство без значимого увеличения вероятности рецидивирования у пациентов с полным или «почти полным» ответом по данным МРТ.

Положения, выносимые на защиту

1. МРТ является высокоинформативным методом в оценке эффективности неoadъювантного лечения и прогноза течения МРРПК.

2. Независимыми показателями эффективности неoadъювантного лечения и факторами прогноза выживаемости пациентов с МРРПК являются: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI); состояние циркулярного края резекции (pCRM); изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis); изменение категории N; степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG); степень патоморфологического регресса опухоли (pTRG).

3. Математическое прогнозирование на основе предикторов возникновения рецидива: наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI), изменение объема опухоли $\leq 30\%$ (mrVolumetric analysis) и степень регресса опухоли (mrTRG III–IV), служит эффективным инструментом стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом после проведенного неoadъювантного лечения.

4. МРТ позволяет контролировать ремиссию опухоли и избежать резекции (экстирпации) прямой кишки у пациентов с полным или «почти полным» ответом опухоли прямой кишки (mrTRG I–II) на неoadъювантное лечение.

Степень достоверности и апробация результатов

О степени достоверности результатов свидетельствует достаточное число наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных.

Апробация результатов исследования состоялась 16 января 2020 года на Объединенной научно-практической конференции отделения диагностической и интервенционной радиологии и отделения опухолей желудочно-кишечного тракта ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Материалы исследования используются в учебном процессе на циклах тематического усовершенствования и повышения квалификации врачей, в обучении клинических ординаторов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; были представлены в качестве докладов на целевых российских и международных научно-практических конференциях и симпозиумах в 2018–2020 годах; сделано 9 докладов на различных форумах.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора

Автор участвовал во всех этапах исследования и разработке его дизайна. Выполнил обзор отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, сформулировал и обосновал актуальность исследования, а также цель и задачи, этапы исследования. Осуществлял интерпретацию и описание магнитно-резонансных исследований органов малого таза, анализировал архивные данные. Участвовал в патоморфологическом анализе послеоперационных резекционных материалов, изучил отдаленные результаты лечения и выживаемость пациентов. Автором также проведена статистическая обработка полученных материалов, написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, который содержит 159 источников, из них 11 отечественных и 148 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 49 рисунками и 29 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Научная работа проводилась на базе хирургического отделения абдоминальной онкологии и отделения лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Исследование включало в себя ретроспективную и проспективную части.

В ретроспективную часть исследования вошло 112 пациентов (57 мужчин и 55 женщин), получавших комплексное лечение по поводу гистологически верифицированной аденокарциномы прямой кишки в период с января 2011 по декабрь 2016 года; средний возраст составил 59,8 года (от 32 лет до 81 года) (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов ретроспективной части работы (n = 112)

Фактор	Число пациентов
1	2
Средний возраст, лет (мин.–макс.)	59,8±9,3 (32–81)
Мужской пол, n (%)	57 (50,9)
Женский пол, n (%)	55 (49,1)
Категория Т перед неоадьювантным лечением (МРТ), n (%):	
2	2 (1,8)
3	94 (83,9)
4a	16 (14,3)

Окончание таблицы 1

1	2
Категория N перед неoadъювантным лечением (МРТ), n (%):	
0	33 (29,5)
1	50 (44,6)
2	29 (25,9)
Категория T после неoadъювантного лечения (МРТ), n (%):	
1/0	8 (7,1)
2	26 (23,3)
3	68 (60,7)
4a	10 (8,9)
Категория N после неoadъювантного лечения (МРТ), n (%):	
0	82 (73,2)
1	30 (26,8)
2	0

Как представлено в таблице 1, основную часть пациентов составляли больные с опухолями, распространяющимися в мезоректальную клетчатку как до, так и после неoadъювантного лечения. Однако при этом у значительного количества пациентов отмечался регресс метастатически пораженных лимфатических узлов после проведения НХЛТ.

Критериями включения пациентов в исследование являлось проведение предоперационной химиолучевой терапии и наличие одного из признаков по данным МРТ: стадия заболевания – T3 или T4a; наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI+), положительный циркулярный край резекции (непосредственное его вовлечение или расстояние не < 1мм до мезоректальной фасции) (mrCRM+). Критериями исключения являлось: наличие отдаленных метастазов или первично-множественных злокачественных новообразований; инвазия опухолью соседних органов и структур (стадия заболевания T4b).

С целью оценки распространенности и ответа опухоли, выполнялась МРТ органов малого таза по специальной методике перед проведением неoadъювантного лечения и через 6–12 недель (медиана 8,4) после его окончания.

Неoadъювантное лечение включало в себя лечебную терапию с суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр и введением 5-фторурацила или капецитабина в дни облучения. При этом 27 пациентам дополнительно было проведено 3–6 циклов консолидирующей системной химиотерапии по схеме FOLFOX в неoadъювантном режиме.

В проспективную часть исследования были включены данные 51 пациента, которые получили лечение по поводу аденокарциномы прямой кишки в период с 2016 по 2019 год. Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие полного (mrTRG I) или «почти полного» (mrTRG II) ответа по данным МРТ, после неoadъювантного этапа проводимого лечения, до хирургического вмешательства.

Из 51 пациента 24 человека отказалось от оперативного вмешательства, выбрав предложенную тактику активного динамического наблюдения (Watch and Wait) с дальнейшим регулярным наблюдением в виде комплексного обследования, а 27 пациентов выбрало хирургическое вмешательство.

Методика МР-исследования. МРТ органов малого таза проводилась на МР-томографах Magnetom Aera (Siemens Medical Systems, Германия) и Signa Excite HD (General Electric Healthcare, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Протокол сканирования включал локалайзер (scout)-изображения, T2-ВИ и T1-ВИ с подавлением МР-сигнала от жира (Dixon), в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с широким полем обзора и толщиной среза 4 мм. Обязательным было выполнение высокоразрешающих последовательностей T2-ВИ с толщиной среза не более 3 мм, выставленных вдоль короткой и длинной оси пораженного отдела кишки для достоверной оценки глубины инвазии опухолью стенки кишки, прилегающей мезоректальной клетчатки и мезоректальной фасции. Затем выполнялись диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости (с b-фактором = 0, 400 и ≥ 800) и последующей оценкой карт истинного коэффициента диффузии. Последним этапом было динамическое болюсное контрастирование и выполнение постконтрастных T1-ВИ (Dixon) с подавлением МР-сигнала от жира с временным разрешением 20 секунд.

Статистический анализ. Результаты исследований вносились в электронную базу данных, сформированную с помощью программы Microsoft Excel. Статистическая обработка и анализ данных осуществлялись с использованием пакета специализированных программ «Statistica», версии 9.0 и SPSS Statistica v. 25.

Для описания количественных значений использованы среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и медиана. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрического метода χ^2 Пирсона и/или двустороннего точного теста Фишера (Fisher Exact Test). Для определения диагностических возможностей МРТ проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника). Характеристическая кривая ROC сравнивала две альтернативные величины, выявляя зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (то есть истинно положительных от ложноотрицательных). Оценена площадь под ROC-кривыми (Area Under Curve – AUC). На основании анализа материала определены чувствительность, специфичность и точность метода.

Показатели безрецидивной выживаемости рассчитывали от даты оперативного вмешательства до момента верификации рецидива заболевания или появления отдаленных метастазов. Общую выживаемость рассчитывали от даты оперативного вмешательства до смерти пациента от любой причины.

Анализ выживаемости проводился в соответствии с методом Каплана–Майера. Для сравнения уровней выживаемости использовался Log-Rank Test. При многофакторном анализе использовался регрессионный анализ Кокса. При статистическом анализе применяли 95%-ный доверительный интервал. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива был использован метод бинарной логистической регрессии. Вероятность наступления

события (вероятность возникновения рецидива и вероятность наступления смерти) для конкретного пациента рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, при этом X_1, X_2, X_n представляют значения независимых переменных; b_1, b_2, b_n – коэффициенты бинарной логистической регрессии; a – свободный коэффициент; $e = 2,71828182845904$ (основание натурального логарифма).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты МРТ в определении факторов прогноза и оценке эффективности лечения рака прямой кишки в сравнении с патоморфологическими данными

С целью определения возможностей МРТ в оценке эффективности проведенного неoadьювантного лечения и прогноза течения МРРПК было выполнено сравнение данных предоперационной МРТ, выполненной после окончания ХЛТ, и гистологических заключений.

Оценка эффективности МРТ в определении категории Т. Большинство опухолей характеризовалось выходом процесса за пределы стенки кишки в мезоректальную клетчатку, при этом наиболее многочисленную группу составили больные с глубиной инвазии 2–5 мм (Т3b-категория). Чуть реже, 26 случаев, наблюдали с изменениями в пределах мышечного слоя (Т2-категория). У 8 из 112 пациентов отмечался полный ответ на проводимую терапию, и изменения визуализировались в виде рубца в пределах слизистого/подслизистого слоя (см. таблицу 1).

Проведено сопоставление результатов стадирования по данным МРТ и результатов патоморфологического исследования в оценке глубины инвазии стенки кишки и мезоректальной клетчатки (таблица 2).

Таблица 2 – Диагностические показатели эффективности МРТ в определении категории Т, (n = 112)

Параметр	МРТ
Чувствительность, %	95,0
Специфичность, %	59,6
Точность, %	78,6
Прогностическая ценность положительного результата, %	73,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	91,0

Как представлено в таблице 2, МРТ в определении категории Т показала относительно высокую эффективность. Общая точность метода в сравнении с патоморфологическими данными составила 78,6% (AUC = 0,773), что соответствует литературным данным. Наибольшую трудность вызывало разграничение Т2- и минимальной Т3-категории (инвазия опухолью мезоректума

на 1–2 мм), связанное с наличием фиброза в прилежащей мезоректальной клетчатке. Было отмечено, что МРТ, чаще всего, значительно завышала показатель категории Т (специфичность – 59,6%), что в большей степени связано с дифференциальной диагностикой с остаточной опухолевой тканью и появившимся фиброзом в проекции ранее определявшегося выхода опухоли в мезоректальную клетчатку.

Оценка эффективности МРТ в определении категории N. Анализ мезоректальных ЛУ основывался преимущественно на оценке T2-ВИ. При этом основными критериями метастатического поражения, помимо размеров, являлись: округлая форма, нечеткость контуров и гетерогенность структуры, что определяло категорию N. После окончания неoadъювантного лечения, как по данным МРТ, так и по данным патоморфологического исследования, значительно преобладало количество пациентов, характеризовавшихся отсутствием метастатического поражения ЛУ (категория N0) – у 82 (73,2%) и 80 (71,5%) пациентов соответственно.

Проведено сопоставление результатов стадирования по данным МРТ и результатов патоморфологического исследования в оценке наличия или отсутствия метастатически пораженных ЛУ (таблица 3).

Таблица 3 – Диагностические показатели эффективности МРТ в определении категории N (n = 112)

Параметр	МРТ
Чувствительность, %	81,2
Специфичность, %	95,0
Точность, %	91,6
Прогностическая ценность положительного результата, %	86,6
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	92,7

Как демонстрируют данные таблицы 3, МРТ показала высокую эффективность в определении категории N. Общая точность метода в сравнении с данными патоморфологии составила 91,6% (AUC = 0,881), что несколько выше литературных данных. По всей вероятности, такие результаты обусловлены как сочетанием оценки морфологических критериев и размеров ЛУ, так и динамической оценкой реакции ЛУ с их изменением на фоне неoadъювантного лечения. На наш взгляд, такая оценка позволяла достоверно дифференцировать сохраняющееся метастатическое поражение от неизмененного ЛУ и ЛУ с признаками лечебного патоморфоза. Кроме этого, в представленном исследовании использовалась специально разработанная оригинальная методика картирования ЛУ по данным МРТ и на макропрепарате прямой кишки. Такой подход позволил с высокой точностью сравнивать конкретные ЛУ для получения наиболее достоверных результатов при статистическом анализе.

Определение вовлечения потенциального циркулярного края резекции (CRM). Циркулярный край резекции анатомически представлен мезоректальной фасцией (фиброзным футляром, ограничивающим прямую кишку и

мезоректальную клетчатку) и является хирургической плоскостью при выполнении операции на прямой кишке (тотальной мезоректумэктомии). Состояние CRM является одним из наиболее важных критериев распространенности опухолевого процесса, а, следовательно, и фактором прогноза выживаемости. Проведение неоадьювантного лечения направлено на понижение стадии опухолевого процесса, а при наличии положительного CRM, на уменьшение размеров опухоли и возможность выполнения R0-резекции. Критерием вовлеченности CRM являлось минимальное расстояние (< 1 мм) от края опухоли до мезоректальной фасции, прямой контакт с опухолью либо непосредственная ее инфильтрация. При расстоянии в 1 мм и более циркулярный край резекции был отрицательным. У всех пациентов оценка состояния CRM проводилась по данным МРТ до и после неоадьювантного лечения. Из 112 пациентов у 35 (31,2%) по данным МРТ было отмечено вовлечение циркулярного края резекции, в то время как по данным патоморфологического исследования препарата – только в 25 (17,8%) случаях.

Проведено сопоставление результатов стадирования по данным МРТ и результатов патоморфологического исследования в определении состояния CRM (таблица 4).

Таблица 4 – Диагностические показатели эффективности МРТ в оценке статуса CRM
(n = 112)

Параметр	МРТ
Чувствительность, %	84,0
Специфичность, %	83,9
Точность, %	83,9
Прогностическая ценность положительного результата, %	60,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	94,0

Как следует из данных таблицы 4, МРТ позволяла с высокой точностью (84%, AUC = 0,84) определять вероятность вовлечения потенциального края резекции (CRM). При этом полученные нами данные чувствительности и специфичности соответствуют представленным в литературе. Низкий показатель прогностической ценности положительного результата (60%) наблюдался из-за наличия большого количества ложноположительных случаев, по всей видимости, связанных с трудностью дифференциальной диагностики фиброза и остаточной опухолевой ткани на фоне проведенного лечения, так как при первичном исследовании предполагалось вовлечение потенциального латерального края резекции.

Определение инвазии экстрамуральных венозных сосудов мезоректума (EMVI). Экстрамуральная венозная инвазия представляла собой разрастание опухолевого тромба вокруг венозного сосуда в мезоректальной клетчатке либо распространение опухолевой ткани с инвазией его стенки. На МРТ EMVI характеризовалась наличием опухолевых структур, выходящих за пределы стенки мезоректальных сосудов разного калибра, или наличием участков локального расширения сосудов, схожих по интенсивности с первичной опухолью, либо

имеющие более низкий МР-сигнал на T2-ВИ. Наличие EMVI по данным МРТ отмечалась у 26 (23,2%) из 112 пациентов, в то время как по данным патоморфологического исследования – только у 16 (14,2%) пациентов.

Проведено сопоставление результатов определения наличия или отсутствия EMVI по данным МРТ и патоморфологического исследования (таблица 5).

Таблица 5 – Диагностические показатели эффективности МРТ в оценке EMVI
(n = 112)

Параметр	МРТ
Чувствительность, %	75,0
Специфичность, %	85,4
Точность, %	83,9
Прогностическая ценность положительного результата, %	46,0
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	95,0

Из представленных в таблице 5 данных следует, что точность МРТ в диагностике экстрамуральной венозной инвазии составила 83,9% (AUC = 0,802). Невысокие данные прогностической ценности положительного результата (46%) связаны с большим количеством ложноположительных случаев, по всей видимости, являющихся причиной некоторой недооценки удаленных препаратов [Bae J. et al., 2019].

Определение степени регресса опухоли (TRG). На сегодняшний день одним из наиболее важных критериев оценки эффективности неoadъювантного лечения РПК является определение степени регресса опухоли (TRG), который характеризует соотношение фиброза и остаточной опухолевой ткани после ХЛТ. Согласно ряду исследований, данный критерий дает возможность скорректировать тактику ведения пациента, а при предполагаемом полном ответе – отсрочить планируемую операцию или отказаться от нее.

В исследовании значительно преобладали III и IV степени регресса опухоли, как по данным МРТ – 41 (36,5%) и 42 (37,5%), так и по данным гистологического исследования 34 (30%) и 39 (35%) случаев. При этом по данным МРТ полный ответ наблюдался у 7 (6%) пациентов, в то время как по данным гистологического исследования – в 10 (9%) случаях. Для определения диагностической эффективности пациенты были распределены на группы с «хорошим» (TRG I и TRG II) и «плохим» ответом (TRG III и TRG IV). Полученные диагностические показатели эффективности МРТ в определении «хорошего» и «плохого» ответа опухоли (TRG) представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Диагностические показатели эффективности МРТ в определении «хорошего» и «плохого» ответа опухоли (TRG) (n = 112)

Параметр	МРТ
Чувствительность, %	46,0
Специфичность, %	86,3
Точность, %	72,3
Прогностическая ценность положительного результата, %	64,3
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	75,0

Как следует из данных таблицы 6, магнитно-резонансное исследование позволяло определять больных с «хорошим» и «плохим» ответом на проводимую терапию с точностью до 72,3% ($AUC = 0,662$). Показатели чувствительности и точности mrTRG, в сравнении с патоморфологическими данными (pTRG), оказались недостаточно высокими. В качестве одной из причин сложности дифференцировки наличия остаточной опухолевой ткани в структуре фиброза после неoadъювантного лечения являлось наличие постлучевого отека стенок кишки, а также фокусы некроза в структуре фиброза, которые могли симулировать неоднородный МР-сигнал с сохраняющимися участками опухолевой ткани, что объясняет частое занижение степени регресса опухоли и определение «плохого» ответа на МРТ (mrTRG III–IV), и вследствие этого – большого количества ложноотрицательных результатов.

Таким образом, наибольшей диагностической эффективностью, в сравнении с патоморфологическими данными, обладали такие факторы прогноза по данным МРТ, как: определение категории N (точность 91,6%; $AUC = 0,88$), CRM (точность 83,9%; $AUC = 0,84$) и EMVI (точность 83,9%; $AUC = 0,80$). В то время как диагностическая эффективность определения категории T (точность 78,6%; $AUC = 0,773$) и определения TRG (точность 72,3%; $AUC = 0,66$) была относительно низкой.

Полученные данные указывают на высокие диагностические показатели МРТ в оценке эффективности неoadъювантного лечения, а также в качестве факторов прогноза дальнейшего течения заболевания в сравнении с данными патоморфологии.

Отдаленные результаты комплексного лечения местнораспространенного рака прямой кишки

Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2011 по сентябрь 2019 года. Медиана наблюдения составила 43,5 месяца.

В процессе наблюдения из 112 больных 85 (75,9%) пациентов живы, 12 (10,7%) – умерло от причин, не связанных с прогрессированием основного заболевания. У 38 (33,0%) – выявлено прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или появления отдаленных метастазов в течение 23 ± 18 месяцев (медиана равна 17 месяцам), что у 14 (36,8%) из них это стало причиной смерти, причем 1 (0,89%) пациент умер всего через 5 месяцев.

При анализе безрецидивной выживаемости пациентов (рисунок 1а), выявлено, что одногодичная и двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составили 88 и 80% соответственно. А трехлетняя безрецидивная выживаемость – 73%. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов была равна 38,5 месяца.

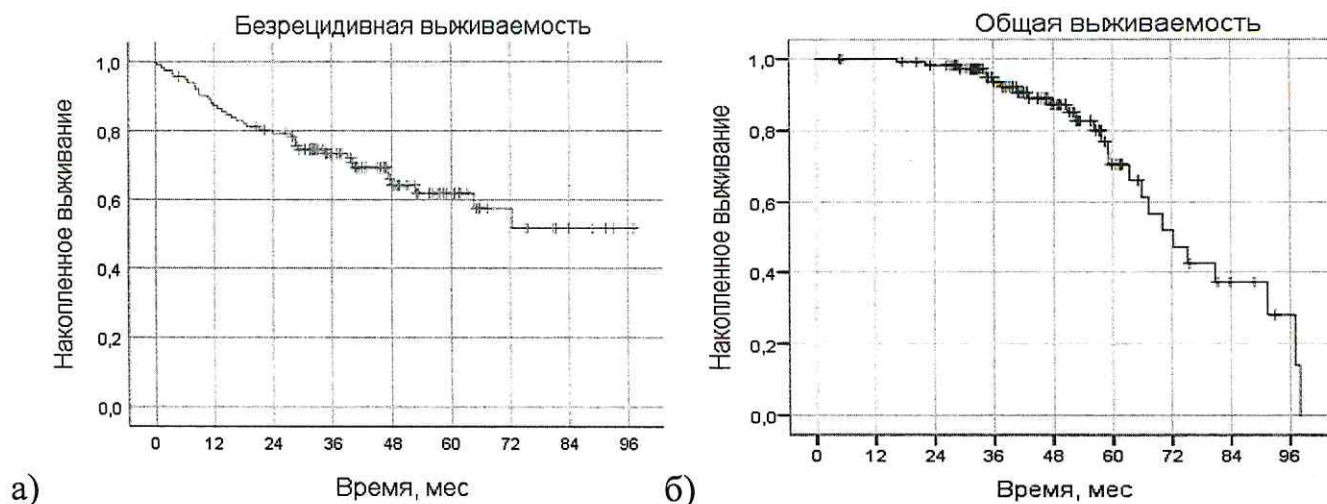


Рисунок 1 – Безрецидивная выживаемость больных с МРРПК (а);
общая выживаемость больных с МРРПК (б)

Показатели одногодичной и двухлетней общей выживаемости составили 100 и 98% соответственно (рисунок 1б). Показатель трехлетней общей выживаемости пациентов после комбинированного лечения РПК – 94%. Медиана общей выживаемости пациентов составила 44 месяца.

Анализ факторов прогноза выживаемости. Для сравнительного анализа были использованы основные прогностические факторы, определяющие степень местной распространенности процесса после проведенного неoadъювантного лечения: состояние циркулярной границы резекции (CRM), наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии (EMVI), наличие или отсутствие метастатически пораженных мезоректальных ЛУ и глубина инвазии мезоректальной клетчатки первичной опухолью ($\leq T3b$ и $> T3b$). Глубина инвазии опухолью на 5 мм была выбрана в качестве порогового значения в связи с достаточным количеством исследований, доказывающих значительное снижение показателей выживаемости у пациентов с глубиной распространения более, чем $T3b$, при этом значимого различия в выживаемости пациентов с $T2$ -, $T3a$ - и $T3b$ -опухолями выявлено не было [Nougaret S. et al., 2013; Taylor F. et al., 2011]. Следует отметить, что в представленном исследовании проводилась оценка прогностических факторов, полученных не только в результате анализа МРТ малого таза, выполненного в предоперационном периоде после окончания неoadъювантного лечения, но и при патоморфологической оценке послеоперационного материала.

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от значений различных факторов прогноза у больных РПК, а также для определения наиболее значимых факторов был проведен анализ выживаемости по Каплану–Майеру и регрессионный анализ Кокса.

При исследовании базы данных в однофакторных моделях безрецидивной выживаемости по Каплану–Майеру пациентов после комплексного лечения по поводу РПК порогового уровня значимости $p < 0,05$ достигли факторы: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI) ($p = 0,0001$), глубина инвазии мезоректума (mrT) ($p = 0,015$) и состояние ЛУ (mrN) ($p = 0,001$) – по данным МРТ;

состояние циркулярного края резекции (pCRM) ($p = 0,002$), экстрамуральная венозная инвазия (pEMVI) ($p = 0,042$), глубина инвазии мезоректума (pT) ($p = 0,035$) и состояние ЛУ (pN) ($p = 0,001$) – по патоморфологическим данным.

Для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса при оценке безрецидивной выживаемости пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов безрецидивной выживаемости пациентов после комплексного лечения РПК

Характеристика	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp (B)	Wald χ^2	Log-Rank Test p
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI)	1,300	0,347	3,671	14,042	0,0001
Метастатическое поражение ЛУ по данным МРТ (mrN)	0,436	0,361	1,547	1,459	0,228
Состояние циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM)	0,762	0,353	2,142	4,652	0,031
$\chi^2 = 31,922$, $df = 3$, $p = 0,0001$					

Как представлено в таблице 7, при анализе безрецидивной выживаемости с применением регрессии Кокса у пациентов после комплексного лечения РПК статистическую значимость сохранил фактор наличия или отсутствия экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) (рисунок 2а) и состояние потенциального циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) (рисунок 2б).

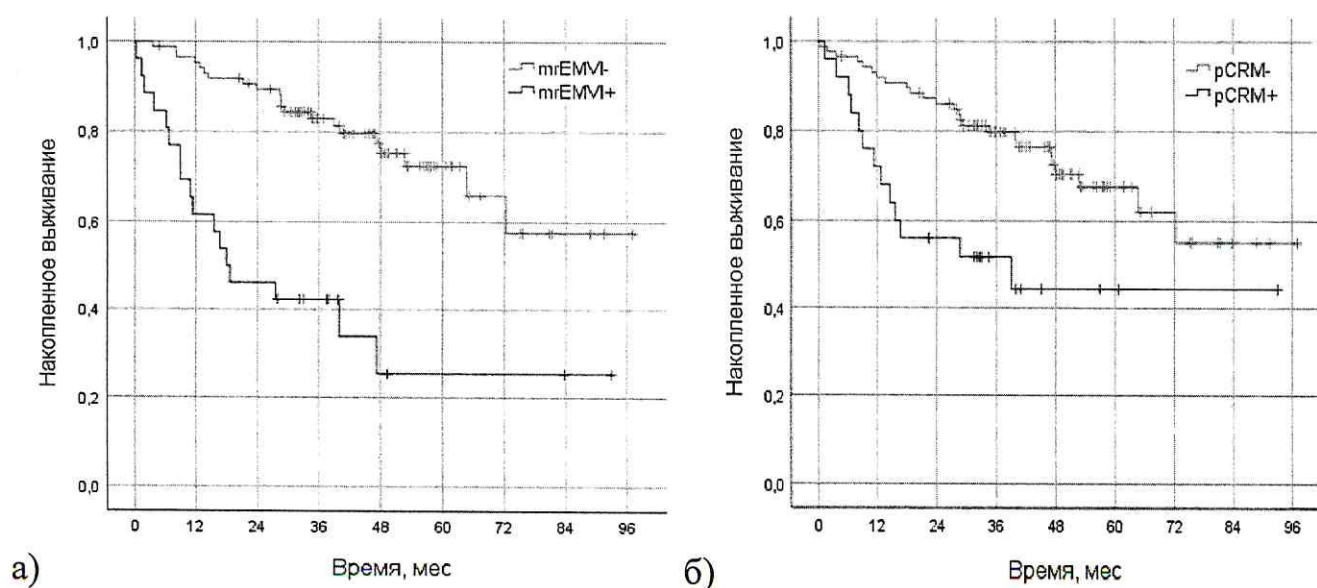


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от:
наличия или отсутствия mrEMVI (Log-Rank Test $p = 0,0001$) (а);
вовлечения циркулярной границы резекции (pCRM) (Log-Rank Test $p = 0,002$) (б)

При исследовании всего массива данных в однофакторных моделях общей выживаемости пациентов после комплексного лечения по поводу РПК, порогового уровня значимости $p < 0,05$ достигли факторы: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI) ($p = 0,0001$), глубина инвазии мезоректума $< T3b \leq (mrT)$ ($p = 0,012$), наличие или отсутствие метастатического поражения ЛУ (mrN) ($p = 0,026$) – по данным МРТ; экстрамуральная венозная инвазия (pEMVI) ($p = 0,032$), состояние ЛУ (pN) ($p = 0,007$) – по патоморфологическим данным.

Для определения наиболее значимых факторов была построена регрессионная модель Кокса при оценке общей выживаемости пациентов (таблица 8).

Таблица 8 – Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов общей выживаемости пациентов после комплексного лечения РПК

Характеристика	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp (B)	Wald χ^2	Log-Rank Test p
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI)	1,528	0,418	4,609	13,369	0,0001
Глубина инвазии мезоректума (mrT)	0,620	0,448	1,859	1,912	0,167
$\chi^2 = 23,098$, df=2 , $p = 0,0001$					

Как представлено в таблице 8, при анализе общей выживаемости с применением регрессии Кокса у пациентов после комплексного лечения РПК единственным статистически значимым фактором являлась экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) (рисунок 3).

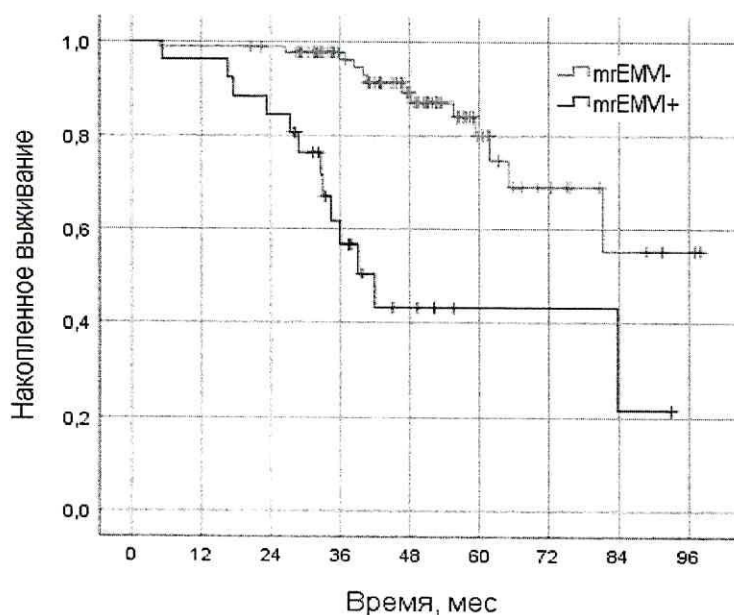


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия mrEMVI (Log-Rank Test $p = 0,0001$)

Таким образом, на основании оценки полученных результатов анализа показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов с МРРПК при использовании регрессионной модели Кокса наиболее значимыми независимыми прогностическими факторами являлись: экстрамуральная венозная инвазия – по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$) и состояние циркулярного края резекции – по патоморфологическим данным (pCRM) ($p = 0,031$).

Анализ критериев оценки эффективности лечения. В качестве предполагаемых критериев эффективности неoadъювантного лечения МРРПК нами были отобраны наиболее распространенные и доступные к использованию в рутинной практике МР- и патоморфологические критерии эффективности лечения. Был проанализирован ряд литературных источников и систематических обзоров, в результате чего были определены пороговые значения распределения пациентов на группы с «хорошим» ответом и «плохим» ответом.

Изменение категории Т – признаком «хорошего» ответа являлось изменение критерия в меньшую сторону. Если категория Т оставалась неизменной либо отмечалось ее увеличение, то пациенты были отнесены в группу с «плохим» ответом. Изменение категории N – «хорошим» ответом являлся регресс метастатически пораженных ЛУ в мезоректальной клетчатке после проведения неoadъювантного лечения либо их отсутствие на предоперационном МРТ. Если в мезоректальной клетчатке оставались метастатически пораженные ЛУ, то пациенты попадали в группу с «плохим» ответом. Изменение протяженности опухоли – изменение размера на 20% и более, по сравнению с первичным МРТ, расценивалось как «хороший» ответ, а при уменьшении опухоли менее, чем на 20%, больные попадали в группу с «плохим» ответом. Изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) – уменьшение объема опухолевой ткани менее, чем на 30% при контрольной МРТ, расценивалось как признак «плохого» ответа, в то время как при уменьшении на 30% и более, пациенты попадали в группу с «хорошим» ответом.

Степень регресса опухоли по Mandard определялась как по данным МРТ, так и при патоморфологическом исследовании (TRG) – пациенты у которых фиброз составлял 75% и более (I–II степень лучевого патоморфоза по Mandard), были отнесены в группу с «хорошим» ответом, и наоборот, при преобладании МР-сигнала средней интенсивности от опухолевой ткани (фиброз составлял < 75%, III–IV степень лучевого патоморфоза по Mandard) пациенты определялись в группу с «плохим» ответом.

Для оценки общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от значений различных критериев оценки эффективности лечения у больных РПК, а также для определения наиболее значимых критериев был проведен анализ выживаемости по Каплану–Майеру и регрессионный анализ Кокса (таблица 9).

Таблица 9 – Регрессионный анализ Кокса критериев эффективности при оценке безрецидивной выживаемости пациентов после комплексного лечения РПК

Характеристика	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp (B)	Wald χ^2	Log-Rank Test p
Изменение категории T	0,845	0,480	2,328	3,093	0,079
Изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis)	0,895	0,367	2,447	5,955	0,015
Степень регресса опухоли по данным MPT (mrTRG)	1,521	0,638	0,429	5,683	0,017
Степень регресса опухоли по данным гистологии (pTRG)	-0,847	0,408	4,579	4,309	0,038
$\chi^2 = 19,129$, df = 4, p = 0,001					

Как показано в таблице 9, у пациентов после комплексного лечения РПК статистическую значимость в определении безрецидивной выживаемости сохранили следующие критерии эффективности: изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) (рисунок 4а), степень регресса опухоли по данным MPT (mrTRG) (p = 0,017) и по патоморфологическим данным (pTRG) (рисунок 4б).

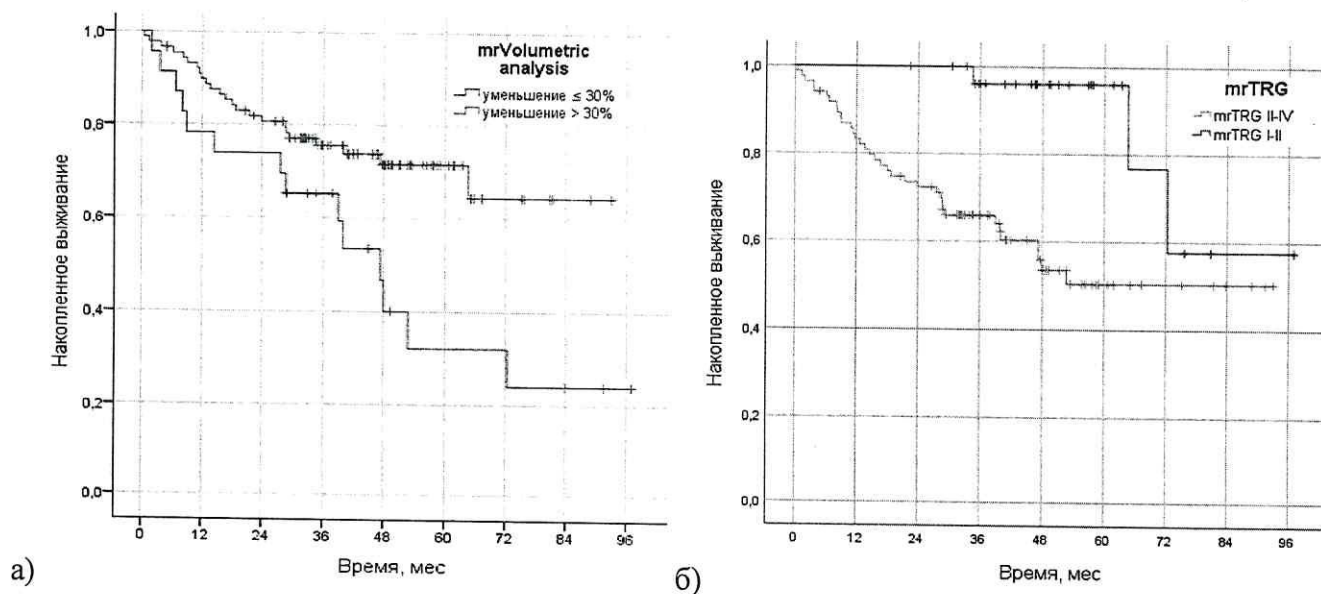


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от: изменения объема опухоли (mrVolumetric analysis) (Log-Rank Test p = 0,008) (а); степени регресса опухоли по данным MPT (mrTRG) (Log-Rank Test p = 0,002) (б)

Таблица 10 – Регрессионный анализ Кокса критериев эффективности при оценке общей выживаемости пациентов после комплексного лечения РПК

Характеристика	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp (B)	Wald χ^2	Log-Rank Test p
Изменение категории N	0,959	0,482	2,610	3,961	0,047
Степень регресса опухоли по данным MPT (mrTRG)	1,405	0,745	4,076	3,561	0,059
$\chi^2 = 10,124$, df = 2, p = 0,006					

Как представлено в таблице 10, при анализе общей выживаемости с применением регрессии Кокса у пациентов после комплексного лечения РПК статистически значимым критерием оценки эффективности лечения являлось изменение категории N (рисунок 5а), и определялась тенденция к статистической значимости степени регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) (рисунок 5б).

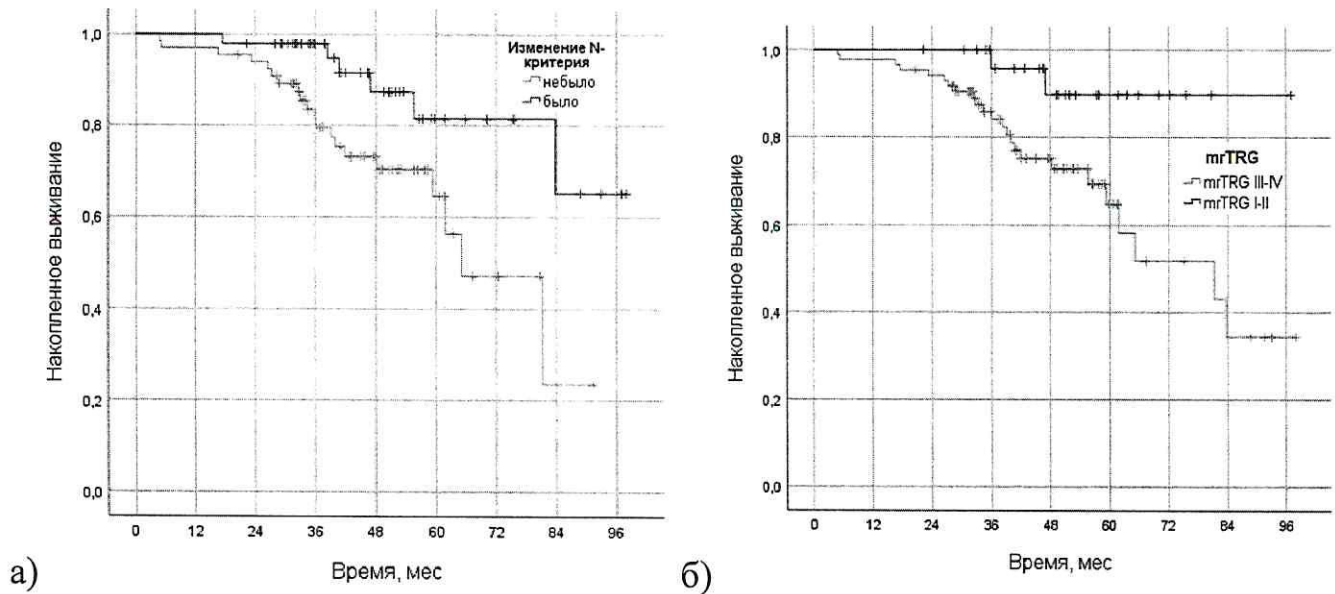


Рисунок 5 – Общая выживаемость больных в зависимости от:
изменения категории N (Log-Rank Test $p = 0,011$) (а);
степени регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) (Log-Rank Test $p = 0,015$) (б)

На основании оценки полученных результатов анализа показателей безрецидивной и общей выживаемости пациентов были определены наиболее значимые критерии оценки эффективности лечения МРПК: изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$), изменение категории N ($p = 0,047$), степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$) и по патоморфологическим данным (pTRG) ($p = 0,038$).

Таким образом, показатели трехлетней безрецидивной и общей выживаемости больных составили 73 и 94% соответственно. Независимыми показателями эффективности неoadъювантного лечения и факторами прогноза выживаемости МРПК являлись: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI), циркулярный край резекции (pCRM), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis), изменение категории N, степень регресса опухоли (mrTRG и pTRG).

Полученные в настоящем исследовании данные показали, что использование МРТ для оценки неoadъювантного лечения позволяет еще до оперативного вмешательства определить наличие факторов, которые могут повлиять на общую и безрецидивную выживаемость, что в свою очередь дает возможность скорректировать тактику лечения. Кроме этого, дополнительное использование патоморфологических данных, полученных уже после операции, позволяет определить пациентов с высоким риском возникновения рецидива, дать дополнительную информацию о чувствительности первичной опухоли к неoadъювантному лечению и тем самым назначить им оптимальное адъювантное лечение.

Определение моделей прогнозирования появления рецидива. Для определения прогностической значимости различных предикторов, влияющих на выживаемость пациентов, а также возможности стратификации конкретного пациента в группы «благоприятного» или «неблагоприятного» прогноза, выявляемых на предоперационном этапе, после проведения неoadъювантного лечения по данным МРТ, был использован метод многофакторного анализа логистической регрессии.

Зависимой переменной являлся факт наличия рецидива у наблюдаемого пациента. В качестве потенциальных предикторов безрецидивной выживаемости рассматривались наиболее значимые МР-параметры, полученные с применением регрессии Кокса, которые влияли на время дожития: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis), изменение категории N, степень регресса опухоли (mrTRG).

Результаты исследования взаимосвязи используемых параметров с фактом возникновения рецидива представлены в таблице 11.

Таблица 11– Результаты логистической регрессии

Предиктор	Коэффициент регрессии (b-фактор)	Стандартная ошибка (SE – Spin Echo)	Wald χ^2	Log-Rank Test p
Константа	-1,999	0,633	9,982	0,002
mrEMVI	1,444	0,529	7,454	0,006
mrVolumetric analysis	1,368	0,563	5,894	0,015
mrTRG	1,433	0,712	4,047	0,044

Согласно данным таблицы 11, значимыми предикторами возникновения рецидива у пациентов с МРРПК являлись: наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,006$), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$) и степень регресса опухоли (mrTRG) ($p = 0,044$).

Детальная характеристика прогностической значимости выявленных предикторов представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Прогностическая значимость предикторов безрецидивной выживаемости у пациентов после комплексного лечения РПК

Предиктор	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
mrEMVI	4,238	1,503	11,952
mrVolumetric analysis	3,927	1,302	11,846
mrTRG	4,190	1,037	16,919

Используя представленные в таблице 11 данные, рассчитывалась вероятность возникновения рецидива у пациента, получившего комплексное лечение по поводу местнораспространенного РПК, по формуле (1):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

Параметр z в приведенном уравнении (1) вычислялся с использованием данных таблицы 11 согласно следующей формуле (2):

$$z = 1,444 \times X_1 + 1,368 \times X_2 + 1,433 \times X_3 - 1,999 \quad (2)$$

Используемый для расчетов, согласно представленной формуле, показатель « X_1 » принимал значение «1» при наличии у пациента экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) по данным МРТ, в иных случаях значение показателя принималось равным нулю; показатель « X_2 » принимал значение «1» при уменьшении объема опухоли менее, чем на 30%, и «0» – при уменьшении объема на 30% и более; показатель « X_3 » принимал значение «1» при степени регресса опухоли TRG III–VI и «0» – при степени регресса TRG I–II.

Результаты оценки калибрационной адекватности прогностического алгоритма, согласно тесту Хосмера–Лемешова, свидетельствовали об адекватности модели: $\chi^2 = 10,119$, число степеней свободы = 4, а значимость полученной нами регрессионной модели имела высокий уровень ($p < 0,001$). При этом показатель конкордантности представленного уравнения (процент верных отнесений) составил 76,8%, чувствительность и специфичность составили 82,4 и 65,8% соответственно.

Таким образом, полученное уравнение логистической регрессии (1) позволило определять для каждого пациента вероятность возникновения рецидива, тем самым давая возможность стратифицировать пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом на дооперационном этапе, а показатель отношения шансов – оценить «вклад» отдельного показателя в уравнении.

Отдаленные результаты неoadъювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки у пациентов с предполагаемым полным ответом

С целью оптимизации алгоритма мониторинга и ведения больных с предполагаемым полным клиническим ответом на неoadъювантное лечение местнораспространенного рака прямой кишки по данным МРТ были проанализированы показатели 51 пациента, получавших лечение в период с 2016 по 2019 год. Всем пациентам было проведено неoadъювантное лечение в виде ХЛТ либо ХЛТ, дополненной консолидирующей системной химиотерапией. При контрольном исследовании у этих пациентов был выставлен полный или «почти полный» ответ опухоли по данным МРТ (степень регресса опухоли mrTRG I–II). Из 51 пациента 24 человека отказалось от оперативного вмешательства, выбрав тактику активного динамического наблюдения (Watch and Wait), а 27 пациентов выбрало хирургическое вмешательство.

Оценка безрецидивной выживаемости пациентов с комбинированным лечением рака прямой кишки. В процессе наблюдения из 27 больных, которым было выполнено хирургическое лечение, все пациенты живы, а у 3 (11,1%) выявлено прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или появления отдаленных метастазов с медианой времени, равной 14,5 месяца.

При анализе безрецидивной выживаемости пациентов (рисунок 6а), установлено, что годовичная и двухлетняя безрецидивная выживаемость больных составила 96 и 84% соответственно. Медиана времени безрецидивной выживаемости была равна 24 месяцам, а среднее количество месяцев – 26,9.

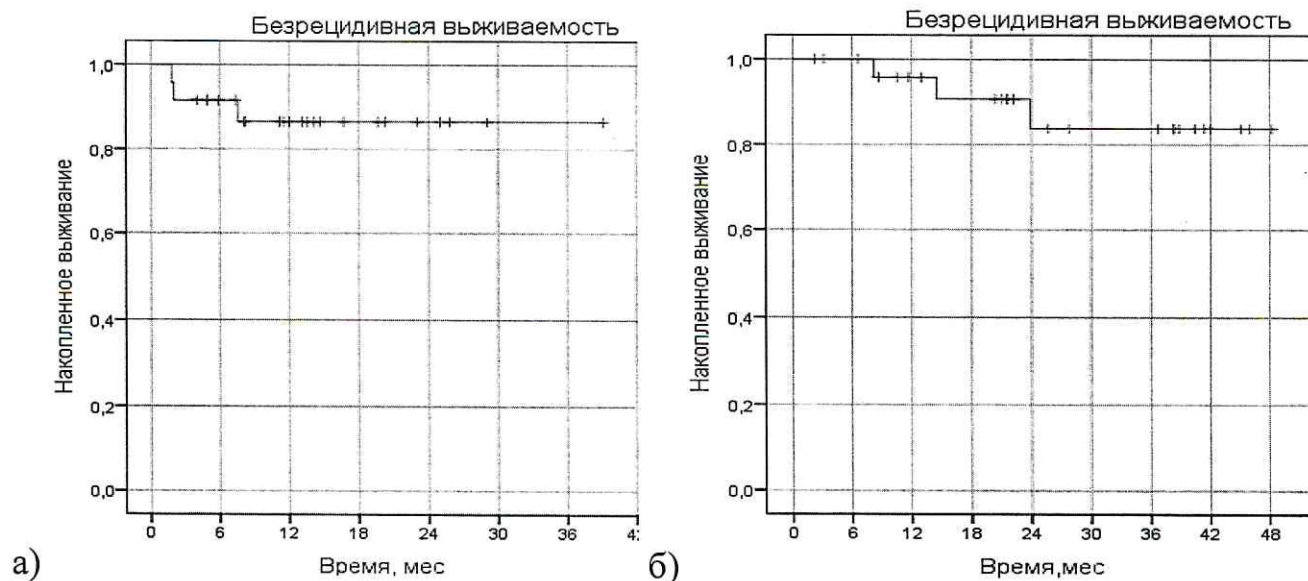


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость по Каплану–Майеру больных с mrTRG I–II: с проведенным хирургическим вмешательством (а); с активным динамическим наблюдением (Watch and Wait), без проведения оперативного вмешательства (б)

Оценка безрецидивной выживаемости пациентов с неoadьювантным лечением рака прямой кишки. В процессе наблюдения из 24 больных, отказавшихся от операции и выбравших тактику активного динамического наблюдения, все пациенты живы, а у 3 (12,5%) выявлено прогрессирование заболевания в виде местного рецидива или появления отдаленных метастазов с медианой времени, равной 2,04 месяца.

Показатели годовичной и двухлетней безрецидивной выживаемости составили 92 и 86% соответственно (рисунок 6б). Медиана времени безрецидивной выживаемости пациентов составила 14,6 месяца, а среднее количество месяцев – 16.

Таким образом, показатели однолетней и двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с предполагаемым полным ответом по данным МРТ (mrTRG I–II) и проведенным хирургическим вмешательством составили соответственно 96 и 84%, а в группе пациентов с активным динамическим наблюдением, без оперативного вмешательства – 92 и 86%, что говорит об отсутствии значимых различий частоты возникновения рецидивов и одинаковой продолжительности безрецидивного периода в исследуемых группах ($p = 0,475$) и, соответственно, сопоставимой выживаемости. Выявляемый по данным МРТ

полный или «почти полный» ответ позволяет отбирать пациентов, которым возможно активное динамическое наблюдение (Watch and Wait), тем самым давая возможность избежать резекции (экстирпации) прямой кишки.

ВЫВОДЫ

1. МРТ является высокоинформативным методом в оценке эффективности лечения и прогноза течения МРРПК после неoadъювантного лечения с показателями точности: категории Т (78,6%; AUC = 0,773); категории N (91,6%; AUC = 0,88); вовлеченности потенциального циркулярного края резекции (CRM) (83,9%; AUC = 0,84); инвазии экстрамуральных венозных сосудов мезоректума (EMVI) (83,9%; AUC = 0,80); степени регресса опухоли (TRG) (72,3%; AUC = 0,66).

2. Независимыми показателями эффективности неoadъювантного лечения и факторами прогноза выживаемости пациентов с МРРПК являются: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI) ($p = 0,0001$); изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$); изменение категории N ($p = 0,047$); степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$); степень патоморфологического регресса опухоли (pTRG) ($p = 0,038$) и состояние циркулярного края резекции (pCRM) ($p = 0,031$).

3. Индивидуальная вероятность возникновения рецидива после комбинированного лечения как показатель неблагоприятного прогноза течения заболевания основана на МР-критериях: наличии экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) ($p = 0,006$), изменении объема опухоли $\leq 30\%$ (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$) и степени регресса опухоли (mrTRG III–IV) ($p = 0,044$). Точность метода (модели) составляет 76,8%, чувствительность – 82,4% и специфичность – 65,8%.

4. Использование МРТ у пациентов с полным или «почти полным» ответом (mrTRG I–II) позволяет контролировать ремиссию опухоли и при медиане наблюдения 14,6 месяца у 86% пациентов избежать резекции (экстирпации) прямой кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритме обследования пациентов с МРРПК, помимо выполнения МРТ на первичном этапе, необходимо проведение исследования после окончания неoadъювантного лечения для «рестадирования» опухоли и оценки его эффективности.

2. Обязательным является соблюдение методики сканирования, в частности, ориентации прицельных срезов с учетом пространственного положения опухоли относительно стенки кишки.

3. Оптимальным сроком выполнения повторного МРТ у больных с МРРПК является 8–10 недель после окончания неoadъювантного лечения. При этом возможно выполнение МРТ для оценки промежуточного результата от проведенной ХЛТ через 6–8 недель – после ее окончания и через 10–12 недель – при достижении максимального эффекта.

4. МРТ позволяет на дооперационном этапе определить пациентов с высокой процентной вероятностью возникновения рецидива, тем самым скорректировать тактику ведения путем назначения им дополнительного неоадьювантного лекарственного лечения.

5. При планировании тактики ведения пациента после комбинированного лечения целесообразным является сочетанная оценка как МР-критериев, так и патоморфологических критериев эффективности лечения и факторов прогноза выживаемости.

Разработаны протоколы описания МРТ-исследования малого таза для первичного стадирования РПК: Протокол № 1. Магнитно-резонансная томография (Первичное МР-исследование для оценки степени распространенности) и для «рестадирования» РПК после проведенного неоадьювантного лечения: Протокол № 2. Магнитно-резонансная томография (МР-исследование для оценки эффекта неоадьювантного лечения).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема повышения эффективности неоадьювантного лечения МРРПК с помощью промежуточной оценки результата и коррекции проводимой терапии является одним из приоритетных направлений. Наряду с доказанной эффективностью применения МРТ и, в частности, такого критерия, как TRG, актуальным является автоматизация и использование нейронных сетей для градиентной оценки соотношения фиброза и остаточной опухолевой ткани в зоне интереса. Это позволит повысить точность диагностики, исключить отрицательное влияние таких факторов, как отек, некроз и другие постлучевые изменения.

Также целесообразно продолжить набор пациентов в группы с полным клиническим ответом на неоадьювантное лечение МРРПК, в том числе с учетом данных МРТ (TRG I–II), что позволит на достаточном количестве материала подтвердить возможность использования в клинической практике данного подхода ведения больных в рамках одного исследования.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гришко, П.Ю. Современный взгляд на принципы диагностики и лечения рака прямой кишки по данным МРТ (обзор литературы) / П.Ю. Гришко, С.С. Балясникова, Д.В. Самсонов и др. // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 7–26.
2. Гришко, П.Ю. Современный методический подход к проведению МРТ при раке прямой кишки / П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко, Ю.А. Гринфельд и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 102–107.
3. Гришко, П.Ю. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неоадьювантного лечения рака прямой кишки / П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко, О.В. Ивко и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 49–56.

4. Самсонов, Д.В. Прогностическое значение постлучевого регресса местнораспространенного рака прямой кишки / Д.В. Самсонов, А.М. Карачун, П.Ю. Гришко // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 135–141.
5. Гришко, П.Ю. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местнораспространенного рака прямой кишки / П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко, О.В. Ивко и др. // Тазовая хирургия и онкология. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 20–27.
6. Гришко, П.Ю. Мониторинг лечения местнораспространенного рака прямой кишки на основе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии / П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко // Сборник тезисов Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов СПб. – СПб., 2019. – С. 50.
7. Гришко, П.Ю. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности неoadъювантного лечения / П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко // Сборник тезисов Конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов СПб. – СПб., 2019. – С. 50.
8. Гришко, П.Ю. Применение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии для мониторинга лечения местнораспространенного рака прямой кишки / П.Ю. Гришко, Е.И. Ландо // Сборник материалов VIII Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019». – СПб., 2019. – С. 283.
9. Гришко, П.Ю. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в определении эффективности неoadъювантного лечения рака прямой кишки / П.Ю. Гришко, Ш.Р. Абдуллаева // Сборник материалов VIII Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2019». – СПб., 2019. – С. 288.
10. Grishko, P. Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography / P. Grishko, A. Mishchenko, V. Danilov, D. Samsonov // ESR. – Viena, Austria, 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi.10.26044/ecr2020/C-03713 (дата обращения 10.01.2020).
11. Grishko, P. Possibilities of multi-parametric magnetic resonance imaging in the assessment of neoadjuvant treatment of rectal cancer / P. Grishko, A. Mishchenko, V. Danilov, D. Samsonov // ESR. – Viena, Austria, 2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: doi.10.26044/ecr2020/C-03717 (дата обращения 10.01.2020).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛУ – лимфатические узлы

МРРПК – местнораспространенный рак прямой кишки

МРТ – магнитно-резонансная томография

НХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия

РПК – рак прямой кишки

ХЛТ – химиолучевая терапия

CRM – Circumferential Resection Margin (циркулярный край резекции)

EMVI – Extramural Venous Invasion (экстрамуральная венозная инвазия)

ROC – Receiver Operator Characteristic (операционная характеристика приемника)

TRG – Tumour Regression Grade (степень регресса опухоли)