

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местно-распространенного рака прямой кишки

П.Ю. Гришко¹, А.В. Мищенко^{1, 2}, О.В. Ивко¹, Д.В. Самсонов¹, А.М. Карачун¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Павел Юрьевич Гришко dr.grishko@mail.ru

Цель исследования — определить предикторы эффективности неoadъювантного лечения рака прямой кишки на основе анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены данные 112 больных раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение в объеме предоперационной химиолучевой терапии ($n = 85$) и химиолучевой терапии, дополненной неoadъювантной полихимиотерапией ($n = 27$), с последующим хирургическим вмешательством. Для определения наиболее значимых факторов прогноза и критериев оценки эффективности лечения, влияющих на показатели общей и безрецидивной выживаемости, был проведен анализ выживаемости по Каплану—Мейеру и регрессионный анализ Кокса.

Результаты. На безрецидивную выживаемость пациентов при мультивариантном анализе значимо влияли наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), состояние потенциального циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) ($p = 0,031$), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$), степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$) и по патоморфологическим данным (pTRG) ($p = 0,038$). Независимыми предикторами общей выживаемости пациентов являлись экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), изменение N-критерия ($p = 0,047$) и степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,059$). На основе наиболее значимых МР-критериев была разработана математическая модель прогнозирования риска возникновения рецидива на дооперационном этапе у пациентов после неoadъювантного лечения.

Выводы. МРТ позволяет как на дооперационном этапе стратифицировать пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, так и в сочетании с данными патоморфологии оптимизировать ведение пациентов после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: рак прямой кишки, диагностика, оценка распространенности, неoadъювантное лечение, магнитно-резонансная томография, выживаемость

Для цитирования: Гришко П.Ю., Мищенко А.В., Ивко О.В. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):20–7.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-20-27



Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography

P. Yu. Grishko¹, A. V. Mishchenko^{1, 2}, O. V. Ivko¹, D. V. Samsonov¹, A. M. Karachun¹

¹N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, 197758 Saint Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Health Department; 17/1 Baumanskaya St., 105005 Moscow, Russia

Objective: to determine the predicting factors for the effectiveness of neoadjuvant treatment in colorectal cancer based on the analysis of overall and relapse-free survival, as well as the possibility of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in stratifying patients into groups with favorable and unfavorable clinical course.

Materials and methods. 112 patients who received preoperative chemoradiotherapy ($n = 85$) and chemoradiotherapy supplemented with neoadjuvant polychemotherapy ($n = 27$) followed by surgery were enrolled in retrospective study. To determine the most significant predicting factors and criteria for evaluating the effectiveness of treatment that affect overall and relapse-free survival, Kaplan—Meier estimator and Cox regression were used.

Results. The relapse-free survival was significantly affected by the presence or absence of extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI) ($p = 0.0001$), circumferential resection margin status according to pathomorphological data (pCRM) ($p = 0.031$), change in volume of tumor (mrVolumetric analysis) ($p = 0.015$), tumor regression grade according to MRI (mrTRG) ($p = 0.017$) and pathomorphological data

(pTRG) ($p = 0.038$). Independent predictors of overall survival were: extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI) ($p = 0.0001$), posttreatment N staging ($p = 0.047$) and tumor regression grade according to MRI (mrTRG) ($p = 0.059$). Based on the most significant MR criteria, a mathematical model was developed to predict the risk of relapse after neoadjuvant treatment.

Conclusions. MRI allows stratifying patients into groups with a favorable and unfavorable prognosis at the preoperative stage and optimizing the management of patients after surgery taking into account pathomorphological data.

Key words: rectal cancer, diagnostics, disease extent assessment, neoadjuvant chemotherapy, magnetic resonance imaging, survival

For citation: Grishko P. Yu., Mishchenko A. V., Ivko O. V. et al. Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):20–7. (In Russ.).

Введение

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает одно из лидирующих мест как в первичной оценке распространенности рака прямой кишки (РПК), так и при его рестадировании после окончания неoadъювантного лечения [1]. Выявление опухолевого процесса уже на поздних стадиях с большой распространенностью привело к широкому применению в практике химиолучевой терапии или неoadъювантной полихимиотерапии, позволяющей дополнительно воздействовать на опухоль [2, 3].

Общеизвестно, что выживаемость пациентов при онкологической патологии напрямую зависит от стадии опухолевого процесса и его распространенности. Однако для понимания реакции опухоли на проводимое лечение и прогноза дальнейшего течения заболевания недостаточно одной лишь информации о распространенности процесса на том или ином этапе. Помимо основных МР- и патоморфологических факторов прогноза, определяющих степень местной распространенности РПК, таких как состояние циркулярного края резекции (circumferential resection margin, mrCRM и pCRM), наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии (extramural venous invasion, mrEMVI и pEMVI), глубина инвазии мезоректальной клетчатки первичной опухолью (mrT и pT) и наличие или отсутствие метастатически пораженных мезоректальных лимфатических узлов (mrN и pN), существует ряд качественных МР-критериев, позволяющих провести оценку эффективности лечения: изменение Т-критерия, изменение N-критерия (регресс метастатически пораженных лимфатических узлов), изменение протяженности опухоли, изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) и степень регресса опухоли (tumour regression grade, mrTRG и pTRG). Сравнительный анализ вышеперечисленных критериев со временем дожития и данными общей и безрецидивной выживаемости позволяет определить наиболее значимые показатели эффективности лечения, знание которых позволит оценить реакцию опухоли и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. На сегодняшний день большинство исследователей проводили изолированное сопоставление каждого из МР- и патоморфологических показателей выживаемости, при этом опубликованные данные в значительной степени раз-

нятся [4–6]. При этом важна не только оценка эффекта уже после хирургического вмешательства с целью назначения химиотерапии в адъювантном режиме, но и оценка на дооперационном этапе, позволяющая назначить дополнительные циклы неoadъювантной полихимиотерапии с целью повышения резектабельности опухоли и снижения риска прогрессирования. Резекция прямой кишки тесно связана как с наличием осложнений в раннем послеоперационном периоде, так и с ухудшением качества жизни, в первую очередь, при низком раке, после выполнения брюшно-промежностной экстирпации. В связи с этим современной тенденцией является безоперационный подход к ведению пациентов с предполагаемым полным ответом (тактика «наблюдай и жди», “watch and wait”) после неoadъювантного лечения, что, в свою очередь, также является важной задачей, вызывающей ряд трудностей [7].

Цель исследования — определить предикторы эффективности неoadъювантного лечения РПК на основе анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также возможности мультипараметрической МРТ в стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и исключения. В исследование были включены данные пациентов, получивших комплексное лечение по поводу аденокарциномы прямой кишки в период с января 2011 г. по декабрь 2016 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись проведение предоперационной химиолучевой терапии и наличие 1 из признаков по данным МРТ: стадия заболевания T3 или T4a, экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI⁺), положительный циркулярный край резекции (непосредственное его вовлечение или расстояние <1 мм до мезоректальной фасции) (mrCRM⁺).

Критериями исключения из исследования являлись наличие отдаленных метастазов или первично-множественных злокачественных новообразований, инвазия опухолью соседних органов и структур (стадия заболевания T4b).

С целью оценки распространенности и ответа опухоли МРТ органов малого таза выполняли перед

проведением неoadъювантного лечения и через 8–10 нед после его окончания.

Неoadъювантное лечение включало лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 50 Гр с введением 5-фторурацила или капецитабина в дни облучения. При этом некоторым пациентам дополнительно было проведено 3–6 циклов консолидирующей системной химиотерапии по схеме FOLFOX.

После окончания неoadъювантного лечения всем пациентам в зависимости от локализации опухолевого процесса и его распространенности выполняли хирургическое вмешательство в виде низкой передней резекции, брюшно-промежностной экстирпации или брюшно-анальной резекции.

Критерии оценки эффективности терапии. Как было указано выше, помимо определения распространенности процесса, в исследовании проводилась оценка МР-критериев эффективности неoadъювантного лечения.

1. Протяженность опухоли. Критерием ответа опухоли являлось уменьшение ее протяженности после проведенного лечения [8]. Изменение размера на 20 % и более по сравнению с данными первичной МРТ расценивалось как хороший ответ, а при уменьшении опухоли менее чем на 20 % больные попадали в группу с плохим ответом [9].
2. Объем опухоли (Volumetric analysis). Изменение объема опухоли на МР-изображениях после неoadъювантного лечения непосредственно отражает динамику опухолевого процесса и является наименее субъективным в сравнении с данными клинического пальцевого ректального исследованием и эндоскопии [10]. В данном исследовании для расчетов использовали формулу определения площади сектора кольца (произведение числа π на отношение угла сектора к углу полной окружности 360° и на разность квадратов большего и меньшего радиусов). В различных источниках литературы используемые пороговые значения в значительной степени варьировали. Так, S. Yeо и соавт. (2012) в своем исследовании использовали изменение объема опухоли более чем на 45 % и установили хорошую корреляцию с безрецидивной выживаемостью [10], в то же время Y. Нап и соавт. (2014) использовали значение в 60 % и также показали высокую корреляцию с безрецидивной выживаемостью [11]. Однако S. Nougaret и соавт. (2012) смогли определить оптимальную отсечку в 30 %, которую используют большинство исследователей [12]. Таким образом, в данном исследовании уменьшение объема опухолевой ткани менее чем на 30 % при контрольной МРТ расценивалось как признак плохого ответа, в то время как при уменьшении объема опухоли на 30 % и более пациенты попадали в группу с хорошим ответом.

3. Т-критерий. В качестве критерия ответа использовали изменение глубины инвазии кишечной стенки и распространенности процесса в мезоректальную клетчатку на фоне проведения неoadъювантного лечения [13]. Признаком хорошего ответа являлось изменение критерия в меньшую сторону. Если Т-критерий оставался неизменным либо отмечалось его увеличение, пациенты были отнесены в группу с плохим ответом.

4. N-критерий. В качестве критерия ответа использовали изменение N-статуса [14]. Хорошим ответом являлся регресс метастатически пораженных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке после проведения неoadъювантного лечения либо их отсутствие по данным предоперационной МРТ. Если в мезоректальной клетчатке оставались метастатически пораженные лимфатические узлы, пациенты попадали в группу с плохим ответом.

5. Степень регресса опухоли (TRG). Проводили оценку изменения структуры опухоли с определением процентного соотношения фиброзной ткани и остаточной опухолевой ткани. Для стадирования патоморфологического ответа и ответа по данным МРТ использовали 5-ступенчатую классификацию степени ответа по Mandard [4]. Учитывая данные источников литературы и систематических обзоров [15], пациенты, у которых фиброз составлял 75 % и более (I–II степень лучевого патоморфоза по Mandard), были отнесены в группу с хорошим ответом, а при преобладании МР-сигнала средней интенсивности от опухолевой ткани (фиброз менее 75 %, III–IV степень лучевого патоморфоза по Mandard) пациенты определялись в группу с плохим ответом.

Статистический анализ. 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.

Для определения наиболее значимых факторов прогноза и критериев оценки эффективности лечения, влияющих на показатели общей и безрецидивной выживаемости, были проведены анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионный анализ Кокса. Для определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива был использован метод бинарной логистической регрессии. При статистическом анализе применяли 95 % доверительный интервал. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива у пациента после проведенного неoadъювантного лечения была использована следующая формула:

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

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, при этом X_1 представляет значения независимых переменных, b_1 – результаты бинарной логистической регрессии, a – свободный коэффициент, $e = 2,71828182845904$ (натуральный логарифм).

Параметр z в приведенном уравнении рассчитывается с использованием данных логистической регрессии согласно следующей формуле:

$$z = 1,444 \times X_1 + 1,368 \times X_2 + 1,433 \times X_3 - 1,999.$$

При проведении расчетов показатель X_1 должен принимать значение 1 при наличии у пациента экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) по данным МРТ, а при ее отсутствии – 0; при уменьшении объема опухоли менее чем на 30 % показатель X_2 принимает значение 1, а при уменьшении объема на 30 % и более – 0; показатель X_3 принимает значение 1 при степени регресса опухоли TRG III–VI и значение 0 при степени регресса TRG I–II.

Результаты

В исследование было включено 112 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в исследование практически в равной степени были включены женщины и мужчины – 55 (49,1 %) и 57 (50,9 %) соответственно, при этом среднее значение возраста также было одинаковым. При анализе распространенности опухоли обращает на себя внимание преобладание пациентов с Т3-критерием как до лечения, так и после окончания неoadъювантной терапии.

Из 112 больных 85 (75,9 %) пациентов живы, а 12 (10,7 %) умерли от причин, не связанных с прогрессированием основного заболевания. Прогрессирование заболевания было отмечено у 38 (33 %) пациентов, из них у 14 (36,8 %) оно стало причиной смерти.

Всем пациентам была проведена неoadъювантная химиолучевая терапия, при этом 27 из них дополнительно получили 3–6 циклов системной химиотерапии до хирургической операции.

Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2011 г. по сентябрь 2019 г. с медианой срока наблюдения 43,5 мес.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 73 % (рис. 1), медиана безрецидивной выживаемости – 38,5 мес.

Трехлетняя общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения РПК составила 94 % с медианой выживаемости 44 мес (рис. 2).

В качестве предполагаемых предикторов эффективности неoadъювантного лечения РПК нами был

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 112$

Table 1. Patients characteristics, $n = 112$

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.–макс.) Mean age, years (min.–max.)	59,8 ± 9,3 (32–81)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	57 (50,9) 55 (49,1)
Категория Т перед неoadъювантным лечением, n (%): T stage before neoadjuvant treatment, n (%): 2 3 4a	2 (1,8) 94 (83,9) 16 (14,3)
Категория N перед неoadъювантным лечением, n (%): N stage before neoadjuvant treatment, n (%): 0 1 2	33 (29,5) 50 (44,6) 29 (25,9)
Категория Т после неoadъювантного лечения, n (%): T stage after neoadjuvant treatment, n (%): 1/0 2 3 4a	8 (7,1) 26 (23,3) 68 (60,7) 10 (8,9)
Категория N после неoadъювантного лечения, n (%): N stage after neoadjuvant treatment, n (%): 0 1 2	82 (73,2) 30 (26,8) 0

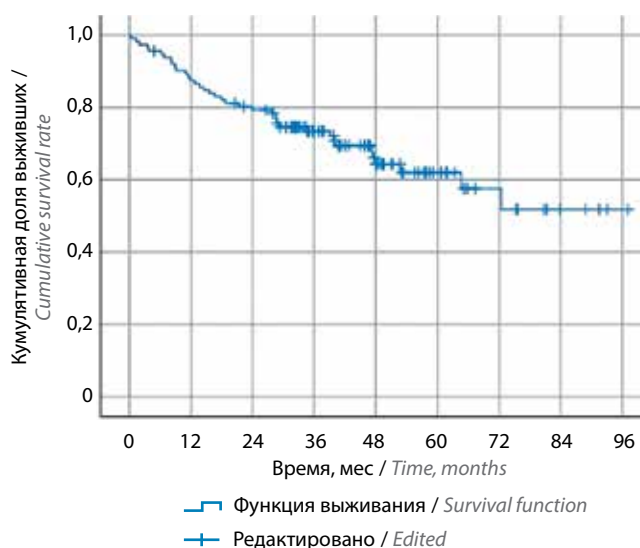


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных по Каплану–Мейеру

Fig. 1. Disease-free survival curve obtained from Kaplan–Meier analysis

Таблица 2. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов и критериев эффективности при оценке безрецидивной выживаемости
Table 2. Multivariate analysis for disease-free survival, using Cox proportional hazards regression model

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) Tumor volume change (mrVolumetric analysis)	2,447	1,193	5,021	0,015
Степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) Degree of tumor regression according to MRI (mrTRG)	0,429	1,311	15,997	0,017
Степень регресса опухоли по данным гистологического исследования (pTRG) Degree of tumor regression according to histological examination (pTRG)	4,579	0,193	0,954	0,038
$\chi^2 = 19,129$, $df = 4$, $p = 0,001$				
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) Extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI)	3,671	4,050	2,087	0,0001
Состояние циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) State of the circular edge of the resection according to pathomorphological data (pCRM)	2,142	2,142	1,072	0,031
$\chi^2 = 31,922$, $df = 3$, $p = 0,0001$				

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.
Note. MRI — magnetic resonance imaging.

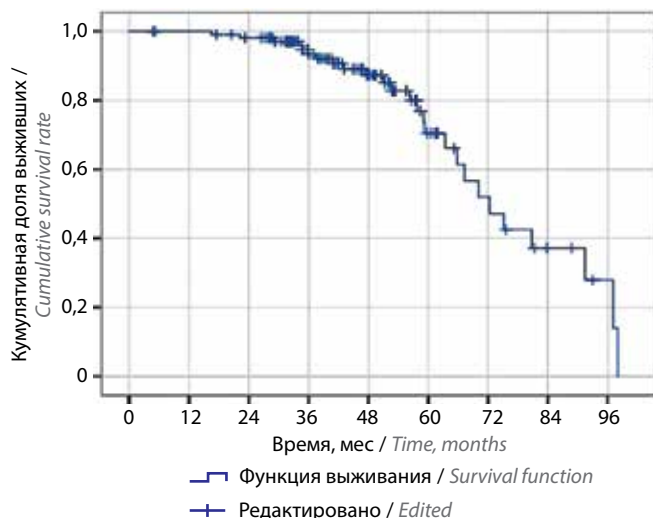


Рис. 2. Общая выживаемость больных по Каплану—Мейеру
Fig. 2. Overall survival curve obtained from Kaplan—Meier analysis

отобран ряд МР- и патоморфологических факторов прогноза и критериев эффективности. При оценке результатов наблюдения анализируемой группы пациентов установлено, что на безрецидивную выживаемость пациентов при мультивариантном анализе значимо влияли наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), состояние потенциального циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) ($p = 0,031$), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis)

($p = 0,015$), степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$) и по патоморфологическим данным (pTRG) ($p = 0,038$) (табл. 2). Остальные факторы не оказывали значимого влияния на безрецидивную выживаемость.

Последовательно проведенные однофакторный и многофакторный анализы показали в качестве независимых предикторов общей выживаемости пациентов экстрамуральную венозную инвазию по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), изменение N-критерия ($p = 0,047$) и степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,059$) (табл. 3).

В настоящем исследовании с целью персонализированной оценки степени ответа опухоли на неoadъювантное лечение до выполнения хирургического вмешательства был использован метод бинарной логистической регрессии, позволяющий осуществить интегративную оценку прогностической значимости различных предикторов, выявляемых с помощью МРТ после проведения неoadъювантного лечения и влияющих на выживаемость пациентов.

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

Таблица 3. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов и критериев эффективности при оценке общей выживаемости
Table 3. Multivariate analysis for overall survival, using Cox proportional hazards regression model

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Изменение N-критерия Change of N staging	2,610	1,015	6,714	0,047
Степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) Degree of tumor regression according to MRI (mrTRG)	4,076	0,947	17,541	0,059
$\chi^2 = 10,124$, df = 2, p = 0,006				
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) Extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI)	5,245	2,384	11,542	0,0001
$\chi^2 = 20,724$, df = 1, p = 0,0001				

Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография.
Note. MRI — magnetic resonance imaging.

Результаты исследования взаимосвязи используемых параметров с фактом возникновения рецидива представлены в табл. 4.

Детальная характеристика прогностической значимости выявленных предикторов представлена в табл. 5.
Таблица 4. Результаты логистической регрессии

Table 4. Logistic regression results

Показатель Parameter	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Стандартная ошибка Standard error	Wald χ^2	p
Константа Constant	−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

Таблица 5. Прогностическая значимость предикторов безрецидивной выживаемости

Table 5. Prognostic significance of disease-free survival predictors

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
mrEMVI	4,238	1,503	11,952
mrVolumetric analysis	3,927	1,302	11,846
mrTRG	4,190	1,037	16,919

Были определены наиболее значимые предикторы возникновения рецидива РПК: наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) (p = 0,006), уменьшение объема опухоли менее чем на 30 % (mrVolumetric analysis) (p = 0,015), и степень регресса опухоли mrTRG III–VI (p = 0,044). Наличие данных параметров в высокой степени коррелировало с безрецидивной выживаемостью.

Доля верных отнесений использованной формулы расчета индивидуальной вероятности развития рецидива составила 76,8 %, чувствительность и специфичность — 82,4 и 65,8 % соответственно, а значимость полученной нами регрессионной модели имеет высокий уровень (p < 0,001).

Обсуждение

При сравнении полученных данных выживаемости с результатами исследования К.Ю. Stanley и соавт. (2013) [13], где был включен 281 пациент с медианой времени наблюдения 43 мес, показатели трехлетней безрецидивной выживаемости оказались схожи (73 %), однако общая выживаемость в исследовании была ниже — 83,5 % против 94 %, что, по всей видимости, объясняется большим числом пациентов, включенных в исследование. В исследовании К.Ю. Stanley и соавт. в качестве оцениваемых критериев использовались только показатели, полученные по данным МРТ. При этом статистически значимо связанными с показателями выживаемости являлись наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI), изменение положительного статуса mrEMVI на отрицательный и расстояние 5 см между дистальной частью опухоли прямой кишки и анальным краем, в то время как mrT- и mrN-критерии, а также изменение статуса mrCRM с положительного на отрицательный после химиолучевой терапии не являлись независимыми предикторами ответа.

Обращает на себя внимание наличие EMVI среди факторов, влияющих как на общую, так и на безрецидивную выживаемость, в исследовании K.Yu. Stanley и соавт. и в нашем исследовании. При этом данный показатель в наибольшей степени среди всех оцениваемых критериев влиял на выживаемость пациентов ($p = 0,0001$). Венозная инвазия формируется вследствие инвазии опухолевым депозитом стенок сосуда с последующим разрастанием опухолевой ткани, а ее наличие предрасполагает к формированию отдаленных метастазов в печень в связи с особенностями венозного оттока от прямой кишки.

Необходимо отметить, что K.Yu. Stanley и соавт. не проводили анализ такого параметра, как степень регресса опухоли (TRG). Однако на сегодняшний день существует ряд исследований, доказывающих его высокую корреляцию с показателями выживаемости [16].

Результаты нашего исследования подтверждают высокие диагностические возможности параметра mrTRG. Однако для достижения наилучших диагностических результатов следует использовать совокупную оценку наиболее значимых выявленных МР-предикторов. Кроме того, сочетание с патоморфологическими данными (pTRG и pCRM), полученными уже после хирургического лечения, дает дополнительную информацию о чувствительности первичной опухоли к неoadъювантному лечению, что, в свою очередь, позволяет назначить пациентам оптимальное адъювантное лечение.

Тем не менее возможность именно на предоперационном этапе определять вероятность возникнове-

ния рецидива является одним из наиболее перспективных и востребованных направлений. На сегодняшний день в литературе активно обсуждаются возможности различных отдельных МР-критериев и показателей для персонализированной оценки степени ответа опухоли на неoadъювантное лечение [17, 18].

Следует отметить, что в настоящем исследовании впервые был применен математический подход в виде моделирования индивидуальной вероятности возникновения рецидива РПК. Благодаря разработке уравнения логистической регрессии была получена возможность определения для каждого пациента индивидуальной вероятности возникновения рецидива.

Однако для использования данной методики в рутинной практике необходимо провести дополнительный анализ работоспособности уравнения на тестовой выборке, что позволит оценить информативность получаемых результатов.

Выводы

Таким образом, мультипараметрическая МРТ на дооперационном этапе позволяет стратифицировать пациентов с РПК на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом с помощью разработанной математической модели прогнозирования риска рецидивирования. А сочетанное использование наиболее значимых МР- и патоморфологических факторов прогноза выживаемости позволяет оптимизировать дальнейшее ведение пациента после хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tudyka V., Blomqvist L., Beets-Tan R.G.H. et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Ejso* 2014;40(4):469–75. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.029.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
3. Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al. Dutch Colorectal Canc G. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 2001;345(9):638–46. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
4. Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L. et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
5. Lee E.S., Kim M.J., Park S.C. et al. Magnetic resonance imaging-detected extramural venous invasion in rectal cancer before and after preoperative chemoradiotherapy: diagnostic performance and prognostic significance. *Eur Rad* 2018;28(2):496–505. DOI: 10.1007/s00330-017-4978-6.
6. Patel U.B., Brown G., Machado I. et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):344–53. DOI: 10.1093/annonc/mdw616.
7. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Juliao G.P.S. et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2014;88(4):822–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
8. Patel U.B., Brown G., Rutten H. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2842–52.
9. Xiao H., Tan Y.T., Li W.Y. et al. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study. *Oncol Lett* 2015;9(6):2680–6. DOI: 10.1245/s10434-012-2309-3.
10. Yeo S.-G., Kim D.Y., Park J.W. et al. Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;82(2):193–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.022.
11. Han Y.B., Oh S.N., Choi M.H. et al. Clinical impact of tumor volume reduction in rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Diagn Interv Imaging* 2016;97(9):843–50.
12. Nougaret S., Rouanet P., Molinari N. et al. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response

- and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2012;263(2):409–18. DOI: 10.1148/radiol.12111263.
13. Yu S.K.T., Tait D., Chau I., Brown G. MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy – implications for induction chemotherapy? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2013;87(3):505–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2052.
 14. Kuo L.-J., Liu M.-C., Jian J.J.-M. et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2766–72. DOI: 10.1245/s10434-007-9471-z.
 15. Siddiqui M.R.S., Bhoday J., Battersby N.J. et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol* 2016;22(37):8414–34. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414.
 16. Scalfani F., Brown G., Cunningham D. et al. PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1557–65. DOI: 10.1093/annonc/mdw215.
 17. Rullier E., Rouanet P., Tuech J.J. et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10093):469–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
 18. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2018;16(7):874–901. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол комитета № 20 от 23.11.2017).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (committee protocol No. 20 dated 23.11.2017).

All patients gave written informed consent to participate in the study.