

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Южно–Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Данько Наталья Александровна

**МАГНИТНО–РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ  
РЕЦИДИВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

14.01.13. – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
член – корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
ВАЖЕНИН А.В.

**Челябинск, 2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. Основные аспекты эпидемиологии и лечения колоректального рака. Понятие, механизмы, риски возникновения и диагностика рецидивов колоректального рака на современном этапе (обзор литературы) .....	13
1.1. Эпидемиология колоректального рака .....	13
1.2. Краткий обзор методов лечения колоректального рака.....	16
1.3. Рецидивы: понятие, механизмы возникновения, классификация.....	18
1.4. Классификация рецидивов колоректального рака.....	20
1.5. Неблагоприятные факторы прогноза рецидивов колоректального рака .	21
1.6. Диагностика рецидивов колоректального рака .....	23
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	39
2.1. Клинико-статистическая характеристика обследованных больных.....	39
2.2. Методика проведения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии пациентам после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака.....	44
2.3. Статистическая обработка клинических данных.....	50
ГЛАВА 3. Нормальные послеоперационные изменения органов брюшной полости и малого таза после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака (результаты собственных исследований).....	52
3.1. МРТ-анатомия органов брюшной полости и малого таза после.....	52
органосберегающих, ампутационных операций на кишечнике и лучевой.....	52
терапии .....	52
3.2. Клинико-томографические примеры послеоперационных изменений в брюшной полости и малом тазу .....	57
ГЛАВА 4. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака (результаты собственных исследований).....	60

4.1. Паттерн локорегионарного рецидива колоректального рака по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. ....	61
4.2. Визуальные МР-признаки рецидива колоректального рака.....	64
4.3. Данные количественных диффузионных исследований в выявлении локорегионарных рецидивов колоректального рака .....	67
4.4. Магнитно-резонансные количественные фармакокинетические и диффузионные показатели в диагностике и дифференциальной диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака .....	72
4.5. Клинико-томографические примеры .....	88
4.6. Анализ диагностической информативности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака .....	94
ГЛАВА 5. Оптимизация схемы наблюдения за пациентами с колоректальным раком в послеоперационном периоде с учетом факторов негативного прогноза, вида и объема лечения первичной опухоли с использованием мультипараметрической магнитно-резонансной томографии .....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	103
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ADC – Apparent Diffusion Coefficient (измеряемый коэффициент диффузии)
- DCE - Dynamic Contrast-Enhanced (динамическое контрастное усиление)
- FOV – field of view (поле исследования)
- TNM – классификация Tumour, Node, Metastasis
- TSE – turbo spin echo
- ВИ – взвешенное изображение
- ДВИ – диффузионно–взвешенное изображение
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
- КВ – контрастное вещество
- КРР – колоректальный рак
- КТ – компьютерная томография
- КУ – контрастное усиление
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно–резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата
- ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата
- ПЭТ – позитронно–эмиссионная томография
- ПЭТ-КТ – совмещенная позитронно–эмиссионная и компьютерная томография
- РЭА – раково–эмбриональный антиген
- ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия
- ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФГБУ «ФЦССХ» г. Челябинск – Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Челябинск
- ХЛТ – химиолучевая терапия
- ХТ – химиотерапия

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

В настоящее время в развитых странах мира КРР занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [В.И. Чиссов, 2013; М.И. Давыдов, 2014; GLOBOCAN, 2012]. В Российской Федерации КРР находится на 4–5 месте в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [М.И. Давыдов, 2014; А.Д. Каприн, 2014]. В 2014 году в Российской Федерации зарегистрировано 35089 новых случаев злокачественных новообразований ободочной кишки и 26785 случаев злокачественных опухолей прямой кишки и анального канала [А.Д. Каприн, 2015]. Прирост абсолютного числа заболевших раком ободочной кишки с 2002 по 2012 гг. составил 26,8%, раком прямой кишки – 18,3%. Наиболее часто РТК выявляется у лиц старше 50 лет [А.Д. Каприн, 2013]. Смертность от рака ободочной кишки в России, по данным на 2014 год, составляет 9%, прямой кишки – 9,2%, при этом летальность на первом году с момента установления диагноза составляет, соответственно, 28,4% и 24,9% [А.Д. Каприн, 2015].

В Челябинской области абсолютное число заболевших раком ободочной кишки за 2014 год составило 886 человек, абсолютное число заболевших раком прямой кишки - 661 человек, летальность при раке ободочной кишки составила 9,8%, при ректальном раке 8,5% [А.Д. Каприн, 2015].

Несмотря на совершенствование методов обследования больных с применением рентгенодиагностической и эндоскопической техники, расширение сети хорошо оснащенных диагностических центров, до настоящего времени не удалось существенно улучшить положение с ранним выявлением колоректального рака: больные поступают на лечение в стационары, в основном, с III–IV стадией заболевания [А.В. Беляева, 2011; В.И. Чиссов, 2011]. По данным А.Д. Каприна (2015), злокачественные новообразования ободочной кишки выявляются в I стадии в 7,4% случаев, во II стадии в 35,7% слу-

чаев, в III стадии – в 26,6% и в IV стадии – в 27,7% случаев. Для рака прямой кишки выявление опухолей в I стадии заболевания составило 10,2%, в II – 28,8%, в III – 24,8% и в IV стадии 23,5% случаев. В то же время известно, что выживаемость больных напрямую зависит от стадии опухоли. Так, при диагностике рака толстой кишки в I стадии выживаемость больных составляет 85–95%, во II – 60–80%, а в III– 30–60% [Беляева А.В., 2011; Мерабишвили М.В., 2011]. При отсутствии активного лечения медиана продолжительности жизни у больных с рецидивами КРР не превышает 8 мес. [Varker К.А., 2010]. Смерть при прогрессировании злокачественных новообразований обусловлена, прежде всего, ростом рецидивных и метастатических опухолей [В.А. Алиев, 2012; А.М. Беляев, 2011; А.Г. Абдулаев, 2010].

По данным зарубежной литературы, частота рецидива опухоли толстой кишки после первичной радикальной резекции составляет 20–30% [А. Castells, 2015] и только 30% выявленных рецидивов оказываются резектабельными на момент выявления [Gu J.Z., 2013]. Эти данные свидетельствуют о том, что рецидивные опухоли выявляются поздно. Один из способов повышения резектабельности рецидива – выявление его на максимально ранней стадии [D. Varatti, 2016].

Работы последних 20 лет, предоперационное химиолучевое лечение и внедрение методики тотальной мезоректумэктомии позволили совершить прорыв в лечении больных РПК, улучшить отдаленные результаты [Бадалянц Д.А., 2010; Сидоров Д.В., 2011; Чиссов В.И., 2012; А. Bhangu, 2013; Anderin С., 2013; Ortiz Н., 2014]. При условии проведения предоперационной ХЛТ и выполнения тотальной мезоректумэктомии частота возникновения рецидивов рака прямой кишки снизилась и составляет порядка 4,7–15% [Ortiz et al., 2014]. На этом фоне результаты лечения больных раком ободочной кишки остаются на прежнем уровне и признаются неудовлетворительными [Lemmens V., 2010; Labianca R., 2011; Elferink M. A., 2012].

Не существует общепринятой системы наблюдения за пациентами после лечения рака толстой кишки, рекомендации различаются между органи-

зациями и странами, требуя дальнейшего глубокого и всестороннего анализа [J. Rose, 2014]. В последнее десятилетие в крупных системных обзорах было показано, что более интенсивное наблюдение приводит к улучшению общей выживаемости пациентов [J. Primrose, 2014; S. Pita-Fernandez, 2015; D. Baratti, 2016], что, главным образом, обусловлено ранней диагностикой местных рецидивов и изолированных метастазов в печень, позволяющей чаще выполнять радикальные хирургические вмешательства с хорошим результатом [Ю.А. Шелыгин, 2013; Е.Е. Ачкасов, 2014; P. Young, 2014].

С появлением МРТ открылись новые возможности в предоперационной диагностике рака прямой кишки. МРТ изображения прямой кишки совпадают с результатами гистологических срезов препаратов и являются полезным методом определения взаимоотношения между опухолью и окружающими тканями, отношением опухоли к стенке кишки, визуализации и интерпретации лимфатических узлов [Patel U.V. et al., 2012]. Учитывая факт отсутствия лучевой нагрузки для пациентов использование МРТ в послеоперационном наблюдении является предпочтительным, однако единого мнения о диагностической ценности метода в выявлении и оценке резектабельности рецидивов КРР в российской и мировой литературе не существует.

Данная работа посвящена анализу эффективности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, включающей использование нативной, динамической контрастной и диффузионно-взвешенной методик в раннем (доклиническом) выявлении и оценке распространенности рецидивной опухоли у пациентов после радикального лечения злокачественных новообразований ободочной и прямой кишок.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность магнитно-резонансной томографии в диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака у пациентов после хирургического и комбинированного лечения.

### **Задачи исследования**

1. Провести МРТ-морфологическую верификацию рецидивной опухоли у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с учетом диагностических возможностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, включающей «нативную» магнитно-резонансную томографию с использованием T1 и T2 последовательностей с и без жироподавления, диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию с высоким b-фактором и динамическую контрастную магнитно-резонансную томографию с одномолярным и полумолярным МР-контрастными веществами.

2. Сравнить фармакокинетические показатели полу- и одномолярных МР-контрастных веществ в диагностике рецидивов колоректального рака.

3. Систематизировать мультипараметрическую МРТ-семиотику рецидивных опухолей ободочной и прямой кишки после радикального лечения колоректального рака.

4. Разработать дифференциально-диагностический классификатор, основанный на данных анализа ряда фармакокинетических параметров МР-контрастного препарата и диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных томограмм с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, позволяющий дифференцировать рецидив колоректального рака, фиброзную ткань и воспалительные/грануляционные изменения.

5. Оптимизировать алгоритм динамического наблюдения за пациентами после хирургического и комбинированного лечения рака прямой и ободочной кишок для ранней (доклинической) диагностики рецидивов с использованием мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.

### **Научная новизна**

1. Впервые на большом клиническом материале в отечественном исследовании у пациентов после радикального лечения колоректального рака



детально изучены визуальные, фармакокинетические (перфузионные) и диффузионные параметры рецидивной опухоли, воспалительной и фиброзной ткани, позволяющие надежно дифференцировать доброкачественные (фиброз) и злокачественные (рецидив опухоли) изменения в зоне первичной операции. На достаточном объеме клинического материала систематизирована МР-семиотика рецидивных опухолей прямой и ободочной кишок. Предложены критерии резектабельности рецидивной опухоли, являющиеся основанием для заключения о возможности радикального ее удаления. Изучены нормальные послеоперационные изменения в зоне первичной операции с анализом визуальной картины различных видов межкишечных анастомозов и изменений в перианастомотических тканях.

2. Впервые проведенный в отечественной практике анализ ряда фармакокинетических параметров полу- и одномолярного МР-контрастного вещества у пациентов после радикального лечения колоректального рака не определил диагностически значимого влияния концентрации гадолиния на анализируемые фармакокинетические характеристики рецидивной опухоли, фиброзной и воспалительной/грануляционной тканей.

3. На основании количественной характеристики диффузионно-взвешенных изображений, рассчитанной с учетом коэффициента диффузии, определено наиболее эффективное разделительное значение этого показателя, что позволило с высокой степенью достоверности дифференцировать злокачественные (рецидив опухоли) и доброкачественные (фиброз) послеоперационные изменения у пациентов КРР. Установлено, что наиболее важным фармакокинетическим параметром динамической МРТ, позволяющим достоверно отличать рецидив опухоли от фиброза, является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества.

4. Сравнительный анализ данных мпМРТ и патоморфологического исследования выявил высокую диагностическую значимость лучевого метода в выявлении локорегионарных рецидивов колоректального рака, а также его информативность в дифференциации доброкачественных и злокачественных изменений.

ственных постоперационных изменений, что позволило рекомендовать использование мпМРТ как метод выбора при наблюдении за пациентами после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака.

5. Разработанный алгоритм ранней (доклинической) диагностики локорегионарных рецидивов колоректального рака позволяет повысить эффективность лечения данной патологии за счет повышения резектабельности рецидивных опухолей.

### **Практическая значимость**

Описанная МР-семиотика послеоперационных изменений в брюшной полости и малом тазу, представленные визуальные особенности межкишечных анастомозов, фиброзных и воспалительных изменений у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака помогают надежно интерпретировать результаты МР-томографии при оценке состояния органов и систем указанных анатомических областей.

Дополнение стандартной магнитно-резонансной томографии методиками диффузионно-взвешенной и динамической контрастной томографии повышает информативность исследования: использование рассчитанного разделительного интервала измеряемого коэффициента диффузии и анализ кинетической кривой накопления контрастного вещества позволяет с большой степенью достоверности высказываться о ее доброкачественном или злокачественном характере, и, таким образом, облегчает дифференциальную диагностику рецидивов колоректального рака.

Данные, полученные при изучении диффузионных и фармакокинетических параметров рецидивов опухоли, положены в основу классификатора, позволяющего надежно дифференцировать злокачественные (рецидив опухоли) и доброкачественные (послеоперационный фиброз) изменения у пациентов после радикального лечения колоректального рака.

Применение в клинической практике предложенного протокола описания МР-томограмм позволяет выработать индивидуальный подход к лечению

пациентов за счет предоставления подробной информации о локализации, распространенности и резектабельности рецидивной опухоли.

Разработанный алгоритм динамического наблюдения за пациентами после радикального лечения КРР с использованием мультипараметрической магнитно-резонансной томографии способствует выявлению локорегионарных рецидивов на раннем (доклиническом) этапе, позволяя существенно уменьшить объем резекции и увеличить радикальность повторного хирургического вмешательства, обеспечивая продолжительную выживаемость пациентов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография позволяет оценить послеоперационные изменения в брюшной полости и малом тазу, визуализировать и оценивать зону межкишечного анастомоза и культы кишки, позволяет на доклиническом этапе выявлять и оценивать резектабельность локорегионарных рецидивов колоректального рака и должна быть включена в схему наблюдения за пациентами после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака.

2. Получение диффузионно-взвешенных изображений и внутривенное болюсное контрастное усиление повышают диагностическую значимость МРТ в первичной и дифференциальной диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака за счет возможности определения количественных показателей диффузии и кровотока в различные фазы исследования.

### **Внедрение работы**

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ Челябинский окружной клинический онкологический диспансер, МБУЗ ОТКЗ Городская клиническая больница №1 г. Челябинска.

Материалы диссертации включены в учебный курс для студентов, клинических ординаторов, врачей интернов на кафедре лучевой диагностики

и лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ России.

### **Апробация работы**

Результаты исследования доложены на заседаниях Челябинского областного общества онкологов (Челябинск, 2010), Международной конференции «Актуальные вопросы хирургии» (Челябинск, 2012), Всероссийской конференции «Рак прямой кишки: вопросы диагностики и лечения», (Челябинск, 2013), Челябинского областного общества лучевых диагностов, лучевых терапевтов (2014).

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции ГБУЗ "Челябинский областной клинический онкологический диспансер" Минздрава России 28 сентября 2016 г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в центральных изданиях, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена по классической схеме, изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из оглавления, списка применяемых сокращений, введения, обзора литературы, методов и материалов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 174 источника, из них 60 работ отечественных и 114 зарубежных авторов, текст иллюстрирован 35 рисунками, 16 таблицами и 10 диаграммами.

## ГЛАВА 1.

# ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ПОНЯТИЕ, МЕХАНИЗМЫ, РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Эпидемиология колоректального рака

В настоящее время в развитых странах мира колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [В.И. Чиссов, 2013; М.И. Давыдов, 2014; Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2013 году, 2015; GLOBOCAN, 2012; R. Labianca, 2013; R. Siegel, 2015; T. Watanabe, 2015].

В Челябинской области абсолютное число заболевших раком ободочной кишки за 2012 год составило 980, раком прямой кишки 776 [А.Д. Каприн, 2014].

Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности. Недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций, к которым относится и рак прямой кишки. Согласно данным А.Д. Каприна (2015) и М.И. Давыдова (2014) в поздних стадиях (III-IV) выявлены 48,8% опухолей прямой кишки (2012 г. – 49,2%).

В то же время известно, что выживаемость больных напрямую зависит от стадии опухоли. Так, при диагностике рака толстой кишки в I стадии выживаемость больных составляет 85–95%, во II – 60–80%, а в III– 30–60% [А.В. Беляева, 2011; М.В. Мерабишвили, 2011, А.В. Бутенко, 2013].

Таким образом, смертность от рака ободочной и прямой кишки остается высокой - до 40 - 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции. Многие исследователи отмечают, что смерть при прогрессировании злокачественных новообразований обусловлена, прежде всего, ростом рецидивных и метастатических опухолей [А.Г. Абдуллаев, 2010; В.А. Алиев, 2012].

Данные российской статистики совпадают с данным зарубежной литературы, согласно которым частота рецидивов опухоли толстой кишки после первичной радикальной резекции составляет 20–30% [A. Castells, 2015; Vachan S. Hukkeri, 2015; Charles J. Kahi, 2016], и зависит от его стадии: при I стадии риск развития рецидива составляет 0–13%, при II – 11–61%, при III стадии – 32–88% [AJCC Cancer Staging Manual, 2010; R. Labianca, 2013; American Cancer Society, 2015; NCCN 2015; JSCCR, 2015], а также от получаемого лечения [М.А. Elferink, 2012].

Работы последних лет, предоперационное химиолучевое лечение и внедрение методики тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) позволили совершить прорыв в лечении больных РПК, улучшить отдаленные результаты, снизив частоту возникновения локальных рецидивов до 4,7–15% [Д.А. Бадальянц, 2011; Д.В. Сидоров, 2011; В.И. Чиссов, 2012; В.В. Пророков, 2014; С. Anderin, 2013; А. Bhangu, 2013; Н. Ortiz, 2014; К. Storli, 2014; NCCN, 2015; S. Hasegawa, 2016]. На этом фоне результаты лечения больных раком ободочной кишки остаются на прежнем уровне и признаются неудовлетворительными [Ю.А. Барсуков, 2011; Ю.А. Шельгин, 2013; Е.Е. Ачкасов, 2014; V. Lemmens, 2010; R. Labianca, 2011; М.А. Elferink, 2012].

В целом же, учитывая ежегодную заболеваемость колоректальным раком, приблизительно 150,000 новых пациентов ежегодно пополняют ряды кандидатов на последующее наблюдение. Когда это объединено с большим количеством пациентов, уже зарегистрированных в протоколе наблюдения, это переводит к огромному количеству пациентов, угрожаемых по развитию рецидива. Поэтому обязательно, чтобы стратегии наблюдения стремились к

обнаружению рецидива как можно раньше, чтобы позволить инициирование лечения, которое может все еще привести к выздоровлению [P. E. Young, 2014].

Следует отметить, что лечение рецидивных и диссеминированных злокачественных новообразований остается одной из сложнейших проблем онкологии [H. Brenner, 2014]. По данным J.Z. Gu (2011) только 30% выявленных рецидивов оказываются резектабельными на момент выявления. Это говорит о том, что рецидивные опухоли выявляются поздно. При отсутствии активного лечения медиана продолжительности жизни у больных с рецидивами КРР не превышает 8 мес. [K. Varker, 2010]. При этом важно указать, что, по данным групп ученых по руководством Yuan-Tzu Lan (2013) и K. Westberg (2015), сроки развития рецидивной опухоли достоверно не влияют на послеоперационную выживаемость больных, поэтому все пациенты с местными рецидивами должны быть своевременно выявлены для потенциального хирургического лечения.

Не существует общепринятой системы наблюдения за пациентами после лечения рака толстой кишки, рекомендации различаются между организациями и странами, требуя дальнейшего глубокого и всестороннего анализа [J. Rose, 2014]. В последнее десятилетие в крупных системных обзорах было показано, что более интенсивное наблюдение приводит к улучшению общей выживаемости пациентов [J. Primrose, 2014; S. Pita-Fernandez, 2015; D. Baratti, 2016], что, главным образом, обусловлено ранней диагностикой местных рецидивов и изолированных метастазов в печень, позволившей чаще выполнять радикальные хирургические вмешательства с хорошим результатом [Ю.А. Шелыгин, 2013; Е.Е. Ачкасов, 2014; P. Young, 2014].

Таким образом, обобщая данные литературы, необходимо отметить, что, несмотря на все достигнутые успехи в лечении КРР, частота рецидивов остается достаточно высокой и требует настороженности врачей в послеоперационном периоде у пациентов онкопроктологического профиля.

## 1.2. Краткий обзор методов лечения колоректального рака

Основным принципом в лечении злокачественных опухолей толстой кишки является строгое соблюдение онкологического радикализма, в основу которого положено два кардинальных положения: широкий объем удаляемых тканей, в которых могут содержаться очаги опухолевого роста, и стремление к максимальному предотвращению диссеминации раковых клеток. Недостаточная радикальность хирургического вмешательства является одной из причин возникновения метастазов и рецидивов [М.И. Давыдов, 2013; S. Killeen, 2014; Н.К. Oh, 2014; I. Thomassen, 2014; Suguru Hasegawa, 2016]. Рекомендованные объемы хирургических вмешательств при колоректальном раке различных локализаций представлены в таблице 1 [Н.Н. Симонов, 2000; Д.А. Бадалянц, 2011; Клинические рекомендации ESMO, 2014; Е.Е. Ачкасов, 2012; М.И. Давыдов, 2013] (таблица 1).

*Таблица 1. Типовые операции при различных локализациях опухоли ободочной кишки (по Н.Н. Симонову, 2000)*

<b>Локализация опухоли</b>	<b>Типовая операция</b>
Слепая кишка, восходящая ободочная кишка	правосторонняя гемиколэктомия
Печёночный угол (правая треть поперечной ободочной кишки)	расширенная правосторонняя гемиколэктомия
Селезёночный угол (левая треть поперечной ободочной кишки)	расширенная левосторонняя гемиколэктомия
Нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка (проксимальная треть)	левосторонняя гемиколэктомия
Сигмовидная кишка (дистальные 2/3)	резекция сигмовидной кишки, операция Гартмана
Средняя треть поперечно–ободочной кишки	субтотальная колэктомия

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии от 2015 года стандартными объемами операций при раке прямой кишки являются: чрезбрюшная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки, брюшно–анальная резекция прямой кишки, операция Гартмана, брюшно–промежностная экстирпация прямой кишки [А.А. Трякин, 2015].



Важной особенностью современного хирургического подхода является выполнение органосохраняющих операций с сохранением функционирующего анального канала, непрерывности кишки и др. [М.В. Оношко, 2013].

Внедрение в клиническую практику комплексных и комбинированных методов лечения, в частности неoadъювантной терапии, позволило повысить абластику хирургических вмешательств и расширить при этом показания к сфинктеросохраняющим операциям на прямой кишке [А.А. Трякин, 2015]. При местнораспространенном процессе неoadъювантная терапия проводится с целью повышения резектабельности, возможности выполнения радикальной операции и снижения рисков локорегионарного рецидивирования [D. Koca, 2012; T. Watanabe, 2015].

Применение лучевой терапии неизбежно сопровождается реакцией окружающих опухоль органов и тканей [А.В. Привалов, 2002].

Лучевые повреждения – патологические изменения в организме, органах и тканях, развивающиеся в результате воздействия ионизирующего излучения. Местные лучевые повреждения в области локального облучения делят на ранние и поздние. Условно к ранним лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и в течение 100 дней после ее окончания. Ранние повреждения могут быстро регрессировать, а их появление не всегда свидетельствует о возникновении со временем поздних лучевых повреждений [Э. Хансен, 2014]. Лучевые повреждения, которые появляются позже 3 мес, называют поздними, или отдаленными, последствиями облучения [Г.Е. Труфанов, 2010]. Важной задачей диагностической службы является правильная оценка лучевых реакций органов и тканей в различные сроки после облучения с целью адекватной интерпретации изменений в малом тазу.

Таким образом, лечение колоректального рака – сложный многокомпонентный процесс и хороший результат лечения не может быть достигнут без тщательно спланированной и грамотно проведенной операции, что влечет за собой необходимость привлечения к планированию лечения мультидисци-

плинарной команды профессионалов, включая специалистов-рентгенологов.

### **1.3. Рецидивы: понятие, механизмы возникновения, классификация**

В мае 1833 г. французский врач J.F. Reybard выполнил первую операцию по поводу колоректального рака – удалил опухоль сигмовидной кишки и соединил два конца кишки нитяным швом. Однако через 10 мес у пациента возник местный рецидив заболевания, от которого он скончался в марте 1834 г. [П.В. Мельников, 2015]. Данный краткий исторический экскурс демонстрирует рождение проблемы рецидивов колоректального рака одновременно с рождением колоректальной хирургии.

По отношению к рецидивам опухолей единые терминологические оценки до сих пор не достигнуты. Различают рецидив онкологического заболевания в целом и рецидив опухоли на месте бывшего новообразования через какой-либо срок после радикального оперативного, лучевого или другого лечения [Е.Е. Ачкасов, 2014]. Следует отметить, что под местными рецидивами рака толстой кишки нами подразумеваются те злокачественные новообразования, которые развились вследствие нерадикального удаления первичной опухоли и зоны ее регионарного метастазирования, то есть из остаточной опухоли, располагающейся в ложе удаленного новообразования, или на соседних органах, стенках таза, сосудах, в зоне краев резекции кишки, в регионарных лимфатических узлах (т.е. являющиеся результатом роста мультицентрических зачатков опухоли, микрометастазов или продолженного роста новообразования при его нерадикальном удалении) [Ю.А. Шельгин, 2013].

Таким образом, нами в нашей работе было использовано определение, согласно которому локорегионарный рецидив означает наличие опухоли в зоне первичной операции. Зона первичной операции в хирургии колоректального рака включает в себя: ложе первичной опухоли, анастомоз, брыжейку кишки с лимфатической системой, а также параколическую клетчатку, брюшину и соседние органы [А. Zbar, 2010]. Согласно данному определению к локорегионарным рецидивам не относятся отдаленные метастазы, в связи с

чем метастатические очаги не рассматриваются в нашей работе.

Отдельно необходимо остановиться на локальном канцероматозе брюшины как виде локорегионарного рецидивирования КРР. Существует две теории развития перитонеального канцероматоза: лимфогенный (системный) и имплантационный (локальный) [Ш.Х. Ганцев, 2012; I. Martinez-Corral, 2013]. В классификации локорегионарных рецидивов КРР речь идет об имплантационной, а не гематогенной природе канцероматоза [P.Sugarbaker, 2012]. По результатам различных исследований, частота перитонеального обсеменения во время радикальной хирургической операции при выявленном КРР широко варьирует и составляет от 3% до 28% [О.В. Борисова, 2010], а в случае рецидива колоректального рака канцероматоз выявляют более чем у 44% пациентов [А.М. Беляев, 2011].

Таким образом, становится понятной целесообразность включения перитонеальной диссеминации при колоректальном раке в группу локорегионарных рецидивов с акцентированием внимания специалистов диагностического звена на состояние листков брюшины в зоне первичной операции. Обоснованием прицельного диагностического поиска перитонеальной диссеминации при КРР может являться тот факт, что, согласно данным исследователей P. Cashin (2014), G. Simkens (2014) и Dario Baratti (2016), применение циторедуктивной хирургии и интраперитонеальной гипертермической химиотерапии приводит к достоверному улучшению выживаемости пациентов с канцероматозом брюшины. Однако, согласно исследованию, проведенному G. Simkens в 2016 году смертность пациентов с перитонеальным канцероматозом остается высокой в связи с ранними (в течение 1 года) рецидивами опухолевого поражения брюшины, что требует серьезного отбора пациентов на циторедуктивное лечение в сочетании с интраоперационной гипертермической химиотерапией.

Согласно данным Базанова К.В. (2015) для вторичных очагов КРР, в целом, характерна умеренная скорость роста, (среднее время удвоения опухоли составляет  $33,04 \pm 5,48$  суток), что обуславливает неблагоприятный кли-

нический прогноз при развитии локального рецидива. Механизм этого явления, согласно созданной К.В. Базановым модели - более низкие показатели фактора клеточных потерь при рецидивных опухолях ( $97,74\% \pm 0,62\%$ ), которые в значительной степени компенсируют их низкую митотическую активность ( $7,05\% \pm 0,88\%$ ).

Таким образом, относительно высокая частота возникновения рецидивов опухолей толстой кишки, умеренная скорость их роста, а также хорошие показатели выживаемости пациентов при своевременно проведенном лечении определяют стремление обнаружить рецидивную опухоль на максимально раннем сроке в контексте ее удаления и улучшения клинического прогноза для пациента.

#### **1.4. Классификация рецидивов колоректального рака**

Единого мнения по отношению к классификации рецидивов КРР, как в отечественной, так и зарубежной литературе, не существует. В отечественной и зарубежной литературе существуют классификации рецидивов рака толстой кишки по времени возникновения: ранние рецидивы (менее 2 лет после операции), промежуточные рецидивы (2—5 лет после операции) и поздние рецидивы (более 5 лет после операции) [Е.Е. Ачкасов, 2014; Y.B. Cho, 2007; Yuan-Tzu Lan, 2013]. Однако, поскольку выбор лечебно-тактических мероприятий и прогноз заболевания, согласно данным масштабного исследования под руководством М.Кusters (2010), зависит, прежде всего, от локализации рецидива, его размеров и связи со смежными анатомическими структурами, логично в основу классификации заложить место расположения рецидивной опухоли. В зарубежной литературе локорегионарные рецидивы толстой кишки по месту расположения в основном подразделяют следующим образом [А. Prochotsky, 2009]:

- рецидив в зоне ранее наложенного анастомоза;
- рецидив в зоне брыжейки толстой кишки;
- забрюшинный рецидив;

- перитонеальный рецидив.

Для прямой кишки рецидивы, согласно классификации голландского исследования [М.Кusters, 2010], были разделены на:

- Задние (пресакральные) – крестец и пресакральная фасция;
- Передние – мочеполовые органы;
- В зоне анастомоза;
- Аксиальные – в параректальной, мезоректальной ткани, промежностной зоне;
- Латеральные – мягкие ткани и латеральные отделы таза.
- Перитонеальный рецидив.

### **1.5. Неблагоприятные факторы прогноза рецидивов колоректального рака**

При определении тактики ведения пациента после операции необходимо учитывать наличие у пациента факторов высокого риска развития рецидива. В случае наличия факторов риска пациенты в послеоперационном периоде должны подвергаться более углубленному наблюдению.

В соответствии с практическими рекомендациями по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (версия 2015 года), к факторам высокого риска развития рецидивов рака ободочной кишки относятся:

- низкая дифференцировка опухоли;
- сосудистая или периневральная опухолевая инвазия;
- кишечная непроходимость или перфорация;
- менее 12 исследованных лимфоузлов;
- вовлечение краев резекции.

К факторам негативного прогноза при раке прямой кишки относятся:

- стадия  $\geq pT1sm3$

- поражение краев резекции
- сосудистая или периневральная инвазия
- низкодифференцированная или слизистая аденокарцинома
- вовлечение опухолью мезоректальной фасции (circumferencial resection margin – CRM), которая считается пораженной (CRM+) при локализации опухоли на расстоянии  $\leq 1$  мм от нее.

Помимо указанных к факторам негативного прогноза также относят низкую микросателлитную нестабильность, анеуплоидию, мутацию гена p53 [V. Hukkeri, 2015].

С учетом факторов риска развития рецидивов профессиональными обществами были разработаны рекомендации по наблюдению за пациентами после хирургического лечения колоректального рака. В таблице 2 представлены клинические рекомендации ассоциаций онкологов Америки, Великобритании и Европы по наблюдению за пациентами с КРР.

Таблица 2. Клинические рекомендации ассоциаций онкологов Америки, Великобритании и Европы по наблюдению за пациентами с КРР

Рук-во	Визит в клинику (месяцы)	Уровень РЭА	Исследование брюшной полости	Исследование грудной клетки	Колоноскопия
ASCO	1–3 годы каждые 3–6 мес.	1–3 годы каждые 3 месяца	1–3 годы ежегодно КТ	1–3 годы ежегодно КТ	Периоперативная, затем раз в 3 года, затем раз в 5 лет
	4–5 годы каждые 6 мес.				
NCCN	1–2 годы каждые 3–6 мес.	1–2 годы каждые 3–6 месяцев	1–3 годы КТ ежегодно	не рекомендуют	в первый год, затем по показаниям
	3–5 годы каждые 6 мес.	3–5 годы каждые 6 месяцев			
NHS	не указано	не рекомендуют	КТ или УЗИ печени в течение первых 2–х лет	не рекомендуют	в течение первого года, затем по показаниям
ESMO	не указано	1–3–й годы: каждые 3–6 месяцев	1–3–й год: УЗИ печени каждые 6 месяцев, КТ брюшной полости каждые 6 месяцев при высоком риске МРТ органов малого таза каждые 6–12 мес	1–3 год: КТ каждые 6 месяцев при высоком риске	после первого года наблюдения, далее каждые 3–5 лет сигмоскопия (при рпк) через 3, 6, 12 и 24 мес. с момента операции
		4–5–й годы: каждые 6–12 месяцев			

ASCO, American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической

онкологии;

**NCCN**, National Comprehensive Cancer Network (US) – Национальная специализированная раковая сеть;

**NHS**, National Health Service (UK) – Национальное здравоохранение Великобритании;

**ESMO**, European Society of Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии.

Очевидно, что вид повторного оперативного вмешательства при рецидиве КРР будет зависеть от локализации первичной опухоли, характера ранее выполненной операции и локорегионарной распространенности рецидивной опухоли. Для выбора вида оптимального оперативного вмешательства врач должен обладать полной информацией о степени распространения рецидива КРР, соответствующих морфологических, перифокальных, регионарных и отдаленных изменениях. Данные задачи должны решаться в рамках мультидисциплинарного подхода с привлечением врачей разных специальностей [М.В. Оношко, 2013; С.С. Балясникова, 2016].

### **1.6. Диагностика рецидивов колоректального рака**

Клиническая и лабораторная симптоматика рецидива колоректального рака позволяет лишь заподозрить наличие и локализацию опухоли [Т. Пу, 2013; R. Labianca, 2013].

В настоящее время только выявление рецидива КРР недостаточно и не может удовлетворить хирурга, так как для выбора правильного рационального метода лечения необходимо иметь данные о степени распространенности опухоли в стенке кишки и за её пределами, состоянии регионарных лимфоузлов и наличии отдаленных метастазов [М.В. Оношко, 2013].

Согласно данным многочисленных исследований, большое диагностическое значение у пациентов после хирургического лечения КРР имеет эндоскопическое исследование [R. Labianca, 2013; V. Tudyka, 2014; Ch. Kahi, 2016]. Однако, это касается, прежде всего, метакронных опухолей и внутрипросветных рецидивов КРР в области анастомозов и швов, в то время как рецидивы в области анастомозов, по данным Т. Watanabe (2015), развиваются

относительно редко. Важно помнить, что эндоскопическое исследование не позволяет оценить наличие и степень распространенности опухоли за пределы кишечной стенки, оценить состояние регионарных лимфатических узлов и обнаружить внекишечные рецидивные опухоли. Однако, Rodríguez-Moranta F. (2006) и Wang T. (2009) сообщают о большом количестве местных рецидивов колоректального рака, выявленных на стадии резектабельности благодаря активному применению колоноскопии в послеоперационном наблюдении за пациентами. Учитывая важность получаемой информации при проведении эндоскопического исследования, а также возможность взятия материала для морфологической верификации, все основные национальные руководства (России, Европы, США, Японии) включают колоноскопию в обязательный перечень методик обследования пациентов после лечения колоректального рака. Тем не менее, очевидна необходимость применения дополнительных методов, позволяющих своевременно выявить внекишечные рецидивы и метастазы опухоли у онкоколопроктологических пациентов.

### **Рентгенологический метод**

Несмотря на быстрое развитие высокотехнологических аппаратов лучевой диагностики, ирригоскопия остается распространенным методом исследования толстой кишки среди пациентов с осложненными онкологическими заболеваниями. Несмотря на это, в ряде случаев тяжелое органическое поражение толстой кишки делает проведение исследования неполноценным, более продолжительным, плохо переносимым больными и утомительным для врача. [П.М. Котляров, 2012].

В исследовании M. Shariff (2011) продемонстрирована низкая диагностическая значимость метода для выявления рака толстой кишки с призывом не использовать данный метод как метод выбора у пациентов с подозрением на опухолевое поражение ободочной и прямой кишок. S. Halligan (2013) на основании крупного многоцентрового исследования также предполагает использование ирригоскопии в будущем лишь эпизодически. Американская ра-



бочая группа по колоректальному раку (US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) в последних рекомендациях 2016 года рассматривает рентгенологический метод исследования с барием лишь как альтернативу при невозможности проведения эндоскопического исследования и КТ-колоноскопии [С. Kahi, 2016]. Ни в одном из национальных руководств (России, Европы, США, Японии) данный метод диагностики не рекомендован для использования у пациентов после лечения КРР [JSCCR, 2014; NICE 2014; V. Tudyka, 2014; American Cancer Society, 2015; NCCN, 2015].

### **Ультразвуковое исследование**

Широкое применение в диагностике КРР и его рецидива нашло ультразвуковое исследование (УЗИ). Больным раком толстой кишки проводится комплексное ультразвуковое обследование, включающее чрескожное исследование, при котором оценивается состояние печени, зоны отдаленного лимфогенного метастазирования, глубина инвазии кишечной стенки, вовлечение в процесс прилежащих органов. С этой методики необходимо начинать каждое ультразвуковое исследование. Более тонкая уточняющая диагностика возможна с применением внутрисполостных датчиков [Л.П. Орлова, 2014]. По наблюдениям специалистов, ТРУЗИ из-за качественного изображения кишечной стенки позволяет хорошо визуализировать опухолевую инвазию кишечной стенки [И.Ю. Ефремова, 2013; Л.П. Орлова, 2015], что дает возможность не только дооперационного стадирования опухоли, но и оценки ректальных и сигморектальных анастомозов.

По данным G. Fernandez-Esparrach (2011) и V. Valentini (2012), ТРУЗИ – наиболее точный метод в оценке стадирования поверхностного рака (T1), однако недостаточно эффективный метод в стадировании распространенной опухоли. В целом, эндоанальный ультразвук чаще всего используется для раковых образований на ранней стадии, когда местные резекционные процедуры могут быть более адекватными, чем радикальная операция [Manish Chand, 2015].

В опытных руках ТРУЗИ на дооперационном этапе позволяет оценить состояние анальных сфинктеров, состояние тазового дна, помогая хирургу принять решение о возможности выполнения местного иссечения опухоли. Так, по данным И.Ю. Ефремовой, чувствительность внутриволокнистого ультразвукового исследования при оценке местного распространения рака прямой кишки составила 88,1%, специфичность – 94,0% и точность – 93,8%. Остается открытым вопрос дооперационной оценки метастатического поражения лимфоузлов при раке толстой кишки. Этой же группой исследователей были получены следующие результаты: чувствительность 55,7%, специфичность 79,8% и точность 74,2% соответственно [Е.Ю. Ефремова, 2013]. Другие группы исследователей сообщают обратное, заявляя, что ТРУЗИ – ненадежный метод стадирования опухолей прямой кишки (точность не более 59%), а также демонстрируют низкую точность метода в идентификации метастатически пораженных лимфатических узлов (чувствительность и специфичность, соответственно, 67% и 78%) [S. Puli, 2009, 2010; J. Garcia-Aguilar, 2010; S. Ashraf, 2012].

Однако, ультразвуковое исследование – это развивающийся, перспективный метод, который дополняется современными технологиями, такими как соноэластография, возможность трехмерной реконструкции изображений, активно используемых в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных изменений [Ю.Л. Трубачева, 2015; N. Kolev, 2014]. При использовании эндоректальной ультрасонографии в комплексе с 3D исследованием, дополненным доплерографией в энергетическом режиме и соноэластографией точность ультрасонографии в диагностике метастазов в лимфатических узлах параректальной клетчатки возрастает [Е. Cârțână, 2011] и составляет 89% при чувствительности – 85% и специфичности – 94% [Л.П. Орлова, 2014].

К сожалению, экстракорпоральные датчики позволяют исследовать лишь дистальные отделы толстой кишки. Разработка эндоскопической эхографии с использованием вращающихся высокочастотных датчиков (до 20

МГЦ) позволяет оценить структуры кишечной стенки не только прямой кишки, но и всех отделов толстой кишки. Метод особенно значим после проведения субмукозальных резекций колоректального рака для выявления субэпителиальных рецидивов опухоли, превосходя в точности диагностики даже ректороманоскопию [F. Kawaguti, 2014]. Некоторые исследователи также сообщают, что приблизительно 10% рецидивов рака прямой кишки диагностированы только эндоскопическим УЗИ при отсутствии признаков поражения при использовании других методик, включая проктоскопию [F. Gleeson, 2012]. Целевая группа США по КРР рекомендует проведение ректороманоскопии и эндоскопического УЗИ у пациентов с высоким риском развития местного рецидива с интервалом 3-6 месяцев в течение первых 2-3 лет после оперативного лечения [J. Charles, 2016].

Актуальной проблемой метода остается низкая диагностическая точность метода в дифференциальной диагностике между опухолевой тканью и воспалительными изменениями. Изменения после проведенного лечения (некроз, фиброз, воспаление) часто неотличимы на УЗИ от остаточной опухоли [A. Walker, 2014]. Проблему дифференциального диагноза доброкачественных процессов и остаточной опухоли призвана решить методика динамической контрастной ультрасонографии, основанной на оценке перфузии исследуемых тканей. В исследовании К. Onji (2012) были продемонстрированы статистически значимые различия в капиллярной структуре между раком толстой кишки и острым воспалением. Однако, метод является операторозависимым, требует дальнейшей разработки и уточнения диагностических возможностей у пациентов с местными рецидивами КРР.

### **Компьютерная томография**

Значительная роль в диагностике КРР и его рецидива в последнее время принадлежит компьютерной томографии [Н.В. Примаков, 2011; Н.К. Силантьева, 2011; П.М. Котляров, 2013; J. Esquivel, 2010; J. Primrose, 2014]. По данным Зароднюк И.В. (2010) точность КТ в определении глубины инвазии

T4 составила 91,5%, чувствительность – 91,7%, специфичность – 91%, прогностическая ценность положительного результата – 98%. Достоверных различий, позволяющих дифференцировать при КТ глубину инвазии T1, T2, T3, настоящее исследование не выявило.

Один из важнейших вопросов онкологической колопроктологии – метастатическое поражение лимфатических узлов – также раскрыт в исследовании И.В. Загороднюк (2010). Оценивая, в первую очередь, размеры лимфоузлов как критерий метастатического поражения, не учитывая их структуру, исследователи продемонстрировали точность КТ 77%, чувствительность – 55%, специфичность – 92,3%, прогностическая ценность положительного результата – 84,5%.

В исследовании П.М. Котлярова (2012) основное внимание уделялось структуре лимфоузлов и их фармакокинетическим показателям, как основам для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными изменениями; в исследовании продемонстрирована высокая диагностическая ценность метода: чувствительность – 89%, специфичность – 98%, точность – 93%, прогностическая ценность положительного результата – 98%, прогностическая ценность отрицательного результата – 89%.

По данным А. Walker (2014) чувствительность КТ в диагностике рецидивов КРР превышает 80%, достигая, однако, лишь 50%-ой специфичности. Целесообразность применения МСКТ для диагностики перитонеальной диссеминации показал J. Esquivel (2014), но вкупе с другими методиками диагностики. КТ успешно применяется для стадирования первичной опухоли [V. Tudyka, 2014] и оценки ответа опухоли на терапию [A. Walker, 2014].

В настоящее время пристальное внимание уделяется экстрамуральной венозной инвазии при раке прямой кишки, как непосредственному фактору риска развития местного рецидива. До сих пор КТ не показывает надежных показателей диагностической точности в обнаружении столь важного показателя неблагоприятного исхода [S. Dighe, 2012].

В последнее десятилетие активно исследуется и обсуждается использование КТ-колоноскопии в диагностике опухолевого поражения кишечника [П.М. Котляров, 2012; Charles J. Kahi, 2016]. S. Halligan et al. (2013) продемонстрировали высокую информативность КТ-колоноскопии в сравнении с традиционными рентгеновскими методиками исследования кишечника. По данным E. Stoop (2012) и V. Tudyka (2014) КТ-колоноскопия может использоваться наряду с эндоскопическими методами диагностики КРР, достигая чувствительности в 95% при условии качественной подготовки специалистов, интерпретирующих результаты исследования. КТ-колоноскопия, дополняющая рутинную МСКТ органов брюшной полости и малого таза, может успешно использоваться для предоперационной диагностики и послеоперационного наблюдения за пациентами с КРР для своевременного и одновременного выявления метакронных опухолей, местных рецидивов опухоли и отдаленных метастазов [L. Almond, 2011; P. Pickhardt, 2011; P. Pickhardt, 2013; N. Hong, 2014].

Но, тем не менее, чувствительность и специфичность КТ-колонографии зависят от размера поражения. Для поражений менее 10 мм КТ-колонография остается менее чувствительной по сравнению с колоноскопией. Кроме того, КТ-колонография испытывает недостаток в возможности взятия биопсий, при том, что, по данным исследования SIGGAR, в 30% случаев поражения, обнаруженные на исследовании, требуют проведения последующей эндоскопической колоноскопии [M. Benson, 2010; W. Atkin, 2013].

Также необходимо отметить, что принципиальный вопрос – дифференциальный диагноз между воспалением и местным рецидивом при помощи КТ с контрастным усилением решается не в полной мере [A. Walker, 2014; Charles J. Kahi, 2016]. Так, пациенты с неоднозначными результатами СКТ, в работе Yau–Tong You (2006) по данным колоноскопии имели отек слизистой оболочки, эритему и многочисленные изъязвления и отсутствие местного рецидива.

Кроме того, компьютерная томография является лучевым методом исследования, предполагающим существенную лучевую нагрузку на пациента. С учетом принципа обоснования при проведении рентгенологических исследований у пациентов, нуждающихся в длительном и регулярном послеоперационном наблюдении, должны использоваться альтернативные нерадиационные методы исследования одинаковой диагностической информативности.

### **Радионуклидная диагностика**

Возможности методов ядерной медицины в онкологии основаны, в первую очередь, на выявлении метаболических нарушений в опухолях и окружающих тканях. Принцип функциональной визуализации опухолей отличает методы ядерной медицины от анатомо-топографических методов лучевой диагностики (ультразвуковой томографии, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии), которые оценивают динамику новообразований по изменению их размеров и структуры. Особенности радионуклидных методов позволяют использовать их для выявления опухолевых поражений в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, а также для оценки раннего ответа опухоли на специфическую терапию, в целях прогнозирования результатов лечения [Ю.Б. Лишманов, 2010]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из наиболее перспективных направлений ядерной медицины и дает возможность прижизненно изучать биохимические процессы в организме. Однако, существенным недостатком метода является низкая разрешающая способность ПЭТ-сканеров, затрудняющая точную локализацию патологических очагов [А. Ф. Цыб, 2012].

Совмещенная ПЭТ–КТ – современный метод диагностики, нашедший наиболее широкое применение в онкологической практике. Согласно данным ряда авторов [А.В. Важенин, 2008; Д.А. Важенина, 2014; А.С. Зотова, 2014; Д.Н. Чашухин, 2014] ПЭТ–КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в распознавании злокачественных опухолей и метастазов даже

менее 1 см. Метод ПЭТ–КТ является наиболее информативным из всех имеющихся методов визуализации [И.В. Бойков, 2012]. При оценке эффективности ПЭТ–КТ в выявлении рецидивов КРР чувствительность, специфичность и точность метода очень высоки и составляют, соответственно, 98%, 97% и 96% [В.В. Рязанов, 2008].

Противоположные результаты приводит Е.М. Зыков (2014), согласно данным которого клиническое применение ПЭТ с ФДГ выявило ряд ограничений, обусловленных, в частности, неспособностью эффективно выявлять опухоли малых размеров (до 10 мм), а также неспособностью дифференцировать злокачественные заболевания от воспалительных изменений. S. Kijima (2014) рекомендует использование ПЭТ-КТ в совокупности с другими методиками визуализации, такими как КТ и МРТ.

Некоторые исследователи считают, что наиболее эффективно применение ПЭТ-КТ для оценки реакции опухоли на лечение [M. Janssen, 2011].

Одной из основных проблем применения ПЭТ в рутинной практике, как и для других визуализирующих методов, остается вопрос использования метода в ранние сроки после операции или лучевой терапии, поскольку воспалительные изменения, особенно в острый период, 3–6 месяцев после операции, дают высокий процент ложноположительных результатов [S. Shamim, 2011].

O. Schaefer (2007) и H. Petersen (2010) рекомендуют проводить ПЭТ–КТ больным с повышенным уровнем опухолевых маркеров, у которых нет признаков локорегионарного рецидива по данным МРТ органов таза и нет указаний на отдаленные метастазы.

В соответствии с исследованиями, проведенными за рубежом, диагностическая ценность КТ, МРТ и ПЭТ-КТ сходны и применение ПЭТ-КТ рекомендовано в редких случаях неоднозначности интерпретации данных КТ и МРТ с учетом динамического наблюдения [K.C. Potter, 2009; S. Kijima, 2014].

Основным преимуществом ПЭТ-КТ является возможность одновременной оценки морфо-функциональных изменений в области исследования,

в то время как КТ и МРТ до последнего времени относили к методам, представляющим лишь морфологические изменения [И.В. Бойков, 2012]. Однако, внедренная в практику диффузионно-взвешенная методика МРТ является методом оценки функциональных показателей - диффузии воды в тканях, при этом не требуя введения радиоизотопов. Так, в случае диагностики рецидивов муцинозных опухолей ведущая роль принадлежит ДВ-МРТ [M. Vozkurt, 2012]. По данным D. Lambregts (2011) ДВ-МРТ демонстрирует более высокую специфичность, чем ПЭТ/КТ, особенно в случае дифференциального диагноза между рецидивом и активными воспалительными изменениями в тканях. М.Н. Chew (2013) также указывает на невысокую специфичность ПЭТ-КТ в дифференциальном диагнозе воспалительных изменений и локального рецидива КРР.

Еще одной проблемой ПЭТ-КТ являются низкие показатели специфичности для определения пораженных метастазами опухоли лимфатических узлов, поэтому задача разработки новых, альтернативных фтордезоксиглюкозе радиофармпрепаратов, с более высокой туморотропностью и специфичностью, является актуальной [Е.М. Зыков, 2014].

При всех неоспоримых достоинствах недостатком ПЭТ-КТ также является высокая стоимость исследования и низкая его доступность в РФ. Так, по количеству проводимых ядерно-медицинских процедур на 1 тысячу населения Россия отстает от экономически развитых стран: Канада – 65, Германия – 34, США – 32, Чехия – 28, Нидерланды – 16, Дания – 15, Болгария – 15, Япония – 12, Россия – 7. Имеется существенное отставание в ассортименте отечественных радиофармпрепаратов и оснащенности лабораторий ядерной медицины современной радиологической аппаратурой [А.Ф. Цыб, 2012].

В 2013 году Американская ассоциация клинических онкологов (ASCO) опубликовала ряд рекомендаций по улучшению диагностики и лечения пациентов. Одним из пунктов этих рекомендаций является пожелание избегать необоснованного использования процедур ПЭТ и ПЭТ-КТ для исключения рецидива заболевания у пациентов без соответствующих симптомов. В реко-



мендациях NCCN 2015 года (National Comprehensive Cancer Network) также не рекомендуется рутинное использование метода для выявления рецидивов КРР. Это связано с высокой лучевой нагрузкой на пациента, а в случае получения ложноположительного результата приводит к необоснованному, часто инвазивному, лечению и ошибкам в постановке диагноза [Е.М. Зыков, 2014].

По данным Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Научного комитета ООН по действию атомной радиации, средняя годовая эффективная доза от медицинского облучения на каждого жителя Земли возросла с 0,3 мЗв в 1993 году до 0,64 мЗв в 2008 году, при этом основной вклад в увеличение средней эффективной дозы обусловлен все более широким применением различных рентгенологических процедур, прежде всего компьютерной томографии и интервенционной радиологии [Б.Я. Наркевич, 2013; IAEA Publication 1532. Justification of Medical Exposure in Diagnostic Imaging. – Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011].

В связи с необходимостью ограничения риска появления стохастических (соматических и генетических) последствий облучения принцип обоснования при проведении рентгенологических исследований, прописанный в СанПиН 2.6.1.1192–03, реализуется с учетом требования к приоритетному использованию альтернативных (нерадиационных) методов диагностики. Одним из наиболее эффективных альтернативных методов диагностики является МРТ.

### **Магнитно–резонансная томография**

МРТ обладает рядом преимуществ перед другими методами исследования: неинвазивность, отсутствие артефактов от дыхания за счет быстрых программ, получение полипроекционного изображения. Важным преимуществом МРТ является полное отсутствие лучевой нагрузки на пациента, что имеет решающее значение для пациентов с онкопатологией.

МРТ – один из высокоэффективных методов диагностики патологии толстой кишки у пациентов с КРР [С.М. Гришков, 2013; Т.П. Березовская,

2014; С.С. Балясникова, 2016]. МРТ считается методом выбора для оценки местной распространенности опухолевого процесса при КРР, имеет высокие диагностические и прогностические характеристики по сравнению с традиционными и общепринятыми методами исследования [G. Brown, 2010; M. Mulla, 2010; S. Giusti, 2012; F.G.M Taylor, 2014; Manish Chand, 2015]. Метод позволяет визуализировать саму опухоль, слои кишечной стенки и собственную фасцию [E. Jung, 2012; H. Kaur, 2012].

Важным преимуществом МРТ перед рядом других методик является способность оценивать экстрамуральную венозную инвазию (MR-EMVI), как предиктора метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [F. Burdan, 2015; Liu Ming, 2016]. Ряд авторов подмечают, что информативность методики в значительной степени зависит от подготовленности специалиста–радиолога, интерпретирующего результаты [F.G.M. Taylor, 2014; S. Nougaret, 2013]. В связи с этим в Европе провели исследование, оценивающее эффективность преподавания интерпретации результатов МР-томографии в колопроктологии, продемонстрировавшее хорошие результаты [M.R.S. Siddiqui, 2016]. Значимость результатов МРТ при оценке низких ректальных раков, а также в полезности полученных результатов для специалистов онкохирургического звена подчеркивается рядом авторов [S. Balyasnikova, 2016; N. Battersby, 2016; M. Kusters, 2016].

МРТ позволяет своевременно визуализировать брыжеечные и забрюшинные рецидивы, ассоциированные с худшим прогнозом для пациентов, чем рецидивы в зоне анастомоза [F. Dumont, 2012; J. Gagniere, 2015].

МРТ является наиболее точным методом в выявлении перитонеальной диссеминации опухоли, с условием, что исследование проводит опытный врач-радиолог [M. Torkzad, 2015]. Своевременное выявление и лечение перитонеальной диссеминации улучшает прогноз для пациентов [D. Varatti, 2016].

Важным шагом в развитии метода было внедрение методики диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ). Согласно данным многочисленных исследований, использование МРТ с T2–ВИ в сочетании с ДВИ в визуализации

рака прямой кишки более эффективно, чем использование T2–ВИ в отдельности [С.С. Балясникова, 2014; D. Lambregts, 2011; A. Colosio, 2013]. ДВ–МРТ также позволяет более корректно дифференцировать фиброзную и рецидивную (остаточную) опухолевую ткань и проводить оценку распространенности опухолевого процесса [Д.А. Бадалянц, 2011; С.С. Балясникова, 2014; M. Doenja, 2011; S.M.E. Engelen, 2013]. Показатели чувствительности и специфичности сочетанного использования T2 и диффузионно–взвешенного режимов МРТ в диагностике и оценке местной распространенности рецидивов РПК примерно равны таковым при ПЭТ–КТ [O. Schaefer, 2007; D. Lambregts, 2011; A. Colosio, 2013, L. Monguzzi, 2013]. Важную роль сочетанная методика МРТ+ДВМРТ приобрела в оценке ответа опухоли на терапию и для выявления остаточной опухолевой ткани после проведенного химиолучевого лечения [D. Lambregts, 2011; D. Koh, 2012; R. Ricotta, 2013; Lotte Jacobs, 2016].

Предоперационная оценка состояния ЛУ является важной частью местного стадирования опухоли. Прогноз заболевания зависит от количества пораженных ЛУ и ухудшается, если их число превышает 4 [F. Jorgen, 2010]. По данным ряда японских исследователей, метастатическое поражение лимфатических узлов боковых стенок таза связано с худшим прогнозом для пациентов, что влечет за собой необходимость их точной предоперационной оценки. МРТ является эффективным методом выявления метастатически пораженных лимфатических узлов боковых стенок таза [T. Akiyoshi, 2015; M.J. Kim, 2015]. Сочетанная методика МРТ+ДВ МРТ показывает хорошие результаты в идентификации метастатически пораженных лимфатических узлов при колоректальном раке [M. Ogawa, 2016]. В противоположность выше-сказанному, Turgut Seber (2015) в своем исследовании по выявлению метастатически пораженных лимфоузлов указывает на более низкую чувствительность ДВ МРТ (76%) в сравнении с сочетанной МРТ+ДВ МРТ (76.4%) и только T2 режима МРТ (88%), делая акцент на визуальных характеристиках пораженных лимфоузлов и предлагая использовать количественные парамет-

ры ДВ МРТ уточнения структуры лимфоузлов. Аналогичного мнения относительно метастатического поражения лимфоузлов при раке предстательной железы придерживается и Т. Vag (2014). В мета-анализе, проведенном Е. Al-Sukhni (2012), также указывается на недостаточную диагностическую точность идентификации метастатического поражения лимфоузлов при КРР. Из-за низкой точности диагностики изменений лимфоузлов по данным МРТ были разработаны новые контрастные препараты, специфичные для лимфатических узлов, например, супер парамагнитный оксид железа в виде ультрамалых частиц (USPIO). В нашей стране данные контрастные препараты (USPIO) не используются в связи с прохождением последней стадии клинических исследований.

Исторически оставлен в прошлом вопрос о роли применения контрастных веществ в диагностике локального рецидива КРР. По данным С.М. Гришкова (2014), С.С. Балясниковой (2016), М. Kusters (2016) МРТ с парамагнетиком является высокоинформативной методикой уточняющей диагностики опухолевого поражения прямой и сигмовидной кишок, способствующей повышению контрастности мягких тканей, четкой визуализации границы между пораженной и неизменной тканью.

Основной проблемой в диагностике рецидивов КРР остается выявление опухолевой ткани на фоне послеоперационных, постлучевых изменений. Формирование воспалительных изменений на фоне оперативного вмешательства или после лучевой терапии затрудняет дифференциацию рецидивной опухолевой ткани от чисто фиброзных и воспалительных изменений [R. Vliegen, 2008]. Сложность дифференциальной диагностики фиброза и местного рецидива показала в своей работе и группа ученых под руководством R. Dresen (2010). Однако, четкие критерии дифференциального диагноза опухолевой ткани от воспалительных и фиброзных изменений в литературе последних лет не отражены, что может негативно сказаться на доклиническом выявлении рецидивов КРР, когда они, как правило, являются ректабельными.

Таким образом, как показывает анализ отечественной и зарубежной литературы, сохраняется высокий уровень заболеваемости КРР во всём мире с высоким процентом запущенных форм, а также относительно большое количество рецидивов после комплексного лечения КРР. Все это указывает на важность корректного стадирования КРР и своевременной диагностики его рецидива. Комплексное обследование пациентов с КРР и подозрением на рецидив в настоящее время включает в себя применение рентгенологического, эндоскопического методов исследования, УЗИ, КТ, ПЭТ–КТ и МРТ. Подход к лечению должен строиться именно на использовании данных современных диагностических методов. Развитие представлений о рецидиве КРР, а также своевременное его обнаружение и стремление к осуществлению адекватного хирургического лечения в каждом случае, поставили перед клиническими специалистами новые задачи: не только выявление опухолевого образования, но и точное определение его распространенности.

С появлением МРТ открылись новые возможности в предоперационной диагностике, стадировании КРР, а также в послеоперационном наблюдении за пациентами. По данным ряда авторов, МРТ-изображения прямой кишки совпадают с результатами гистологических срезов препаратов [М.В. Оношко, 2013; U. Patel, 2012]. Отсутствие лучевой нагрузки при проведении МРТ является принципиально важным для пациентов онкологического профиля условием, поскольку им требуется проведение контрольных динамических исследований в процессе лечения первичной опухоли и после него.

В литературе последнего десятилетия имеются многочисленные исследования по использованию МРТ в дооперационном обнаружении КРР и его стадировании, а также в визуализации рецидива КРР и его дифференциальной диагностике с постоперационными и постлучевыми изменениями. Однако, почти все данные, представленные в литературе, касаются стадирования опухолей и выявления рецидивов опухолей прямой кишки. Работы, посвященные вопросам раннего (доклинического) выявления рецидивов опухолей ободочной кишки единичны.

В доступной литературе мало информации о применении МРТ в динамической оценке состояния различных кишечных анастомозов с целью выявления рецидива по линии резекции и за пределами кишечной стенки. Детально не изучены возможности метода в выявлении рецидивов КРР при использовании комбинации нативной, контрастной и диффузионно-взвешенной методик, не проработаны количественные критерии дифференциального диагноза между рубцовым процессом и рецидивной опухолью. Кроме того, мы не встретили ни одной работы, в которой данные по МРТ-семиотике рецидивов КРР были систематизированы с учетом их визуальных, функциональных и фармакокинетических характеристик.

При анализе многочисленных российских и зарубежных рекомендаций по лечению злокачественных новообразований ведущее место в послеоперационном наблюдении за пациентами занимает компьютерная томография. С учетом высоких показателей диагностической эффективности МРТ и с целью снижения лучевой нагрузки на пациентов и медицинский персонал, на наш взгляд, целесообразно включение метода МРТ, а не КТ, в алгоритм послеоперационного наблюдения за пациентами с КРР при обследовании брюшной полости и малого таза. Кроме того, необходимо отметить, что алгоритм применения метода МРТ в послеоперационном периоде у пациентов онкокологического профиля в настоящее время не разработан ни в Российской Федерации, ни за рубежом.

Решению данных задач и посвящена наша работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ России, в НУЗ ДКБ ОАО РЖД, ФГБУ «ФЦССХ» МЗ РФ (г. Челябинск), МБУЗ ОТКЗ ГКБ №1, г. Челябинск, МБУЗ ГКБ №6, г. Челябинск.

### 2.1. Клинико-статистическая характеристика обследованных больных

В основу исследования было положено проспективное наблюдение за 210 пациентами с КРР после хирургического и комбинированного лечения. Диагноз основного заболевания у всех пациентов был установлен с учетом данных комплексного клинического, рентгенологического, МРТ методов исследования. Данные о количестве исследований, проведенных пациентам методами колоноскопии, ректоскопии, ирригоскопии, УЗ представлены в таблице 3.

*Таблица 3. Распределение пациентов с колоректальным раком по методам проведенных исследований*

Метод исследования							
Колоноскопия		Ирригоскопия		Ректоскопия		УЗИ брюшной полости/ малого таза	
n	%	n	%	n	%	n	%
210	100	128	61	210	100	210/115	100/54,8

УЗИ брюшной полости выполнялось всем пациентам для оценки распространенности процесса на этапе стадирования, УЗИ малого таза выполнялось всем пациентам с опухолями прямой кишки и ректосигмоидного пере-

хода с целью оценки местной и регионарной распространенности опухолевого процесса.

Больной включался в исследование со дня первичной операции. Сроки наблюдения за больными в нашем исследовании мы определяли с момента включения пациента в исследование до летального исхода (завершенное наблюдение), либо до даты последнего наблюдения перед окончанием исследования (декабрь 2014 г.) в случае, если больной оставался жив (цензурированное наблюдение). Пациенты, рецидив у которых выявлен не был, наблюдались в течение 6 лет после клинически радикального лечения опухоли толстой кишки. В случае выявления локорегионарного рецидива пациенту по возможности проводили лечение с последующим дальнейшим наблюдением с использованием МРТ.

При изучении клинического материала выбранная группа из 210 больных раком толстой кишки сопоставима по 13 критериям. При формировании группы учитывались и анализировались различные факторы: пол, возраст, национальность и место жительства больных, локализация и форма роста первичной опухоли, ее распространённость и гистологическая структура, место проведения лечения первичной опухоли, виды проведенного лечения, сроки возникновения и распространенность рецидивного процесса, методы диагностики рецидивов. Таким образом, проведенное нами исследование было организовано в соответствии с принципами доказательной медицины.

Всем больным с целью раннего (доклинического) выявления рецидивов колоректального рака выполнялась МРТ в соответствии разработанной методикой и с определенной кратностью и периодичностью.

Среди 210 пациентов было 104 мужчины и 106 женщин в возрасте от 27 до 83 лет. По результатам проведенной работы все пациенты были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли пациенты с выявленным локорегионарным рецидивом колоректального рака – 98 человек (46,7%) – основная группа.



Во вторую группу вошли пациенты, у которых рецидив выявлен не был – 112 (53,3%) пациентов – контрольная группа.

Хирургическое удаление рецидивной опухоли проведено 94 пациентам, у 4 пациентов рецидивные опухоли были признаны нерезектабельными. Во всех случаях (n=98) получена морфологическая верификация.

У всех пациентов первой группы в качестве «золотого стандарта» для расчета показателей диагностической эффективности мПМРТ были использованы результаты морфологических исследований операционного материала. Достоверность данных МРТ оценивали, изучая протокол патоморфологического заключения.

В ходе обработки материала было оценено соотношение различных факторов: пол и возраст больных, размеры опухоли, её локализация и форма роста, распространённость и гистологическая структура, виды проведенного лечения, частоту, характер и сроки рецидивирования, что соответствует требованиям доказательной медицины. В таблицах приводятся сведения о наиболее важных из анализируемых факторов и числе больных (n), включённых в анализ. Распределение 210 пациентов по возрасту представлено в диаграмме 1.

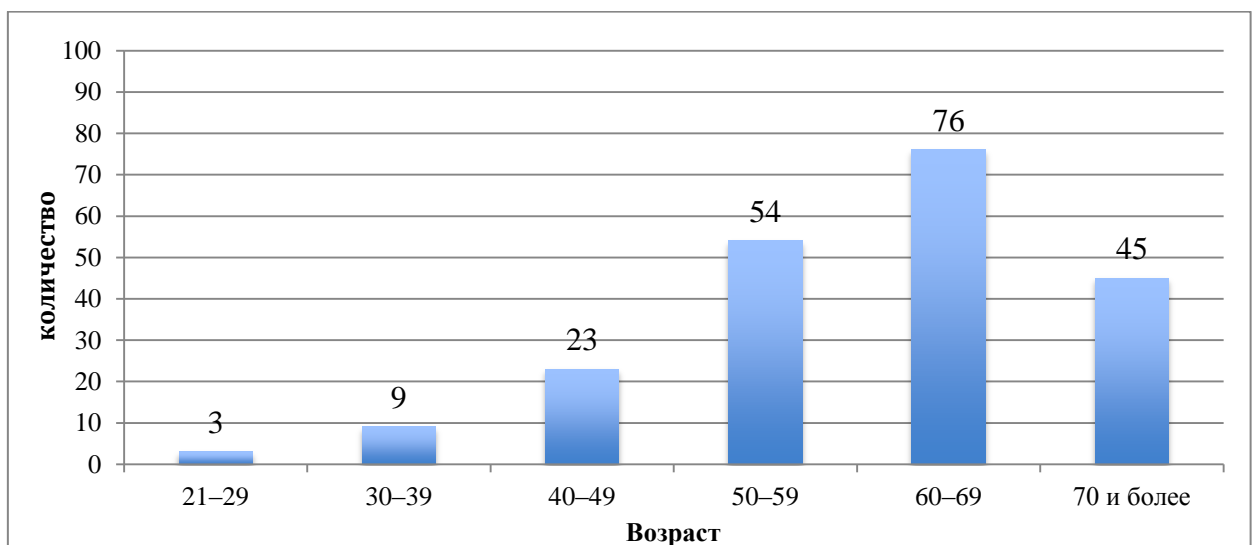


Диаграмма 1. Распределение больных колоректальным раком по возрасту

Заболевание одинаково часто встречалось у мужчин (104, 49.5%) и женщин (106, 50.5%), преимущественно в возрасте старше 50 лет.

При анализе зависимости количества выявленных рецидивов от локализации первичного очага преобладали опухоли дистальных отделов толстой кишки (диаграмма 2).

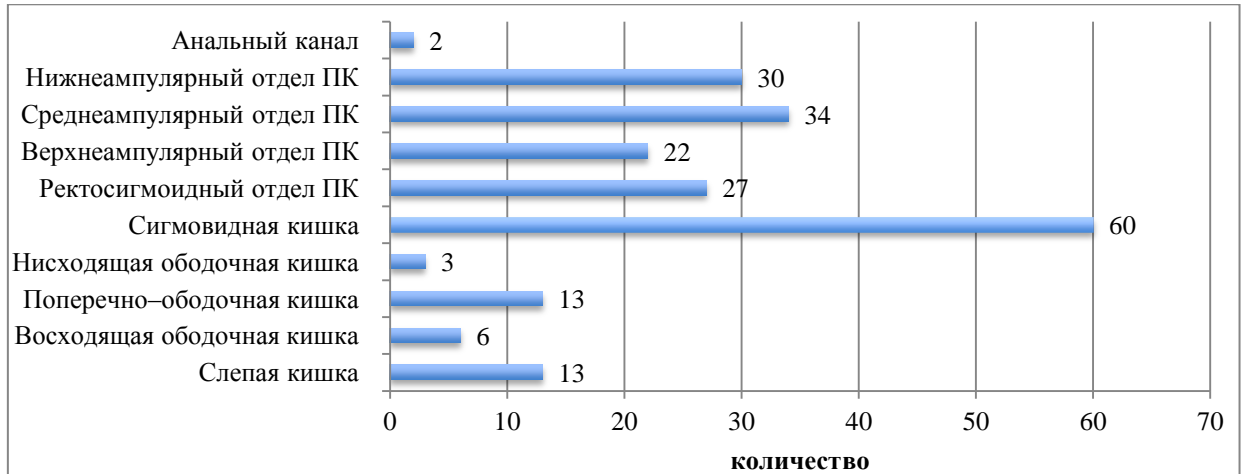


Диаграмма 2. Распределение 210 пациентов с колоректальным раком в зависимости от локализации первичной опухоли

Для стадирования первичной опухоли в нашей работе была использована международная TNM-классификация злокачественных новообразований 1997 г., 6-я редакция. Распределение 210 больных с колоректальным раком по стадиям опухолевого процесса представлено на диаграмме 3.

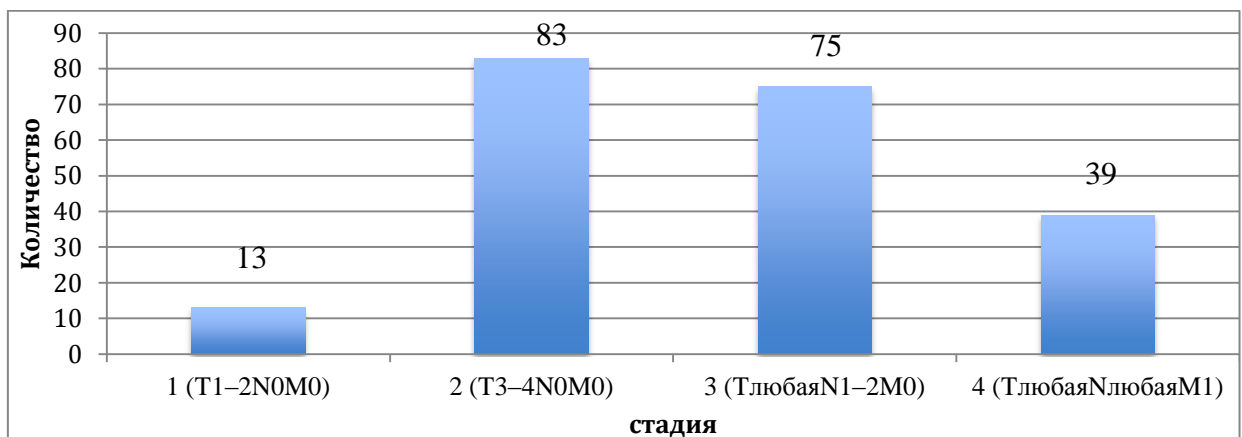


Диаграмма 3. Распределение больных колоректальным раком в зависимости от стадии опухолевого процесса. Всего 210 пациентов.

Среди наших пациентов преобладали больные с II–III ст. развития опухолевого процесса.

Среди гистологических типов опухолей в значительной мере преобладали аденокарциномы различной степени дифференцировки (192 случая, 91.4%), что соответствует данным мировой литературы (диаграмма 4).

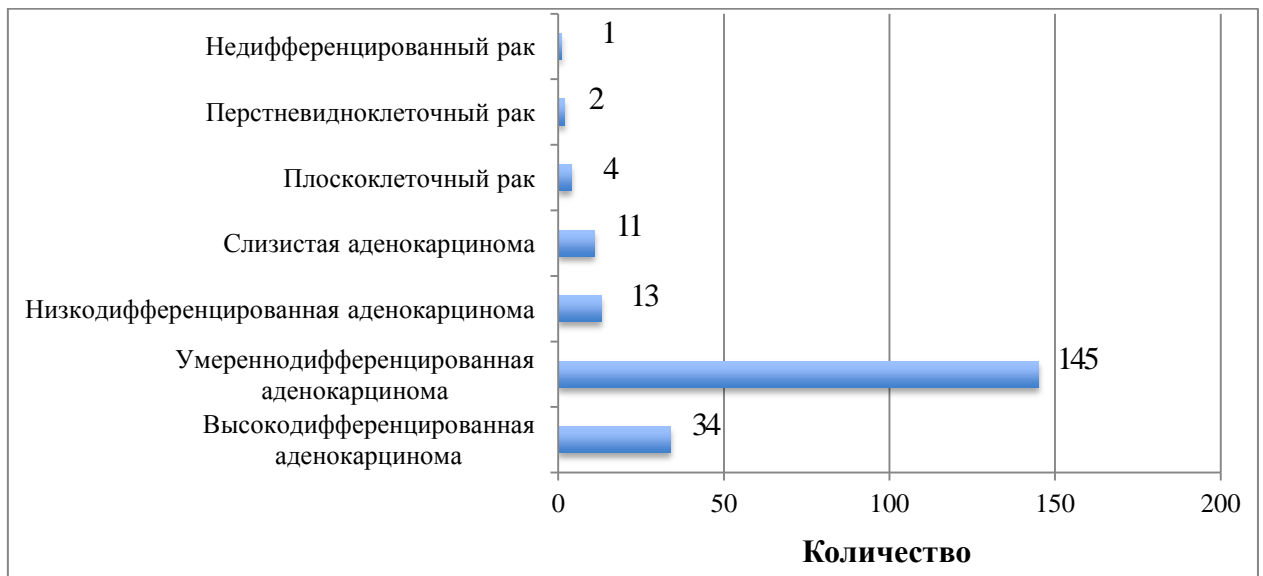


Диаграмма 4. Распределение больных колоректальным раком в зависимости от гистологического типа первичной опухоли (всего 210 пациентов).

Все пациенты с новообразованиями кишки были подвергнуты радикальным оперативным вмешательствам.

31 пациенту была проведена предоперационная лучевая терапия.

Подавляющее большинство пациентов в нашем исследовании имели те или иные факторы высокого риска развития рецидива КРР – 164 пациента (78%). В соответствии с практическими рекомендациями по лекарственному лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (версия 2015 года) в случае наличия факторов риска пациенты в послеоперационном периоде должны подвергаться более углубленному наблюдению.

Таким образом, статистические данные в нашей работе существенно не отличаются от данных литературы.

## **2.2. Методика проведения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии пациентам после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака**

МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза проводилась 210 пациентам. Основными показаниями для проведения МРТ являлись:

1. Динамическое наблюдение за пациентами с целью раннего (доклинического) выявления рецидивной опухоли после хирургического и комбинированного лечения КРР;
2. Выявление и определение вида рецидива;
3. Уточнение распространенности рецидивного процесса;
4. Определение постоперативных анатомических и топографических особенностей пациента для планирования операционного доступа;
5. Проведение дифференциального диагноза между постоперативными изменениями и опухолевым процессом;
6. Определение динамики изменений после проведенного лечения рецидивной опухоли.

Противопоказанием к исследованию являлись общие ограничения для метода, которые условно разделены на абсолютные и относительные. К первым относят наличие ферромагнитных имплантов, водителей ритма, металлических сосудистых клипс. Ко вторым относят выраженный болевой синдром, клаустрофобию. Уменьшение болевого синдрома достигалось при помощи проведения премедикации анальгетиками и спазмолитиками (n=3, 1.4%).

Первое МР–томографическое исследование проводилось не ранее, чем через 3 месяца после хирургического вмешательства, когда вызванные оперативным вмешательством и лучевым воздействием отек и воспаление стихают. Через 3 месяца после лечения первичной опухоли проводилось

обязательное базовое исследование, на основании которого далее оценивалась динамика процесса.

В последующем динамические МР–исследования проводились следующим образом (с учетом наибольшего количества рецидивов в первые 2 года): до 2 лет после оперативного лечения – каждые 6 месяцев (т.е. через 6 месяцев после операции, через 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца), затем один раз в год до 5 лет. В случае выявления рецидивной опухоли МРТ проводилось по измененной схеме: до 2 лет после лечения рецидива – каждые 3 месяца, далее до 5 лет – каждые 6 месяцев.

Обследования проводились на томографах GENERAL ELECTRIC SIGNA HDc 1.5T (США) n=60, 28.6%; SIEMENS AVANTO, 1.5 T (Германия) n=150, 71.4%. Аппараты позволяют получать высокое качество изображений благодаря высокому соотношению сигнал/шум, обеспечивают поле сканирования 40 см. Все исследования проводились с синхронизацией сканирования по дыханию.

Использовались одновременно 2 поверхностные гибкие фазированные катушки, дающие большое поле обзора от ягодичной складки до куполов диафрагмы, что позволяло определить состояние всех органов брюшной полости, забрюшинного пространства, таза, а также оценить структуру брюшной стенки, мягких тканей спины и видимых частей скелета.

Сканирование проводили в положении больного лежа на спине на задержке дыхания. Для выявления расположения рецидивной опухоли использовалась Т2–взвешенная быстрая спин–эхо импульсная последовательность во фронтальной проекции.

Далее мы получали аксиальные срезы с большим полем зрения для покрытия всей соответствующей анатомической области с целью выявления и оценки состояния регионарных лимфатических узлов, а также уточнения анатомических и топографических особенностей исследуемой зоны. В нашей стандартной методике использовались следующие ИП с большим полем охвата: Т1 ВИ, Т2 ВИ, Т2 ВИ с жироподавлением.

Следующим этапом сканирования было получение высокоразрешающих изображений (толщина томографического среза 1.0 mm) через выявленную опухоль во всех интересующих проекциях для четкой визуализации изменений и определения границ выявленной патологии.

Обязательной проекцией являлась аксиальная, позиционированная перпендикулярно длинной оси отрезка пораженной кишечной трубки.

Для выявления патологических изменений и для осуществления дифференциального диагноза патологических изменений использовалась методика диффузионно–взвешенной томографии (n=183, 87%) с использованием b–факторов 50, 400, 800 s/mm<sup>2</sup>. Оценку ДВИ проводили в два этапа. Первоначально о наличии или отсутствии рецидивной опухоли судили на основании визуального выявления гиперинтенсивных очагов на ДВИ с высокими b-факторами. Затем выполняли построение ADC-карты и производили количественную оценку диффузионных свойств тканей в выбранной зоне интереса с расчетом значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) по методике, предложенной фирмой-производителем для исследования органов брюшной полости и малого таза.

Также использовались быстрые последовательности (haste) в кино–режиме для оценки подвижности структур в зоне интереса (n=17, 8.1%). Данная методика использовалась редко, для определения подвижности интересующих структур в случае подозрения на инвазию опухоли либо для оценки спаечных изменений в зоне выполненного оперативного вмешательства при необходимости релапаротомии. Продолжительность процесса динамического сканирования варьировалась от 15 до 30 s, в процессе сканирования пациент выполнял команды оператора для увеличения амплитуды движений структур брюшной полости и малого таза (команды «глубокий вдох», «глубокий выдох», «натуживание», «надувание живота»).

Заключительным этапом сканирования пациента было исследование с динамическим контрастным усилением, DCE, (n=56, 26.7%). В выборку

включены только пациенты с полными данными по контрастному усилению. Небольшой объем выборки по контрастному усилению обусловлен рядом медицинских (противопоказания к контрастированию), социальных (отказ пациентов от контрастирования), экономических причин, а также техническими погрешностями в проведении методики контрастирования.

Пациенту внутривенно в локтевую вену болюсно вводился гадолинийсодержащий контрастный препарат из расчета  $0.1 \text{ mmol/kg}$  со скоростью  $3 \text{ ml/s}$  с последующим введением  $20\text{--}50 \text{ ml}$  физиологического раствора со скоростью  $3 \text{ ml/s}$ . Использовались контрастные вещества с различной концентрацией гадолиния ( $0,5$  и  $1,0 \text{ ммоль/мл}$ ). Контрастный препарат вводился при помощи автоматического шприца–инъектора. Исследование проводилось по программе динамического сканирования с получением изображений в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы (число повторений –  $3$  с задержкой по  $10.0 \text{ s}$ , время каждого повторения  $22.0 - 25.0 \text{ s}$ ), затем проводилось отсроченное сканирование через  $5 \text{ m}$  после введения КВ (для брюшной полости). Для малого таза исследование проводилось по программе динамического сканирования без задержек. Проводили двухэтапный анализ до- и постконтрастных изображений. Для визуальной оценки использовали нативную (доконтрастную) и постконтрастные последовательности. Об опухолевой природе очаговых изменений судили на основании наличия участков повышения интенсивности МР-сигнала на постконтрастных последовательностях по сравнению с нативными Т1ВИ. Дополнительную информацию о характере фармакодинамики контрастного препарата в предполагаемом опухолевом очаге получали при визуальном анализе кинетических кривых. Для количественного анализа фармакодинамики в выбранной области использовали ряд признаков (C-Type, TTP, WiR, PE, WiAUC).

Общее время исследования в зависимости от физического состояния пациента и его индивидуальных способностей по задержке дыхания варьировалось от  $45$  до  $60$  минут.

В своей работе мы использовали следующие протоколы МР-сканирования:

Для брюшной полости

1. TSE T2 cor, large FOV: поле зрения 400 mm, матрица 256 × 205, толщина срезов 4.0 mm, TR/TE = 3.95 ms/1.71 ms;
2. TSE T2 tra, large FOV: поле зрения 400 mm, матрица 256 × 207, толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 3500 ms/87 ms;
3. TSE T2 FS tra, large FOV: поле зрения 400 mm, матрица 256 × 205, толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 3500 ms/80 ms;
4. TSE T1 tra, large FOV: поле зрения 380 mm, матрица 256 × 256, толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 122 ms/4.76 ms;
5. TSE T2 tra, 4 mm: поле зрения 380 mm, матрица 234 × 320, толщина среза 4.0 mm, TR/TE = 3000 ms/92 ms;
6. 3D T2 ВИ spc FS tra для детальной оценки зоны анастомоза, вероятной локализации рецидива: поле зрения 380 mm, матрица 384 × 290, толщина среза 4.0 mm, TR/TE = 1600 ms/270 ms;
7. Ep 2d diff: поле зрения 300 mm, матрица 128 × 128, толщина среза 6.0 mm, TR/TE = 3500 ms/109 ms, b-факторы 0, 400, 800 s/mm<sup>2</sup>;
8. 3D T1-ВИ vibe с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением до введения МР-контрастного вещества, 3 динамические серии с введением МР-контрастного вещества по 22-25 s с паузой 10 s, постконтрастные серии через 5 минут и, при необходимости, через 10 мин. после введения МРКВ: поле зрения 400 mm, матрица 166 × 320, толщина среза 2.5 mm, TR/TE = 5.58 ms/ 2.38 ms.

Для малого таза:

1. TSE T2 sag: поле зрения 230 mm, матрица 256 × 320, толщина срезов 4.0 mm, TR/TE = 4240 ms/84 ms;
2. TSE T2 tra, large FOV: поле зрения 380 mm, матрица 256 × 207, толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 3500 ms/87 ms;



3. TSE T2 FS tra, large FOV: поле зрения 380 mm, матрица  $256 \times 198$ , толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 3740 ms/87 ms;
4. TSE T1 tra, large FOV: поле зрения 380 mm, матрица  $256 \times 256$ , толщина срезов 6.0 mm, TR/TE = 132 ms/4.76 ms;
5. TSE T2 tra, small FOV: поле зрения 200 mm, матрица  $256 \times 320$ , толщина срезов 3.0 mm, TR/TE = 4730 ms/75 ms;
6. TSE T1 tra, small FOV: поле зрения 250 mm, матрица  $288 \times 320$ , толщина срезов 3.0 mm, TR/TE = 845 ms/10 ms;
7. TSE T2 oblique (cor, sag, tra), small FOV (угол наклона определяется по фронтальным, сагиттальным и аксиальным срезам параллельно и перпендикулярно продольной оси кишки): поле зрения 200 mm, матрица  $256 \times 256$ , толщина срезов 3.0 mm, TR/TE = 5100 ms/104 ms;
8. 3D T2 spo iso, small FOV (для детальной оценки взаимоотношения опухоли с окружающими структурами, выявления периневральной, периваскулярной инвазии: поле зрения 256 mm, матрица  $256 \times 256$ , толщина срезов 1.0 mm, TR/TE = 2000 ms/126 ms);
9. Ep 2d diff: поле зрения 250 mm, матрица  $128 \times 128$ , толщина среза 4.0 mm, TR/TE = 2200 ms/91 ms, b-факторы 0, 400, 800 s/mm<sup>2</sup>;
10. 3D T1-VI vibe с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением до введения МР-контрастного вещества, 10 динамических серий с введением МР-контрастного вещества, постконтрастные серии через 5 минут после введения МРКВ: поле зрения 250 mm, матрица  $192 \times 256$ , толщина среза 3 mm, TR/TE = 7.64 ms/2.77 ms.

Использованный нами протокол исследования отличается от предложенных в литературе более широким набором последовательностей сканирования. Данный факт объясняется необходимостью не только оценки местной распространенности опухолевого процесса, но и уточнением особенностей послеоперационной анатомии и топографии, оценкой

выраженности отечно–инфильтративных изменений в области предстоящего оперативного вмешательства, структуры рецидивной опухоли, степени ее васкуляризации и клеточности, а также необходимостью проведения дифференциального диагноза между опухолевым и рубцовым процессами. Широкий охват зоны интереса с различными ИП объясняется тем, что, по нашему мнению, к вопросу предоперационной подготовки пациента нельзя подходить узко. Для врача–клинициста важно не только знание изменений в области выполненного оперативного вмешательства, но и любая информация, позволяющая ему комплексно подойти к лечению конкретного пациента. Поэтому при интерпретации результатов мы включали в анализ все органы и ткани исследуемой анатомической области.

Изучение «нормальной» с онкологической точки зрения послеоперационной лучевой картины брюшной полости и малого таза проводили в плане диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими радикальное лечение КРР. Критериями включения в данную группу считали: негативные клинико-инструментальные данные исследования области МКА, культы кишки, отсутствие клинических и лабораторных признаков рецидива или системного прогрессирования. Эти пациенты образовали так называемую «контрольную группу». В ней был проведен анализ данных мпМРТ брюшной полости и малого таза у пациентов без признаков продолжения заболевания.

### **2.3. Статистическая обработка клинических данных**

Диагностическая эффективность метода МРТ оценивалась по рекомендациям Объединенного комитета экспертов МАГАТЭ/ВОЗ.

Для определения диагностической эффективности использовалась четырехпольная таблица, по которой определялись три основных показателя, характеризующие возможности методов, и учитывалось отношение между результатом диагностического теста и верифицированным диагнозом.

Для определения информативности качественных показателей диагностических методов определяли: чувствительность (Se); специфичность (Sp); точность (Ac); прогностическую ценность положительного теста (PPV); прогностическую ценность отрицательного теста (NPV). Для выбора пороговых значений количественных параметров диагностических методов использовали ROC-анализ. Достоверность различий между сопоставляемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Доверительный интервал (ДИ) рассчитывали по формуле (Кельмансон И.А., 2004):  $ДИ = d \pm 1.96 \times C.O.C.$ , где  $d$  – абсолютное значение показателя.

При сравнении использовался непараметрический критерий  $\chi^2$  (количественная оценка между наблюдаемым и ожидаемым числом) для четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность и точный критерий Фишера.

Для анализа использовался пакет статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 20 для Windows и пакета Statistica (версия 8.0; StatSoft, Inc.). Также обработку полученной информации проводили при помощи программы Statcalc EpiInfo Version 3.4.3., November 8, 2007 и системы компьютерной алгебры Wolfram Mathematica 10.3.1 (Wolfram Programming Lab.). Значение  $p \leq 0,05$  считали статистически значимым.

### ГЛАВА 3

## **НОРМАЛЬНЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Проблема ранней (доклинической) диагностики рецидивов КРР усугубляется изменением нормальных топографо-анатомических отношений органов брюшной полости и малого таза после оперативных вмешательств и сложностью проведения дифференциального диагноза между опухолевым и рубцовым процессом. Изучение послеоперационных изменений в совокупности с информацией об объемах выполненного вмешательства в большинстве случаев позволяет правильно интерпретировать изменения в брюшной полости и малом тазу. После оперативных вмешательств на ободочной и прямой кишке изменение анатомии зависит от объема и вида выполненного вмешательства, размеров резецированного участка кишки.

### **3.1. МРТ-анатомия органов брюшной полости и малого таза после органосберегающих, ампутационных операций на кишечнике и лучевой терапии**

Все пациенты с выявленным КРР (210 человек) были прооперированы. Операции на ободочной кишке в группе обследованных пациентов были выполнены в 95 случаях (45.2%), на прямой кишке – в 115 случаях (54.8%). Распределение видов операций на толстой кишке в нашем исследовании представлено на диаграмме 5.

Межкишечный анастомоз после оперативного лечения был сформирован в 152 случаях (68%), в остальных 58 случаях (32%) были наложены кишечные стомы (диаграмма 6).



Диаграмма 5. Виды и количество выполненных операций на толстой кишке у пациентов с колоректальным раком. Всего 210 пациентов.

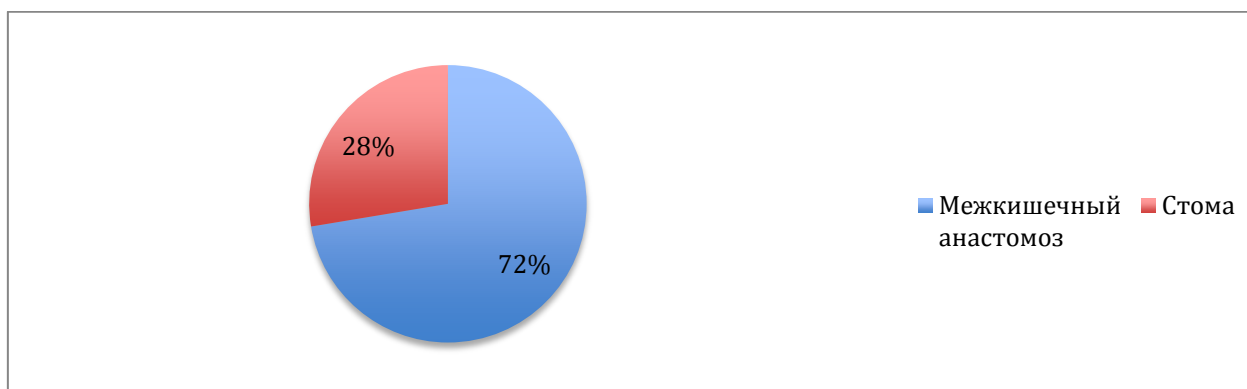


Диаграмма 6. Исход операций на кишечнике у пациентов с колоректальным раком. Всего 210 пациентов.

При анализе МР–томограмм прежде всего необходимо визуализировать область межкишечного анастомоза с определением его типа и локализации. По данным мпМРТ была уточнена и систематизирована лучевая картина

области межкишечного анастомоза, стомы и культы заглушенной кишки, окружающих тканей. При анализе МР-картины в процессе каждого исследования регистрировали следующие параметры межкишечного анастомоза, культы кишки: вид анастомоза, его локализацию, проходимость, толщину стенок анастомоза и культы кишки, а также их соотношение; состояние приводящей и отводящей петель кишечника, взаимоотношения анастомоза с окружающими структурами, наличие очаговых изменений интенсивности МР-сигнала в тканях межкишечного анастомоза и окружающих тканях. Определяли наличие дополнительных образований в малом тазу и брюшной полости вне области межкишечного соустья.

В таблице 4 представлены данные о визуальных характеристиках анастомоза на МРТ при различных видах оперативного лечения КРР.

Для нормальных, с онкологической точки зрения, послеоперационных изменений органов брюшной полости и малого таза после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака, характерно наличие различной степени выраженности фиброзных изменений в зоне выполненных вмешательств с типичными визуальными признаками (дополнительное образование с неровными, четкими контурами, либо тяжесть, уплотнение клетчатки и тканей в зоне вмешательства), с типичными показателями ИКД на  $ADC$ -картах  $\leq 0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  и характерным типом контрастирования (тип кривой “hill”).

Сложности возникали при наблюдении за пациентами после лучевой терапии при возникновении у них выраженных постлучевых изменений в органах и тканях. Визуальная картина в таких случаях неоднозначна и может в равной степени соответствовать как доброкачественным, так и злокачественным изменениям. Нам не удалось рассчитать и достоверные диффузионные и фармакокинетические показатели для проведения надежного дифференциального диагноза между постлучевыми (ранними) изменениями и локальной рецидивной опухолью. Во всех сомнительных случаях мы использовали метод динамического наблюдения за пациентами с кратностью в 1 месяц с по-

становкой диагноза на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных и данных динамического МРТ-наблюдения.

Таблица 4. Визуальные характеристики межкишечного анастомоза при различных видах оперативного лечения колоректального рака по данным магнитно-резонансной томографии.

Вид операции	Визуализация МКА	Количество*			
		ВС	ББ	КБ	КК
Правосторонняя гемиколэктомия	Локализация: правые отделы брюшной полости – 18; по срединной сагиттальной линии в эпигастрии – 6. Заглушенные концы поперечно-ободочной и подвздошной (при анастомозе «бок-в-бок») кишки - вблизи анастомоза.	24	9	15	-
Резекция поперечно-ободочной кишки	Локализация: в центральных отделах брюшной полости под передней брюшной стенкой (3)	3			3
Тотальная колэктомия	Илеоректальный в левой подвздошной области	1			1
Левосторонняя гемиколэктомия	Левые отделы брюшной полости. При удлинненной сигме – в правых отделах (2) либо по срединной линии (1). Высота расположения МКА зависит от уровня резекции кишки и выраженности брыжейки сигмы.	7		2	5
Резекция сигмовидной кишки + передняя резекция прямой кишки с сохранением непрерывности кишечной трубки	Локализация: в левых нижних отделах брюшной полости над входом в малый таз. Четкая визуализация слепо ушитого конца культи кишки.	96		14	82
Обструктивная резекция сигмовидной кишки	Отсутствие визуализации части сигмовидной кишки, заглушенный конец прямой кишки с характерным утолщением в куполе культи (в области наложенных швов). Сигмостома.	22			
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	Сигморектоанастомоз	21			21
Операция Гартмана	Культи прямой кишки с заглушенным концом	28			
Брюшно-промежностная экстирпация	Прямая кишка и ее замыкательный аппарат отсутствуют, неоднородность клетчатки таза, смещение органов в пресакральное пространство.	18			

\***ВС** – всего; типы анастомозов: **ББ** – «бок-в-бок», **КБ** – «конец-в-бок», **КК** – «конец-в-конец».

Все изменения в области выполненных оперативных вмешательств можно условно разделить на 2 группы:

1. Регионарные – изменения, выявляемые в пределах анатомических областей, задействованных в ходе лечения опухолей:

- смещение структур и органов (с их возможной деформацией) в зону выполненного оперативного вмешательства/лучевого лечения – 193 случая (92%);

- дислокация сосудов в зоне выполненного вмешательства, деформация их контуров, спаянность стенок сосудов с окружающими структурами, 14 случаев (6.7%);

- зоны расхождения апоневроза в области лапаротомного рубца с формированием послеоперационных вентральных грыж – 37 случаев (17.6%);

- формирование параколостомических грыж, 4 случая (1.9%);

- локальные отграниченные скопления жидкости, 12 случаев (5.7%);

- дополнительные мягкотканые образования, 32 случая (15%);

- варикозное расширение вен таза, 11 случаев (2.5%);

- постлучевые изменения органов малого таза (изменения матки, цистит, простатит, целлюлит в ранние сроки после облучения, фиброзные постлучевые изменения органов – в поздние) – 31 случай (14.7%).

2. Местные изменения – изменения в месте непосредственной локализации удаленной опухоли, наложенного анастомоза:

- в зоне наложения швов - деформация, неровность контуров кишечной стенки, локальное утолщение стенок кишки, деформация внутреннего просвета кишки. В зоне наложения аппаратного анастомоза могут быть невыраженные артефакты от металлических клипс – 31 случай (14.7%);

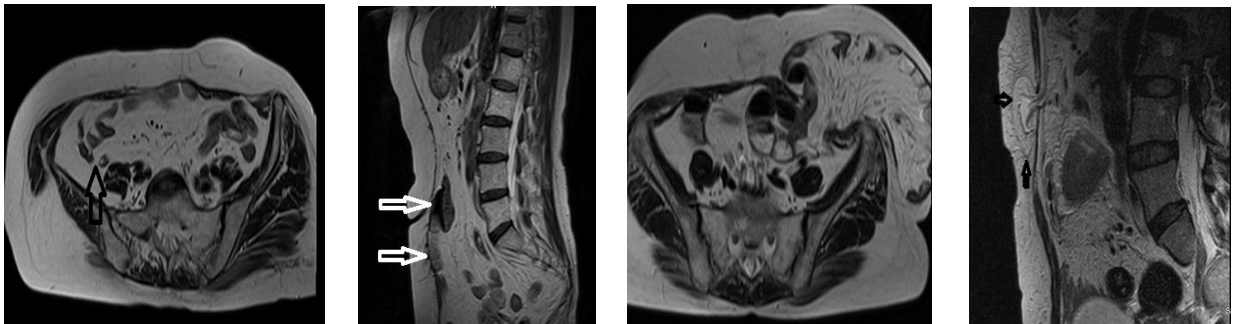
- в случае наложения анастомозов «конец–в–бок» и «бок–в–бок» - 40 случаев (19%) - помимо указанных изменений стенок кишки отмечается деформация хода кишечной трубки в соответствии с оперативной техникой;

- постоперативные изменения параколической клетчатки на уровне межкишечного анастомоза, культы кишки в виде тяжести, неоднородности – 133 случая (63.3%);



- неровность контуров купола культи кишки, подпаянность к куполу окружающих структур - 24 случая (52.2%);
- локальные отграниченные скопления жидкости в зоне анастомоза/культи – 6 случаев (2.8%);
- дополнительные мягкотканые образования в зоне анастомоза/культи кишки – 8 случаев (3.8%);
- воспалительные постлучевые изменения в виде анастомозита в ранний постлучевой период – 9 случаев (4.3%);
- фиброзные изменения стенки кишки в отдаленные периоды после лучевого лечения - 7 случаев (3%).

### 3.2. Клинико-томографические примеры послеоперационных изменений в брюшной полости и малом тазу



а

б

в

г

*Рисунок 1. Данные МРТ. Послеоперационные регионарные изменения в брюшной полости. а) Состояние после правосторонней гемиколэктомии. Аксиальная проекция, T2 ВИ. Восходящая ободочная кишка в типичном месте не визуализируется, в ее проекции петли тонкой кишки (стрелка). б) Состояние после правосторонней гемиколэктомии. Сагиттальная проекция, T2ВИ. Петли кишок подпаяны к лапаротомному рубцу (стрелки). в) Состояние после правосторонней гемиколэктомии. Аксиальная проекция, T2ВИ. Большая параколостомическая грыжа в левой фланковой области. г) Состояние после левосторонней гемиколэктомии. Сагиттальная томограмма, T2 ВИ. По срединной сагиттальной линии в области лапаротомного шва визуализируется грыжевое выпячивание небольших размеров с выпотом в грыжевом мешке (стрелки).*

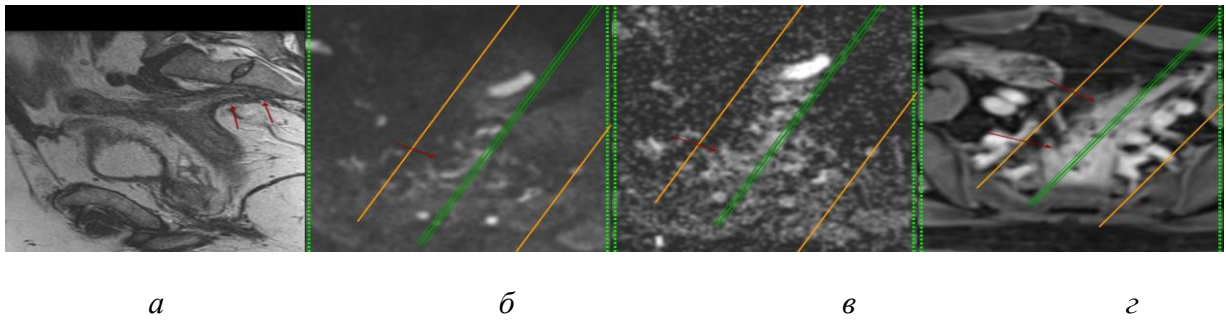


Рисунок 2. Данные мМРТ. Местные послеоперационные изменения в малом тазу. Состояние после передней резекции прямой кишки. а) T2 ВИ в косо–сагиттальной проекции. Послеоперационные рубцовые изменения пресакральной клетчатки с выраженной деформацией стенки и просвета кишечной трубки (стрелки). ДВИ (б) и ADC карта (в) демонстрируют отсутствие ограничения диффузии в зоне выполненного оперативного вмешательства. По данным DCE (г) патологического контрастирования в зоне интереса не выявлено.

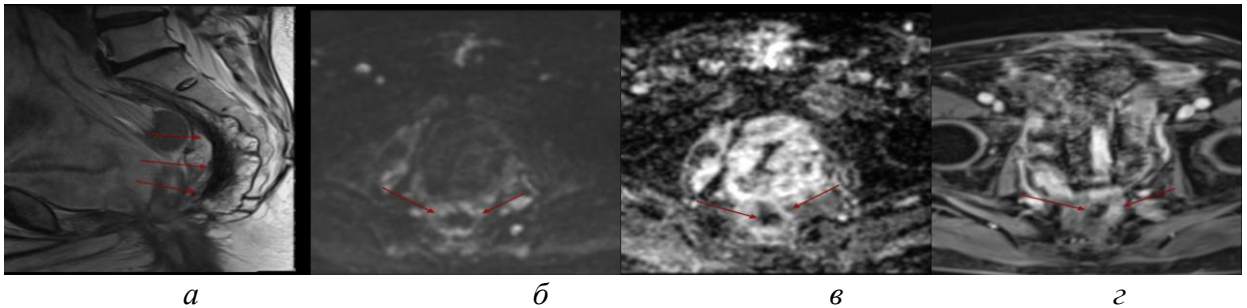


Рисунок 3. Данные мМРТ. Постлучевые, послеоперационные изменения в малом тазу. Состояние после предоперационного курса ДГТ, операции Гартмана. а) Сагиттальная томограмма, T2ВИ. В малом тазу рубцовые изменения (стрелки), представленные протяженной гипоинтенсивной зоной в пресакральном пространстве, в зоне удаленной прямой кишки и мезоректальной клетчатки. На ДВИ с высоким  $b$ -фактором (б) и ADC карте (в) отсутствует ограничение диффузии в зоне выполненного оперативного вмешательства. По данным DCE (г) патологического контрастирования в зоне интереса не выявлено.

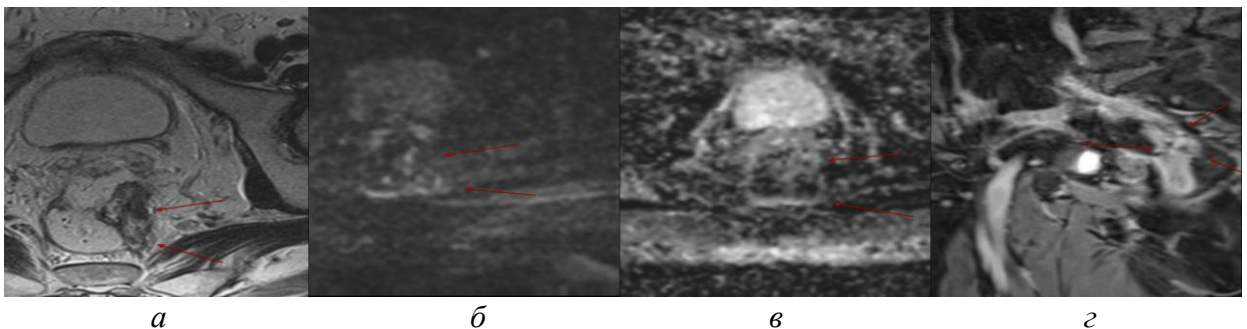


Рисунок 4. Данные мМРТ. Местные послеоперационные изменения в малом тазу. Состояние после передней резекции прямой кишки. а) T2 ВИ в косо–аксиальной проекции. Послеоперационные рубцовые изменения пресакральной клетчатки с вовлечением в процесс задней стенки прямой кишки (стрелки). б) ДВИ, ограничение диффузии не регистрируется. в) ADC-карта, отсутствие ректрикции ИКД. г) Данные DCE, сагиттальная томограмма. Визуализируется аппаратный анастомоз с артефактами от металлических клипс. Зона анастомоза без патологических изменений, патологического контрастирования в зоне межкишечного анастомоза и в прилежащих тканях не выявлено.

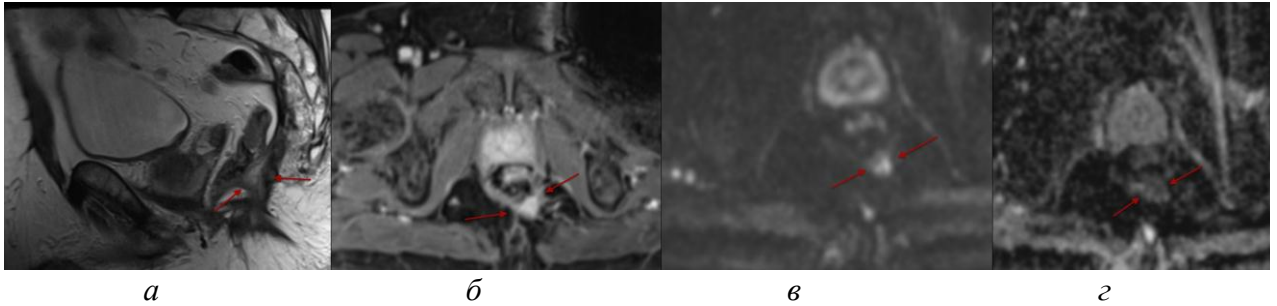


Рисунок 5. Данные мпМРТ. Постлучевые, послеоперационные изменения в малом тазу с формированием промежностного свища. а) T2 ВИ в косо–сагиттальной проекции. Послеоперационные рубцовые изменения пресакральной клетчатки и задней стенки прямой кишки. Структурные изменения мягких тканей промежности по задней стенке кишки слева (стрелки). б) По данным DCE определяется участок патологического контрастирования в зоне мягких тканей промежности. ДВИ (в) и ADC карта (г) демонстрируют ограничение диффузии в зоне выполненного оперативного вмешательства.

С учетом полученной МР-картины, представленной на рисунке 3.3.5, достоверно исключить рецидив в мягких тканях промежности не представляется возможным. Рекомендовано динамическое исследование через 1 месяц. В течение месяца пациент находился на лечении, свищ в промежности закрылся, соматическое состояние нормализовалось. По данным контрольной МРТ изменения в мягких тканях промежности сохраняются, выраженность ограничения диффузии на ДВИ уменьшилось, интенсивность контрастирования грануляционных тканей в области свищевого хода также уменьшилась. Картина расценена как доброкачественная, подтверждено дальнейшим пятилетним наблюдением.

В процессе наблюдения за пациентами с послеоперационными, постлучевыми изменениями после стихания воспалительных процессов и после завершения процессов репарации тканей МР-картина обычно существенно не меняется с течением времени. Динамическое наблюдение за пациентами позволяет быстро оценить характер изменений в зоне выполненного вмешательства и уловить малейшие визуальные признаки рецидивного опухолевого процесса.

**ГЛАВА 4****МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЛОКОРЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) является совокупностью нескольких методик магнитно-резонансной томографии. В нашем исследовании использовались следующие методики: нативная МРТ, включающая в себя T1, T2 ВИ с и без жироподавления, ДВИ с измерением ИКД на ADC-картах, T1 ВИ до и после контрастирования. Мы не имели возможности дополнить исследование МР-спектроскопией ввиду отсутствия программного обеспечения томографов.

Использование перечисленных методик обусловлено следующими причинами:

1. Нативная МРТ является базовой методикой, дающей возможность оценить анатомические характеристики исследуемой зоны, оптимально сориентировать плоскость сканирования интересующей области, локализовать и детально охарактеризовать нормальные, с онкологической точки зрения, и патологические изменения в зоне оперативного вмешательства, выявить степень и характер взаимодействия структур в зоне интереса, а также оценить преконтрастные характеристики тканей.

2. ДВИ с измерением ИКД на ADC-картах - методика, позволяющая за короткое время получить уникальную информацию о патофизиологических, т.е. функциональных процессах, приводящих к изменению проницаемости клеточных мембран и изменению диффузии молекул воды. ДВИ является важнейшим инструментом для проведения дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными изменениями в зоне интереса.

3. Т1ВИ до и после контрастирования, динамическое контрастное усиление – методика, позволяющая уточнить местную распространенность патологического процесса, наглядно оценить степень васкуляризации патологического субстрата, а также рассчитать количественные фармакокинетические параметры в зоне интереса для проведения углубленного дифференциального диагноза доброкачественных и злокачественных изменений.

#### **4.1. Паттерн локорегионарного рецидива колоректального рака по данным мпМРТ.**

В ходе нашего исследования по данным мпМРТ был выявлен 101 рецидив КРР. В ходе морфологического исследования 98 пациентам диагноз рецидива подтвержден, в 3 случаях опровергнут (ложноположительный результат). В 5 случаях был получен ложноотрицательный результат.

Большая часть (94 случая, 95.9%) рецидивных опухолей была оперативно удалена, диагноз подтвержден или опровергнут морфологически во всех 98 случаях. В 4 случаях оперативное лечение не было проведено по следующим причинам: 1 – отказ пациента от повторной операции, 2 – глобальный канцероматоз брюшины, 1 – обнаружение рецидивной опухоли в нерезектабельном состоянии в связи с несоблюдением сроков динамического наблюдения после лечения первичной опухоли. 3 пациентам были проведены паллиативные оперативные вмешательства со взятием материала на гистологическое исследование, одному пациенту с канцероматозом брюшины проводился сеанс интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии с взятием узлов канцероматоза на гистологическое исследование. R0-резекция рецидива была достигнута у 71 пациента (75.5%).

На основании проведенной работы проанализированы сроки и частота возникновения рецидивов после клинически радикального лечения.

Согласно данным анализа, представленным на диаграмме 7, большинство рецидивов выявлено в первые 3 года после операции – 88 случаев (89.8%).

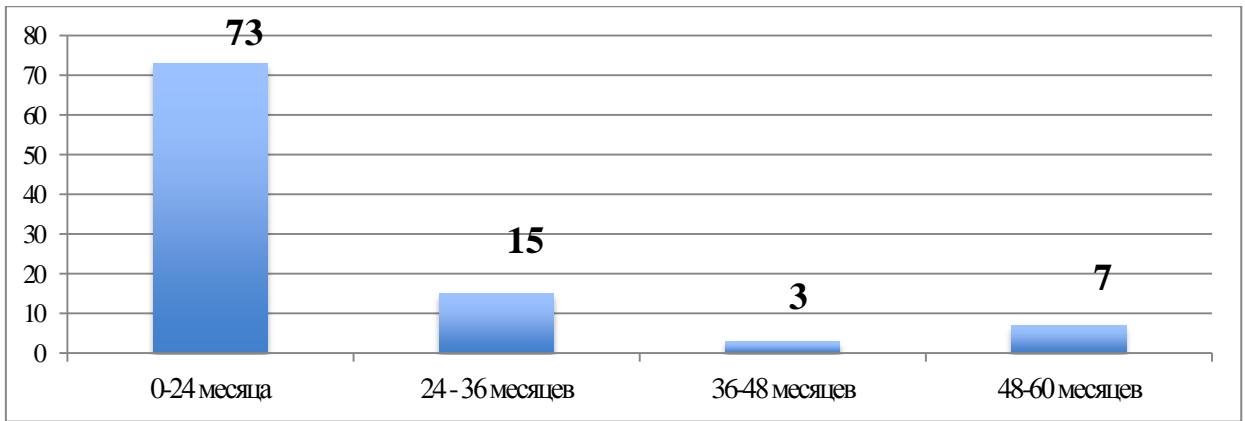


Диаграмма 7. Количество выявленных рецидивов колоректального рака в зависимости от сроков выявления. Всего 98 пациентов.

Наиболее частым типом рецидива в нашем исследовании оказались рецидивы в зоне анастомоза – 39 случаев (39.8%), диаграмма 8.

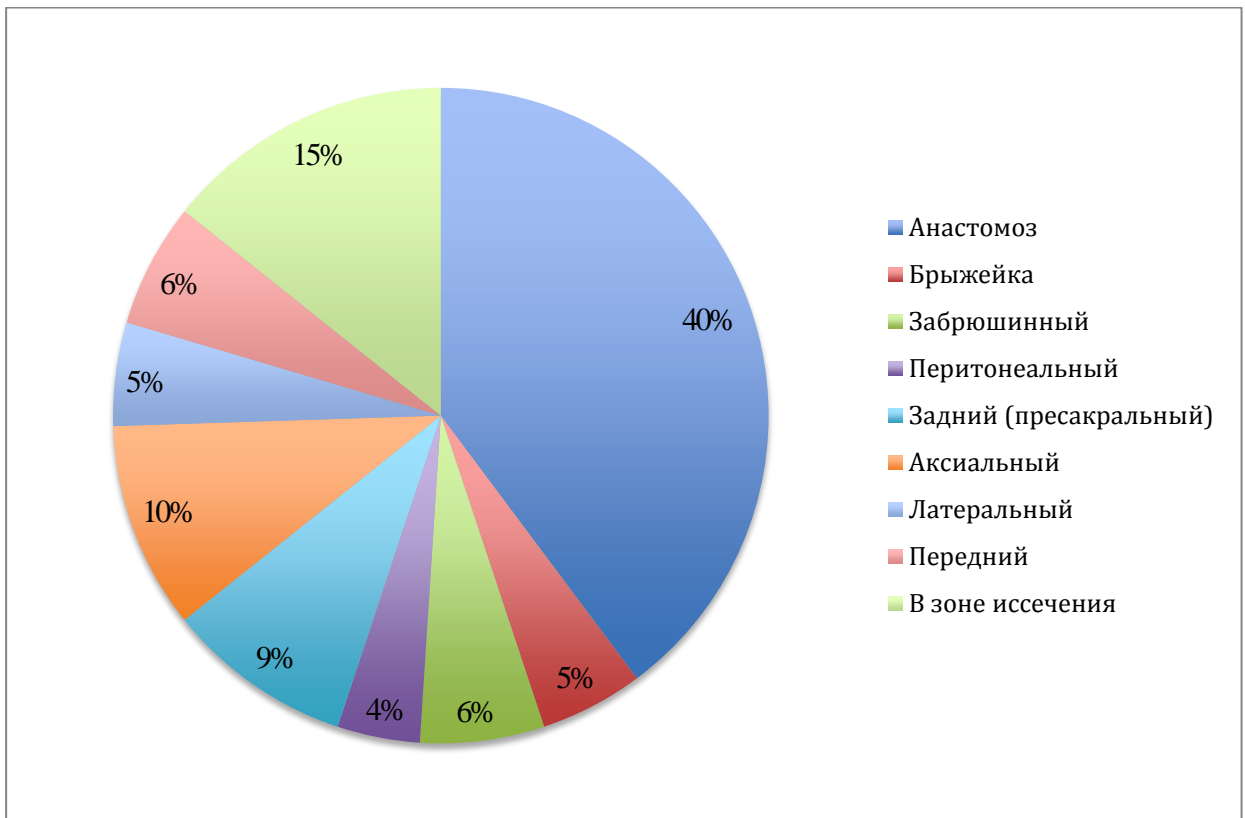


Диаграмма 8. Виды и количество выявленных рецидивов у пациентов с колоректальным раком. Всего 98 человек.

Подгруппа рецидивов в зоне иссечения – 14 случаев (14.3%) – включала в себя рецидивы опухоли, локализация которых не упомянута в принятой классификации рецидивов (соседние органы, сосудистые, мышечные и кост-

ные структуры, зоны операционного доступа). В нашем исследовании образования из данной группы локализовались по линиям резекции первичной опухоли – в 9 случаях (64.3%), даже если при гистологическом исследовании удаленного препарата морфологи давали негативную границу резекции (8 случаев из 9). Также рецидивные объемные образования были выявлены на петлях кишечника – 3 случая (20%) – в стенках резецированных органов – 2 случая (13.3%), в послеоперационных рубцах – 7 случаев (50%), в колостоме – 1 случай (6.7%). В одном случае (6.7%) был выявлен рецидив в культе перевязанного магистрального сосуда (верхняя брыжеечная артерия).

Интерпретация результатов мпМРТ при подозрении на рецидив КРР базируется на 3 основных положениях: анамнез и клиническая презентация, патологические МР-признаки, распространенность патологических изменений (используется для оценки резектабельности рецидива).

Данные анамнеза пациента при интерпретации данных МР-томографии крайне важны. Для правильной постановки диагноза необходимо знать стадию, локализацию, морфологию и распространенность первичной опухоли, вид и объем проведенного лечения, течение послеоперационного периода, регулярность и кратность наблюдения у специалиста-онколога в послеоперационном периоде. Необходимо учитывать наличие неблагоприятных факторов прогноза рецидивов КРР. Клиническая симптоматика рецидива КРР позволяет лишь заподозрить наличие и локализацию опухоли. Такие жалобы, как боль, запоры, кровь и слизь в кале, ложные позывы, вздутие живота, потеря массы тела и лабораторные показатели (увеличение СОЭ, анемия) и др. самостоятельного диагностического значения не имеют и служат лишь показанием к дальнейшему обследованию.

Поиск патологических МР-признаков рецидива, в свою очередь, основан на анализе трех блоков информации: анализ «нативной» МРТ (качественный), анализ данных ДВИ (качественный) и измерение ИКД на ADC-картах (количественный), визуальный анализ характера и интенсивности

накопления контрастного вещества (качественный) и расчет фармакокинетических параметров контрастирования (количественный).

#### 4.2. Визуальные МР-признаки рецидива колоректального рака

Основные признаки рецидива КРР на мпМРТ и частота их встречаемости приведены в таблице 5.

Таблица 5. Основные признаки локорегионарного рецидива у пациентов с колоректальным раком и частота их встречаемости по данным мпМРТ.

Вид рецидива	МР-симптом			
	Объемное образование/утолщение стенки кишки в МКА или культе кишки n=98		Ограничение диффузии на ДВИ, n=98, ( $\leq 0.93 \times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Патологическое контрастирование, n=40 (peak, fall)
	T1ВИ	T2ВИ		
В анастомозе	23/39	34/39	37/39	14/15
В брыжейке	5/5	5/5	5/5	2/2
Забрюшинный	6/6	6/6	6/6	2/2
Аксиальный	6/10	9/10	10/10	4/4
Передний	3/6	4/6	5/6	2/3
Задний	9/9	9/9	9/9	4/4
Латеральный	2/5	2/5	2/5	2/2
Перитонеальный	3/4	3/4	2/4	1/2
В зоне иссечения	10/14	14/14	14/14	6/6
Эффективность	68.4%	87.8%	91.8%	92.5%

Исходя из данных таблицы 5, из нативной МР-томографии T2ВИ является наиболее предпочтительной последовательностью для выявления локорегионарных рецидивов КРР.

Основным визуальным симптомом локорегионарного рецидива КРР является симптом “объемное образование/утолщение стенки кишки в межкишечном анастомозе, культе кишки”. Для данного симптома на МРТ харак-



терно наличие дополнительного мягкотканного образования в зоне первичной операции (ложе первичной опухоли, анастомоз, брыжейка кишки с лимфатической системой, а также параколическая клетчатка, брюшина и соседние органы). Симптом утолщения стенки анастомоза или культи кишки является эквивалентом симптома «объемное образование», поскольку имеет аналогичные морфологические и фармакокинетические показатели, отличаясь лишь типом роста и местной распространенностью процесса. Как правило, в случае выявления утолщения стенки кишки в области культи или в зоне анастомоза, можно говорить о более раннем выявлении местного рецидивного процесса, не успевшего развиться до крупного типичного опухолевого узла.

Объемные образования при рецидиве КРР, вне зависимости от вида рецидива, представляют собой мягкотканые образования (за исключением муцинозных опухолей), с неровными, нечеткими контурами, негетерогенной структурой (особенно крупные опухоли), гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ и гипоинтенсивным на T1 ВИ, с различной степенью выраженности перитуморозным отеком, дислокацией и компрессией окружающих органов и структур, вовлечением в процесс окружающих тканей при инфильтративном типе роста. Для опухолей характерна рестрикция диффузии на ADC-картах и патологический тип контрастирования на DCE.

Говоря о перитонеальном рецидиве, мы имеем в виду локальный канцероматоз, возникающий в зоне первичного оперативного вмешательства. Основные визуальные симптомы перитонеального рецидива на МРТ - это наличие локального утолщения или опухолевых узлов различной формы и размеров по листкам брюшины в зоне первичной операции и различной степени выраженности выпот в брюшной полости и малом тазу. Опухолевые образования в четырех случаях из пяти имели нечеткие контуры, однородную тканную структуру. В трех случаях наблюдался сливной характер поражения брюшины с инфильтративным ростом на расположенные рядом органы и ткани. Наименьший размер выявленных нами и подтвержденных морфологически опухолевых узелков на брюшине составил 5 мм. Характерно

ограничение диффузии на ДВИ в опухолевых образованиях – в трех случаях из пяти.

Обнаружение канцероматоза брюшины имеет большое значение для клиницистов, поскольку в ряде случаев предупреждает проведение эксплоративных оперативных вмешательств и во всех случаях позволяет скорректировать программу лечения в соответствии с полученными данными. Помимо обнаружения узлов канцероматоза, МРТ может быть полезна для оценки динамики процесса в ходе лечения.

Для ДВИ в целом характерна высокая степень достоверности выявления патологических изменений, подозрительных на локорегионарный рецидив КРР. Не выявленные при использовании ДВ-МРТ рецидивы в области межкишечного анастомоза были обусловлены наличием артефактов от металлических аппаратных швов анастомоза. Передний рецидив, не выявленный на ДВ-МРТ, представлял собой ректо-вагинальный свищ без наличия симптома дополнительного образования. В двух случаях локального канцероматоза не отмечалось ограничения диффузии на ДВИ в мелких очагах (5 и 6 mm) на высоких b-факторах.

Сложности в диагностике возникали в случае обнаружения латеральных рецидивов. Латеральные рецидивы – рецидивы, возникающие в боковых отделах таза, преимущественно в лимфатических узлах по ходу подвздошных сосудов. Эти пораженные лимфатические узлы лежат снаружи границ традиционного тотального мезентериального иссечения и поэтому вызывают местный рецидив в случаях, когда они не были удалены. К сожалению, при небольших размерах лимфоузлов по данным мпМРТ отличить характер изменений очень сложно, визуальная картина при сохранении четкости контуров и относительной гомогенности структуры лимфоузла неспецифична, фармакокинетические и диффузионные показатели в нашем исследовании между гиперплазированными и пораженными опухолью лимфоузлами существенно не отличались. В нашей работе было допущено 5 ложноотрицательных результатов, 3 из которых – своевременно не диагностированные лате-

ральные рецидивы. Однако, для оценки диагностической ценности метода в диагностике латеральных рецидивов необходим больший объем выборки.

Характерное для локорегионарных рецидивов КРР патологическое контрастирование наблюдалось в 37 случаях из 40. Не отмечалось патологического контрастирования в области переднего рецидива в виде ректовагинального свища и в двух случаях наличия мелких (5 mm) рецидивов в области анастомоза и листков брюшины. Два латеральных рецидива, выявленных на контрастной МРТ, представляли из себя крупные макроскопические измененные образования боковых стенок таза.

#### **4.3. Данные количественных диффузионных исследований в выявлении локорегионарных рецидивов колоректального рака**

Количественная оценка диффузионных показателей осуществлялась путем построения карт измеряемого коэффициента диффузии (ADC-карт).

При анализе параметрических диффузионных карт цвет каждого пиксела соответствует измеряемому коэффициенту диффузии. На диффузионных картах ткани с различной скоростью диффузии воды имеют различную яркость сигнала. Ткани с высокой скоростью диффузии на черно-белых картах имеют высокоинтенсивный сигнал, ткани с низкой скоростью диффузии имеют сигнал низкой интенсивности. Для полноценного анализа и правильной интерпретации ДВ МРТ необходимо последовательное сопоставление ADC-карт с изотропными изображениями, являющимися неотъемлемой составляющей протокола ДВ-МРТ, и T2-ВИ в сопоставимой плоскости сканирования.

При проведении методики ДВ-МРТ необходимо помнить о возможном наличии артефактов в зоне интереса, которые могут усложнить интерпретацию результатов вплоть до неинформативности. В нашем исследовании имели место артефакты «звонящей полосы», проявляющиеся в виде полос высокоинтенсивного сигнала, накладывающихся на изображение. Артефакты были обусловлены ферромагнитными предметами в зоне сканирования, вызы-

вающими неоднородность магнитного поля. В случае невозможности удаления данных предметов мы увеличивали количество *NEX* до 4-6, уменьшая выраженность артефактов.

В 28 случаях добиться удовлетворительного качества получаемых диффузионно-взвешенных изображений нам не удалось. Таким образом, общая выборка пациентов с возможностью достоверной оценки количественных показателей скорости диффузии составила 182 пациента.

В ходе исследования на ДВИ у 98 пациентов нами был выявлен рецидив КРР и у 84 пациентов – послеоперационные изменения в виде различной степени выраженности фиброза ( $n=70$ ) и воспалительных изменений в виде постлучевых язв – 2 случая, псевдоопухолей – 4 случая, несостоятельности анастомозов с формированием абсцессов и выраженных перифокальных грануляционных изменений – 5 случаев, свищей – 4 случая.

Уровень ИКД зависел от способа его измерения и структуры рецидивной опухоли (ее однородности, в том числе соотношения участков фиброза, опухоли и зон некроза). При измерении ИКД в солидном компоненте опухоли, в области интереса с малым диаметром значения были существенно ниже, чем при измерении в области, соответствующей всей площади опухолевого поражения. Поэтому в нашей работе измерялись показатели диффузии в трех точках наиболее низкого сигнала солидной части исследуемой зоны с последующим вычислением среднего числового значения. Измерение осуществлялось при помощи очерчивания региона интереса (ROI) в виде овала (для лучшей адаптации к контурам зоны интереса) площадью 0.6-10  $\text{mm}^2$ .

Для фиброзной ткани характерно наличие мягкотканного объемного образования без гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ, с четкими, неровными, часто тяжистыми контурами, без инвазивного роста в окружающие структуры, отсутствие либо умеренное ограничение диффузии на ДВИ с высокими b-факторами и сохранение высокого сигнала на ADC-картах (рис.6).

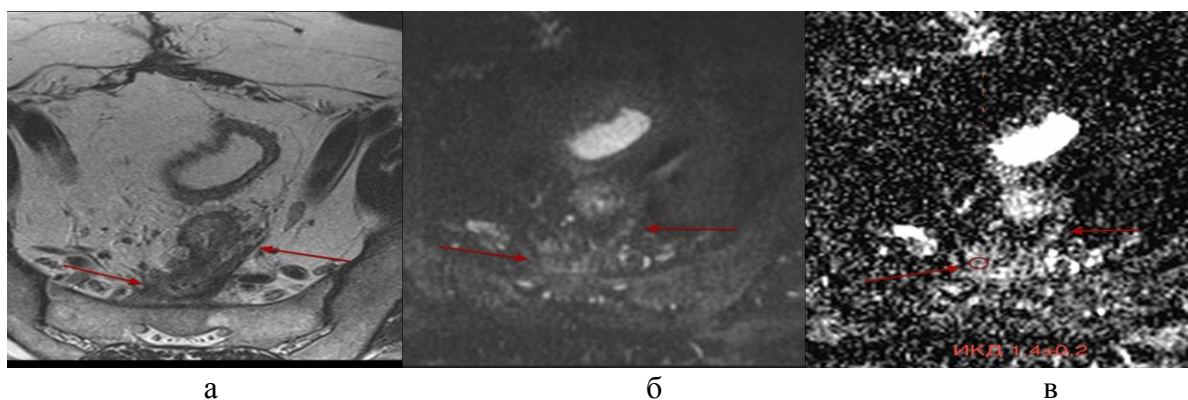


Рисунок 6. Пациент В. 59 лет. Аденокарцинома прямой кишки, после передней резекции прямой кишки. Фиброзные послеоперационные изменения в малом тазу. а) T2 ВИ, аксиальная проекция, фиброзные изменения в пресакральном пространстве с деформацией стенки прямой кишки. б) ДВИ,  $b=800 \text{ s/mm}^2$ , слабое ограничение диффузии. в) ADC-карта, высокий сигнал на диффузионной карте сохраняется.

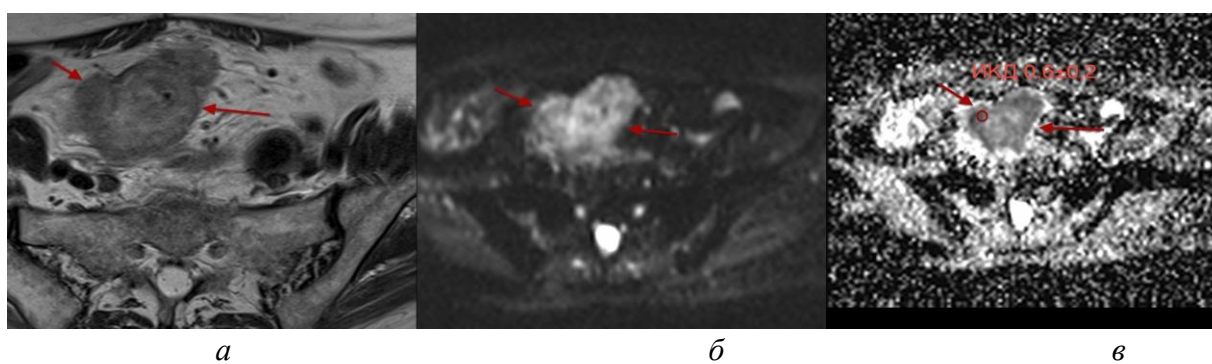
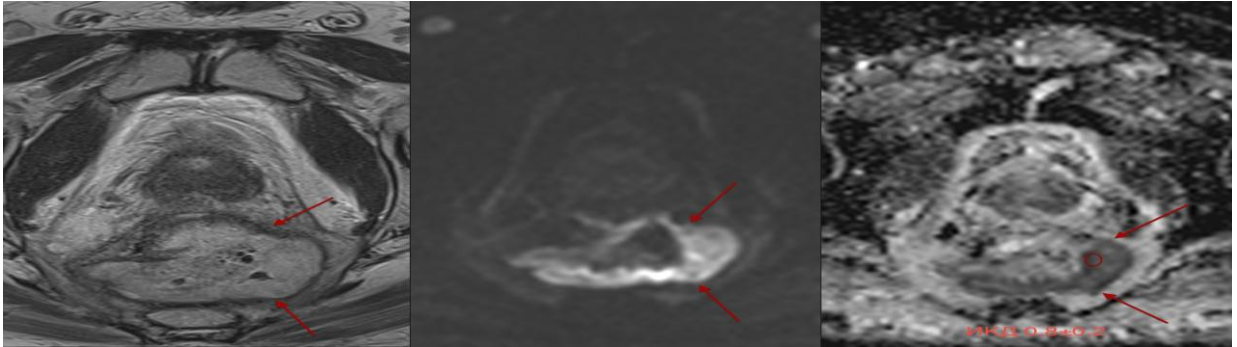


Рисунок 7. Пациент О. 66 лет. Аденокарцинома сигмовидной кишки, состояние после передней резекции прямой кишки. Рецидив опухоли в области брыжейки сигмовидной кишки. а) T2 ВИ, аксиальная проекция, высокоразрешающая МРТ. Визуализируется дополнительное образование в брыжейке сигмовидной кишки (стрелки); б) ДВИ,  $b=800 \text{ s/mm}^2$ . Ограничение диффузии в опухоли (стрелки). в) ADC-карта, сниженный ИКД в опухоли.

Сложность в диагностике представляли случаи возникновения небольшой рецидивной опухоли в толще сформировавшегося послеоперационного и/или постлучевого фиброза, либо в зоне выраженного воспаления. На фоне этих изменений на «стандартных» МР-последовательностях (T1, T2 ВИ) рецидив не визуализируется и может быть пропущен врачом-диагностом. Применение ДВИ в большинстве сомнительных случаев позволяет провести дифференциальный диагноз и своевременно диагностировать рецидив КРР.

Наибольшие сложности в интерпретации результатов исследования возникали и в том случае, когда имели место постлучевые воспалительные

изменения в малом тазу, а также формирование свищей, активных грануляций и абсцессов, в том числе при несостоятельности межкишечных анастомозов либо культей кишки. Для данных видов изменений, так же как и для рецидивных опухолей, характерно ограничение диффузии на изотропных изображениях с рестрикцией сигнала на ADC-картах (рис. 8).



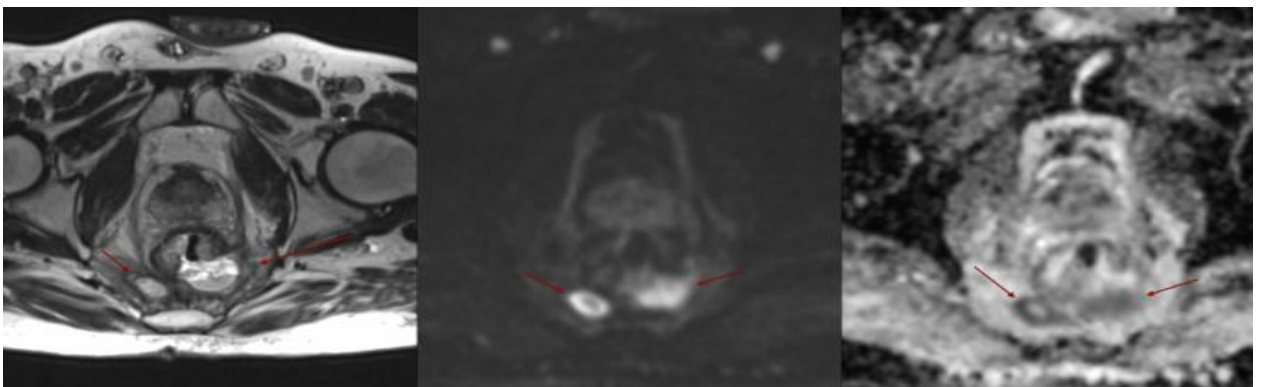
а

б

в

Рисунок 8. Пациент Л. 47 лет. Аденокарцинома прямой кишки, после низкой передней резекции прямой кишки, несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием пресакрального абсцесса. а) T2 ВИ, пресакральная гнойная полость, широко сообщающаяся с просветом кишки; б) ДВИ, высокий b-фактор, ограничение диффузии в полости; в) ADC-карта, снижение ИКД

В процессе динамического наблюдения, как правило, четко определяется положительная динамика патологического процесса в малом тазу: уменьшение размеров подозрительного на рецидив участка, уменьшение и изменение формы и локализации зоны ограничения диффузии на ДВИ и ИКД на картах ADC (рис.9 и 10).



а

б

в

Рисунок 9. Пациент Л. 47 лет., данные динамического наблюдения. Аденокарцинома прямой кишки, после низкой передней резекции прямой кишки, несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием пресакрального абсцесса в процессе терапии. Через 1 месяц. а) T2 ВИ, пресакральная гнойная полость, широко сообщающаяся с просветом кишки; б) ДВИ, высокий b-фактор, ограничение диффузии в полости; в) ADC-карта, снижение ИКД.

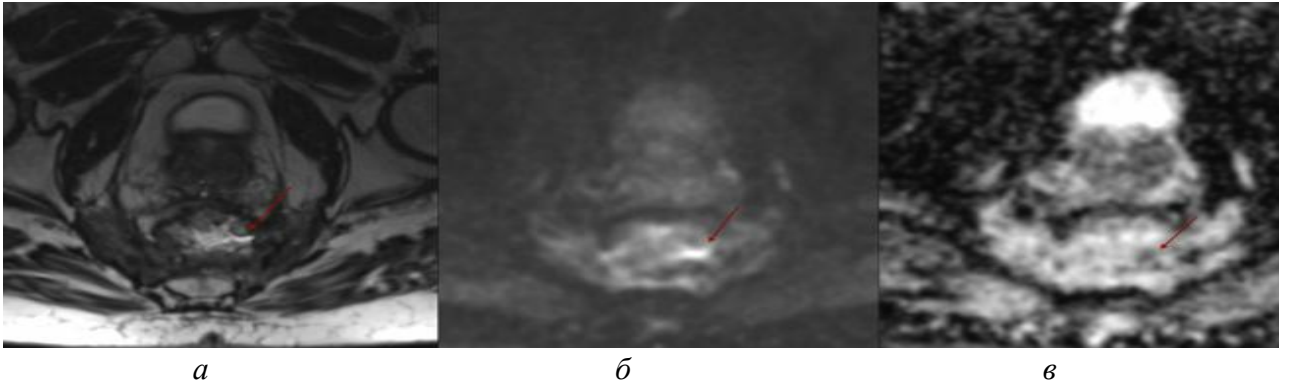


Рисунок 10. Пациент Л. 47 лет, данные динамического наблюдения Аденокарцинома прямой кишки, после низкой передней резекции прямой кишки, несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием пресакрального абсцесса, в процессе терапии. Через 3 месяца а) T2 ВИ, пресакральная гнойная полость, широко сообщающаяся с просветом кишки; б) ДВИ, высокий b-фактор, ограничение диффузии в полости; в) ADC-карта, снижение ИКД. Подозрение на наличие рецидива в зоне несостоятельности межкишечного анастомоза по данным МРТ исключено, пациент продолжил лечение и динамическое наблюдение.

При проведении дифференциального диагноза в случаях наличия воспалительного процесса в зоне интереса на первое место выходят клинико-лабораторные данные. Общая воспалительная реакция организма в ответ на тяжелое поражение, вне зависимости от локализации очага, получила название «синдром системной воспалительной реакции организма» (англ. «systemic inflammatory response syndrome», SIRS). Процесс идет при участии медиаторов воспаления с вовлечением практически всех систем организма. Диагноз синдрома системной воспалительной реакции организма правомочен в случае наличия как минимум двух следующих критериев:

1. Температура тела  $\geq 38$  °C (фебрильная температура) или  $\leq 36$  °C (гипотермия);
2. Частота сердечных сокращений  $\geq 90/\text{min}$  (тахикардия);
3. Тахипноэ: частота дыхания  $\geq 20/\text{мин}$  или гипервентиляция с содержанием диоксида углерода в крови  $\leq 32$  mmHg;
4. Лейкоцитоз ( $\geq 12000/\mu\text{l}$ ) или лейкопения ( $\leq 4000/\mu\text{l}$ ) или смещение лейкоцитарной формулы влево.

Комбинация «фебрильная температура + лейкоцитоз» является самой частой для синдрома системной реакции организма на воспаление и соответствует нормальной реакции иммунной системы. В случае

«гипотермия + лейкоцитоз», который встречается гораздо реже, говорят о «холодном» синдроме системной реакции организма на воспаление – подобная реакция организма встречается при иммунодефиците.

Таким образом, опираясь на клинико-лабораторные данные, в случаях сложности проведения дифференциального диагноза между рецидивом опухоли на фоне выраженных воспалительных изменений в брюшной полости и малом тазу, мы рекомендуем проведение динамического наблюдения за пациентами. Кратность наблюдения за пациентами данной группы определяется индивидуально, исходя из полученных МР-данных, динамики общего состояния пациента и вида получаемого лечения.

#### **4.4. Магнитно-резонансные количественные фармакокинетические и диффузионные показатели в диагностике и дифференциальной диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака**

Нашей задачей являлась попытка разработки классификатора, позволяющего надежно дифференцировать рецидив КРР от фиброзной ткани и воспалительных или грануляционных изменений (дифференциальный диагноз между злокачественными и доброкачественными изменениями), основанного на данных диффузионного и фармакокинетического анализа. Соответственно, в разработке классификатора диффузионные и фармакокинетические данные участвовали единым блоком.

Генеральная выборка состоит из 56 пациентов с полными данными по контрастному усилению (DCE, Dynamic Contrast-Enhanced) - (40 – локальные рецидивы, 16 – послеоперационные изменения), и 182 (98 – локальные рецидивы и 84 послеоперационные изменения) пациента с данными по диффузии (ADC, Apparent Diffusion Coefficient). На диаграммах 9, 10 приведен анализ видов и количества выявленных рецидивов при использовании методики динамической контрастной МРТ и ДВ-МРТ.



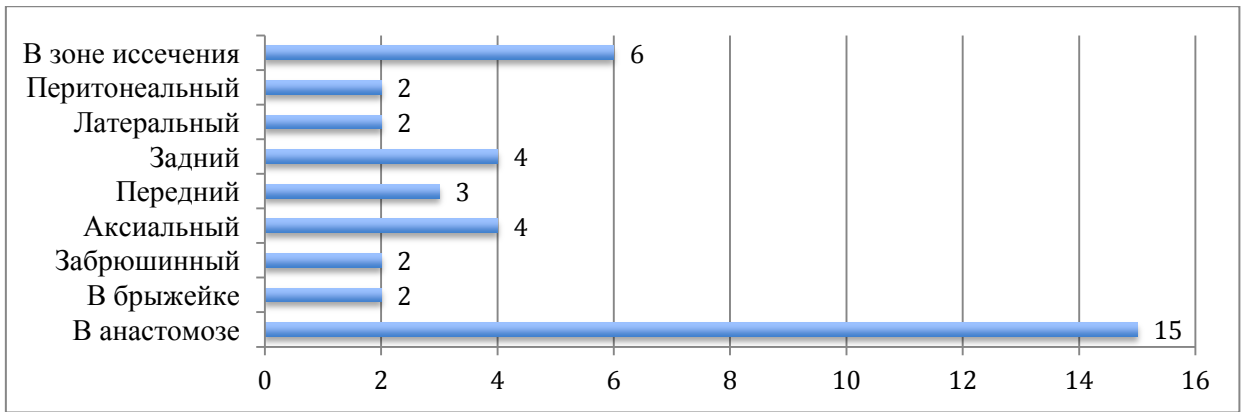


Диаграмма 9. Распределение больных с локорегионарными рецидивами колоректального рака по виду рецидива с данными по контрастному усилению. Всего 56 пациентов.

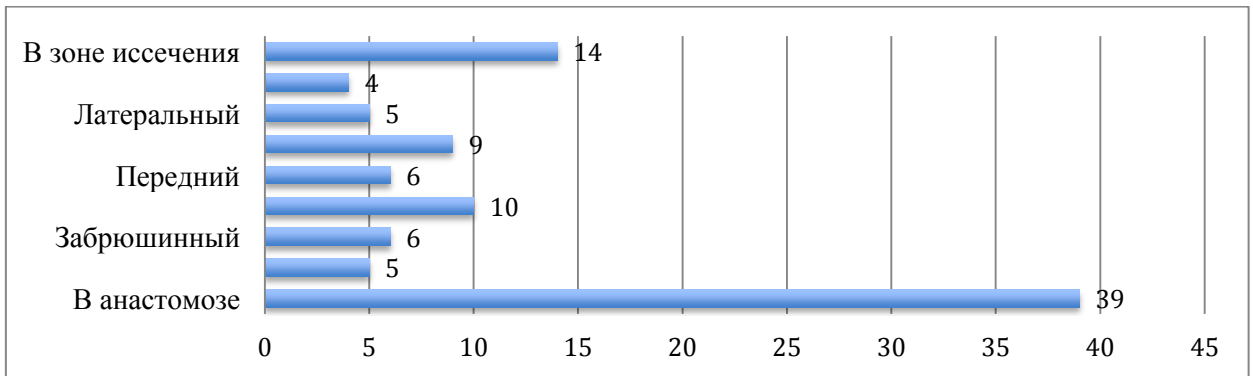


Диаграмма 10. Распределение больных с локорегионарными рецидивами колоректального рака по виду рецидива с данными по диффузии. Всего 182 пациента.

Небольшой объем выборки по контрастному усилению обусловлен рядом медицинских (противопоказания к контрастированию), социальных (отказ пациентов от контрастирования), экономических причин, а также техническими погрешностями в проведении методики контрастирования.

Основные находки на T1, T2 взвешенных томограмм, диффузионно-взвешенных изображений и постконтрастных T1 ВИ с жироподавлением оценивались врачом-рентгенологом с 10-летним опытом работы с данной группой пациентов. Очерчивание региона интереса (ROI) осуществлялось в солидной части подозрительного на рецидив участка в виде овала (для лучшей адаптации к контурам зоны интереса) площадью 0,6-10 mm<sup>2</sup>.

Обработка фармакокинетических параметров производилась при помощи программного обеспечения томографа, затем полученные числовые значения использовались в построении графиков и расчете количественных показателей.

По известным данным контрастного усиления (DCE) для каждого пациента была построена интерполяционная сплайн-функция степени 2, отображающая изменение интенсивности сигнала со временем в виде гладкой и непрерывно дифференцируемой функции (рисунок 11).

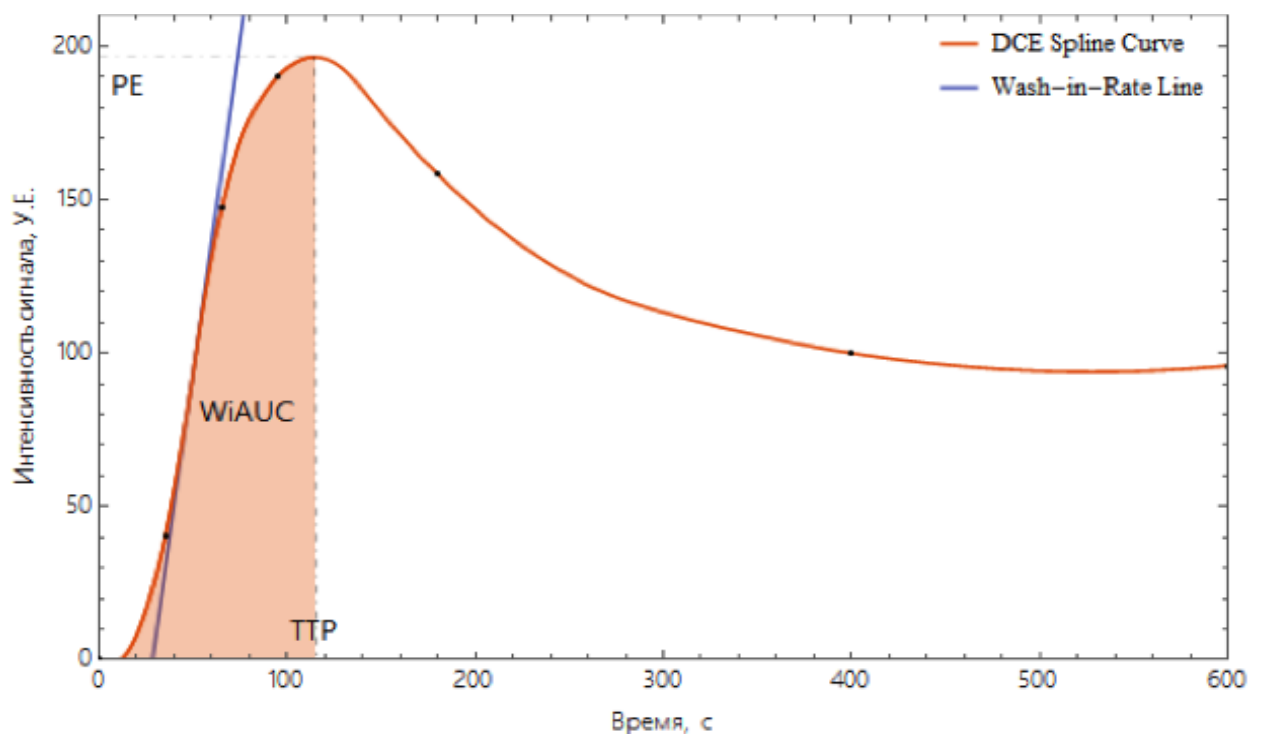


Рисунок 11. Общий вид сплайн-функции, отображающей изменение интенсивности сигнала со временем, и определяемые признаки

Для каждого сплайна были определены следующие признаки:

- С-Type ( *Curve-Type* ) – «тип кривой» DCE.

Все виды кривых были подразделены на три типа: «peak», «fall», «hill» (рисунок 12).

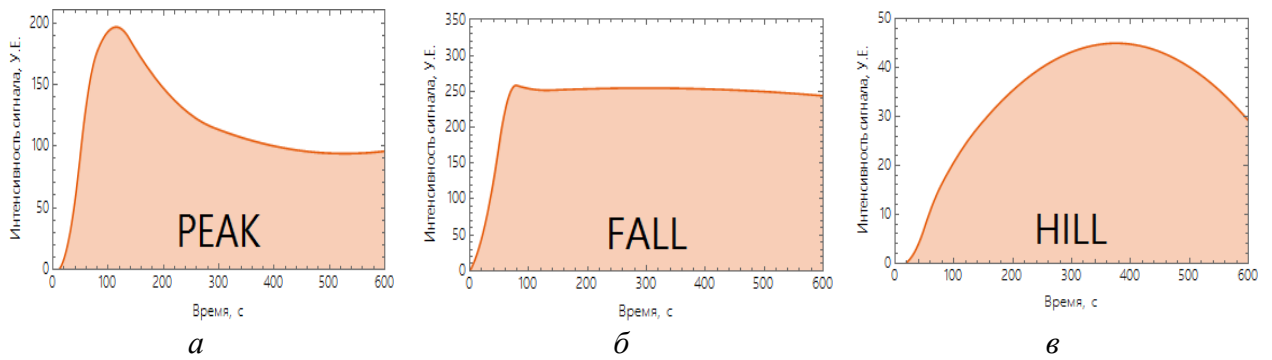


Рисунок 12. Типы кривых (C-Туре) DCE.

а) график вида «peak» - «пик» - кривая с ярко выраженным максимумом, быстро возрастающая до экстремума и быстро убывающая после него; б) график вида «fall» - «обрыв» - кривая, быстро возрастающая до максимума и медленно убывающая после него;

в) график вида «hill» - «холм» - кривая с ярко выраженным максимумом, медленно возрастающая до экстремума и медленно убывающая после него.

- *TTP (Time-To-Peak)*, *s (сек)* – «время до пика». Время, соответствующее максимальному значению интенсивности сигнала в сплайне (абсцисса в максимуме функции). Важно отметить, что максимум сплайна часто не совпадает с максимумом интенсивности сигнала в полученных при обследовании данных (рисунок 11).

- *WiR (Wash-in-Rate)*, *c.u./s (conditional unit/s)* – «скорость накопления». Скорость увеличения интенсивности сигнала до пика. Значение *WiR* - есть тангенс угла наклона касательной прямой к первой точке перегиба в сплайне (рисунок 11).

- *PE (Peak Enhance)*, *c.u. (conditional unit)* – «пик усиления». Максимальное значение интенсивности сигнала в сплайне (рисунок 11).

- *WiAUC (Wash-in-Area-Under-Curve)*,  $s \times (c.u.) \times 10^3$  – «площадь под кривой за накопление». Площадь под сплайном, ограниченная прямой со значением интенсивности сигнала равным нулю всюду и перпендикуляром, проведенным от точки максимума функции к оси абсцисс (рисунок 11).

Далее, полученные значения признаков *C-Type*, *TTP*, *WiR*, *PE*, *WiAUC*, а также *ADC* были подразделены на три группы, согласно независимо установленному диагнозу соответствующего им пациента. В случае рецидива диагноз устанавливался на основании данных морфологического

исследования, в случае фиброза – на основании длительного динамического наблюдения и отсутствия в процессе наблюдения данных за рецидив, в случае воспалительных изменений – на основании данных динамического наблюдения и морфологического исследования. Эти группы были представлены как выборки по качественному признаку из генеральной совокупности всех пациентов (*Gen*) из множества независимых случайных величин: *Can* – группа, объединенная по признаку наличия рецидива, *Fib* – группа, объединенная по признаку наличия фиброзного образования, *Inf* – группа, объединенная по признаку наличия воспалительного процесса. Таблица 6 демонстрирует количество элементов в каждой совокупности по каждому признаку.

*Таблица 6. Сводная таблица по количеству элементов каждого изучаемого фармакокинетического и диффузионного признаков в каждой группе у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака*

	<b>C-Type</b>	<b>TTP</b>	<b>WiR</b>	<b>PE</b>	<b>WiAUC</b>	<b>ADC</b>
<b>Gen</b>	56	52	56	51	51	182
<b>Can</b>	40	40	40	40	40	98
<b>Fib</b>	11	7	11	7	7	71
<b>Inf</b>	5	5	5	4	4	13

Важно отметить, что все три выборки представляют собой непересекающиеся множества.

### **Сравнение фармакокинетических показателей полу- и одномолярных гадолинийсодержащих контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов колоректального рака.**

Ввиду того, что контрастное усиление проводилось двумя различными веществами (0.5 mmol/ml и 1.0 mmol/ml), было произведено статистическое исследование на репрезентативность выборок по способу контрастирования для различных количественных признаков. В качестве исследуемой выборки была избрана группа рецидивов (*Can*), ввиду ее большего объема. Указанная

группа была разделена на две группы по использованному контрастному веществу *CanM* (элементы группы *Can* с использованием контраста 0.5 mmol/ml) и *CanG* (элементы группы *Can* с использованием контраста 1.0 mmol/ml).

U-критерий Манна-Уитни показал, что при избранном уровне  $p < 0.001$  вещество контрастирования не привносит значимого веса в случайные величины всех признаков: TTP, WiR, PE, AUC, иначе, ни один из количественных признаков не испытывает статистически значимых влияний от способа контрастирования. Подробные результаты U-теста приведены в таблице 7.

Таблица 7. U-Критерий Манна-Уитни: сравнение подгрупп *CanM* и *CanG* для различных фармакокинетических признаков у пациентов с локорегионарными рецидивами колоректального рака

	WiR, u = c.u./s	TTP, u = s	PE, u= c.u.	WiAUC, u = s×c.u.×10 <sup>3</sup>
разность медиан, u	0.8	2	64	2.05
p-value	0.33	0.78	0.04	0.23

Группы *Inf*, *Fib* и *{Inf,Fib}* не исследовались ввиду незначительного содержания элементов с полумолярным контрастом (таблица 8).

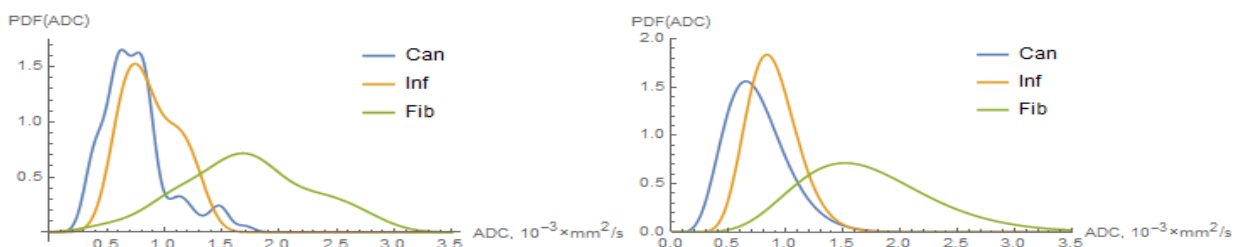
Таблица 8. Соотношение элементов, полученных с использованием полумолярного контраста к общему числу элементов в группе с указанным признаком у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с полными данными по контрастному усилению

	WiR	TTP	PE	WiAUC
Can	11/40	11/40	11/40	11/40
Fib	3/11	2/10	2/10	2/10
Inf	1/5	1/5	0/4	0/4

Таким образом, можно считать выборки *Can*, *Fib*, *Inf* разделенные по способу контрастирования – нерепрезентативными. Исключение составляет признак PE. Видно, что U-критерий показал приемлемую значимость ( $p=0.04$ ) и значительную разность медиан. Указав в последующем анализе в силу особенностей исходных данных достоверную статистическую значи-

мость ( $p < 0.001$ ), мы вправе исследовать также и этот признак ( $PE$ ) без разделения на подгруппы по способу контрастирования. Однако, как мы увидим позже, признак *Peak Enhanced* не покажет, что между группами *Can*, *Fib*, *Inf* существует значимое отличие в пределах задачи с нашими данными.

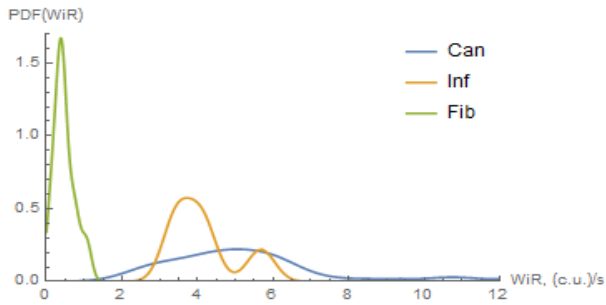
При анализе наборов данных, подобных нашим, с весьма неравномерным распределением случайных величин по группам, а также ввиду малого количества элементов в группах для различных признаков целесообразно использовать методы статистического сглаживания. Для получения вида и численных характеристик распределений указанных признаков использовались интерполяции по методу ядерного сглаживания – *Kernel-Smoothing-Method (KSM)* и методу максимального правдоподобия – *Maximum-Likelihood-Method (MLE)*. Ниже приведены виды функций плотности распределения для вычисленных случайных величин всех вышеперечисленных признаков в различных группах, а также их средние значения и среднеквадратические отклонения. Для построения функций распределения методом *MLE* использовались гамма- и логнормальное распределения. Их преимущество относительно нормального распределения и распределений, полученных по методу *KSM* в том, что область их определения исключительно положительная, так же как и все исследуемые нами величины. На рисунках 13 – 17 представлены функции плотности распределений, полученных по *KSM* и *MLE* методам для каждой группы и каждого признака.



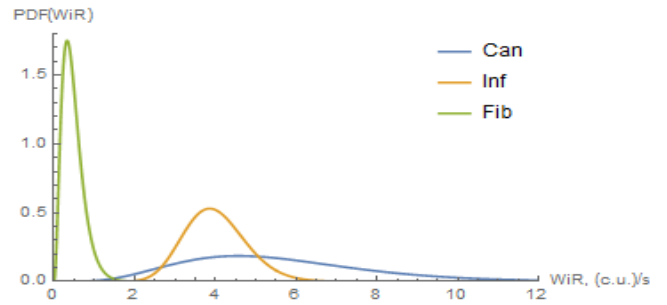
**a.** *KSM* плотности распределений для значений  $ADC, 10^{-3} \times mm^2/s$ .  
 $ADC_{Can} = 0.75 \pm 0.30$ ;  $ADC_{Inf} = 0.88 \pm 0.26$ ;  
 $ADC_{Fib} = 1.72 \pm 0.59$

**b.** *MLE* плотности распределений для значений  $ADC, 10^{-3} \times mm^2/s$ .  
 $ADC_{Can} = 0.75 \pm 0.27$ ;  $ADC_{Inf} = 0.88 \pm 0.22$ ;  
 $ADC_{Fib} = 1.72 \pm 0.59$

Рисунок 13. Функции плотности распределения для наборов данных  $ADC$ , их средние значения и среднеквадратические отклонения

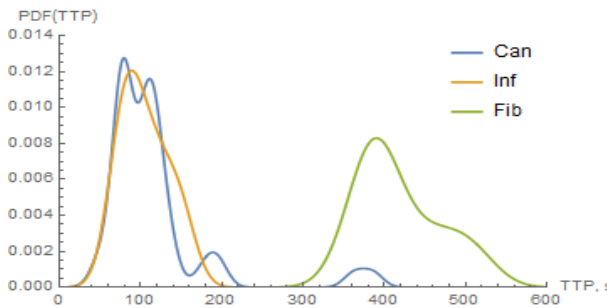


**c.** KSM плотности распределений для значений  $WiR$ , с.у./с.  
 $WiR_{Can} = 5.54 \pm 2.67$ ;  $WiR_{Inf} = 4.16 \pm 0.90$ ;  
 $WiR_{Fib} = 0.47 \pm 0.29$

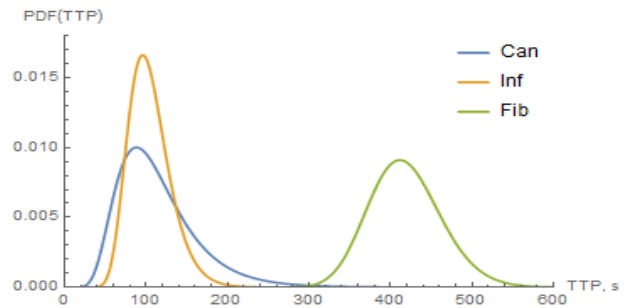


**d.** MLE плотности распределений для значений  $WiR$ , с.у./с.  
 $WiR_{Can} = 5.54 \pm 2.32$ ;  $WiR_{Inf} = 4.15 \pm 0.78$ ;  
 $WiR_{Fib} = 0.47 \pm 0.26$

Рисунок 14. Функции плотности распределения для наборов данных  $WiR$ , их средние значения и среднеквадратические отклонения

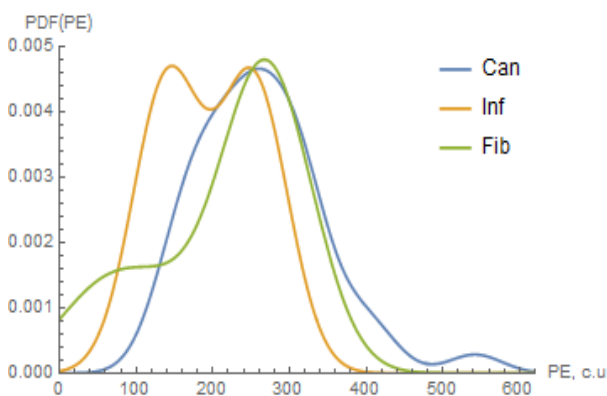


**e.** KSM плотности распределений для значений  $TTP$ , с.  
 $TTP_{Can} = 116 \pm 69$ ;  $TTP_{Inf} = 105 \pm 33$ ;  
 $TTP_{Fib} = 419 \pm 56$

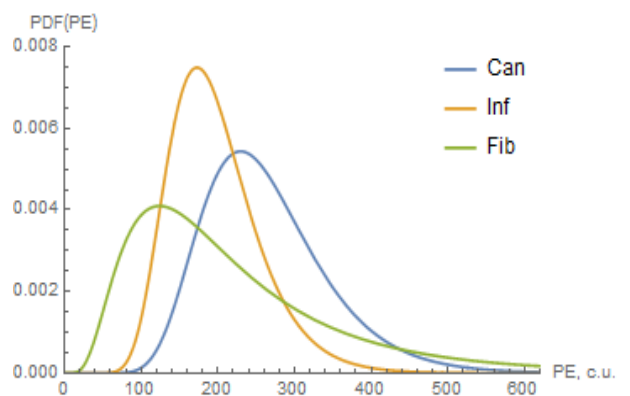


**f.** MLE плотности распределений для значений  $TTP$ , с.  
 $TTP_{Can} = 114 \pm 50$ ;  $TTP_{Inf} = 105 \pm 26$ ;  
 $TTP_{Fib} = 419 \pm 44$

Рисунок 15. Функции плотности распределения для наборов данных  $TTP$ , их средние значения и среднеквадратические отклонения

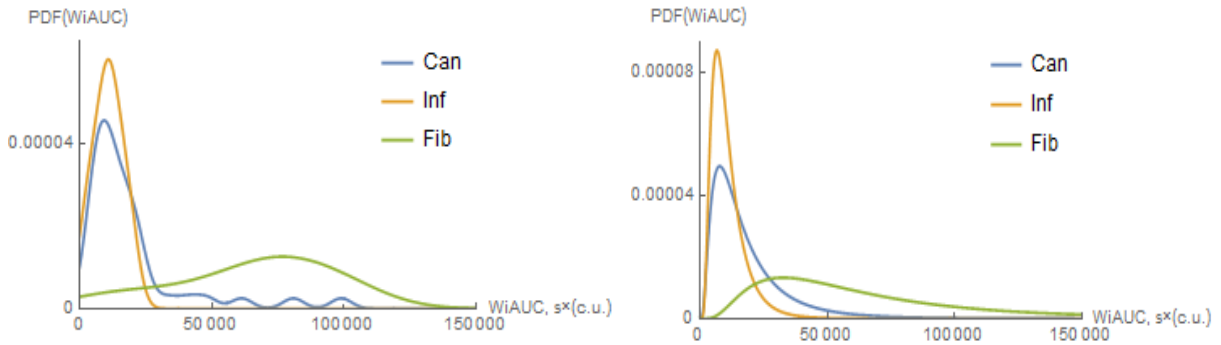


**g.** KSM плотности распределений для значений  $PE$ , с.у.  
 $PE_{Can} = 263 \pm 89$ ;  $PE_{Inf} = 197 \pm 72$ ;  
 $PE_{Fib} = 216 \pm 104$



**h.** MLE плотности распределений для значений  $PE$ , с.у.  
 $PE_{Can} = 264 \pm 82$ ;  $PE_{Inf} = 197 \pm 59$ ;  
 $PE_{Fib} = 229 \pm 163$

Рисунок 16. Функции плотности распределения для наборов данных  $PE$ , их средние значения и среднеквадратические отклонения



**i.** KSM плотности распределений для значений  $WiAUC, s \times (c.u.) \times 10^3$ .

$$WiAUC_{Can} = 19.6 \pm 20.5; WiAUC_{Inf} = 10.8 \pm 6.3; WiAUC_{Fib} = 64.6 \pm 33.7$$

**j.** MLE плотности распределений для значений  $WiAUC, s \times (c.u.) \times 10^3$ .

$$WiAUC_{Can} = 18.9 \pm 16.9; WiAUC_{Inf} = 11.0 \pm 6.9; WiAUC_{Fib} = 69.5 \pm 55.7$$

Рисунок 17. Функции плотности распределения для наборов данных  $WiAUC$ , их средние значения и среднеквадратические отклонения

В таблице 9 представлены характеристики полученных распределений.

Таблица 9. Характеристики распределений значений фармакокинетических и диффузионных признаков по методам KSM и MLE у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с полным набором данных по контрастному усилению и диффузии

признак	Гр.	М.ожд., $u$		Мода, $u$		Дисперсия, $u^2$		SD, $u$		Функция рас-я MLE
		KSM	MLE	KSM	ML E	KSM	MLE	KSM	MLE	
ADC, $u = 10^{-3} \times \text{mm}^2/\text{s}$	Can	0.75	0.75	0.71	0.65	0.09	0.07	0.30	0.27	$\Gamma(7.6, 0.1)$
	Fib	1.72	1.72	1.70	1.52	0.35	0.35	0.59	0.59	$\Gamma(8.5, 0.2)$
	Inf	0.88	0.88	0.85	0.83	0.07	0.05	0.26	0.22	$\Gamma(15.9, 0.1)$
WiR, $u = u.c./s$	Can	5.54	5.54	5.05	4.57	7.11	5.39	2.67	2.32	$\Gamma(5.7, 1.0)$
	Fib	0.47	0.47	0.43	0.33	0.09	0.07	0.29	0.26	$\Gamma(3.2, 0.2)$
	Inf	4.16	4.15	3.95	4.0	0.81	0.61	0.90	0.78	$\Gamma(28.4, 0.2)$
TTP, $u = s$	Can	116	114	101	105	4696	2452	69	50	$\text{LogN}(4.7, 0.4)$
	Fib	419	419	409	416	3133	1979	56	45	$\text{LogN}(6.0, 0.1)$
	Inf	105	105	102	102	1061	669	33	27	$\text{LogN}(4.6, 0.2)$
PE, $u = c.u.$	Can	263	264	257	252	7988	6802	89	83	$\text{LogN}(5.5, 0.3)$
	Fib	216	229	238	187	10820	26604	104	163	$\text{LogN}(5.2, 0.6)$
	Inf	197	197	197	189	5153	3531	71.8	59.4	$\text{LogN}(5.2, 0.3)$
WiAUC, $u = s \times (c.u.) \times 10^3$	Can	19.6	18.9	13.6	14.0	422	286	20.5	16.9	$\text{LogN}(9.6, 0.8)$
	Fib	64.6	69.5	68.8	54.2	1136	3106	34	56	$\text{LogN}(11, 0.7)$
	Inf	10.8	11.0	10.8	9.3	40.3	48.1	6.3	6.9	$\text{LogN}(9.1, 0.6)$



Исходя из данных таблицы 9 видим, что для представленных в аналитическом виде функций значения распределений по методам KSM и MLE достаточно близки.

Далее производилось межгрупповое сравнение данных на равенство медиан в их распределении с использованием U-критерия Манна-Уитни, где учитывались только значения, полученные со сплайнов. Тесту подверглись все возможные парные комбинации групп *Can*, *Inf* и *Fib*, а также комбинация  $Can/\{Fib, Inf\}$ , отображающая идею классификатора злокачественной и доброкачественной групп. Результаты анализа изложены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты U-критерия Манна-Уитни (межгрупповое сравнение фармакокинетических и диффузионных данных пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с рецидивами, фиброзом и воспалительными изменениями)

		<b>Can Fib</b>	<b>Can Inf</b>	<b>Fib Inf</b>	<b>Can {Fib, Inf}</b>
ADC, $u = 10^{-3} \times$ $mm^2/s$	разность медиан, u	1	0.16	0.84	0.9
	P-value	<0.001	0.04	<0.001	<0.001
WiR, $u = 10^{-3} \times mm^2/s$	разность медиан, u	4.595	0.955	3.64	4.4
	P-value	<0.001	0.154	0.002	<0.001
TTP, u = s	разность медиан, u	289	8	297	268
	P-value	<0.001	0.74	0.008	0.003
PE, u = c.u.	разность медиан, u	1.5	60	61.5	7.5
	P-value	0.41	0.126	0.64	0.134
WiAUC, $u = 10^3 \times s \times$ (c.u.)	разность медиан, u	58.27	1.96	60.23	27.04
	P-value	0.002	0.38	0.03	0.062

Исходя из данных анализа, продемонстрированных в таблице 10, при сравнении групп по значениям ADC показано, что нулевая гипотеза о равенстве медиан отклоняется с весьма малыми уровнями значимости, исключение составляют группы *Can* и *Inf*, где уровень значимости  $p = 0.04$ ,

при этом разность медиан составила 22% от значения медианы в группе *Can*, что говорит о том, что эти группы (*Can* и *Inf*) в данном признаке (*ADC*) непросто отличить. Аналогичные результаты получены также для признаков *WiR* и *TTP*, однако равенство медиан в группах *Can* и *Inf* в них выражено значительно сильнее.

Признак *PE* не показал результатов убедительного отличия ни в одной комбинации групп. Сравнение групп в признаке *WiAUC* демонстрирует умеренные отличия во всех комбинациях за исключением групп *Can* и *Inf*.

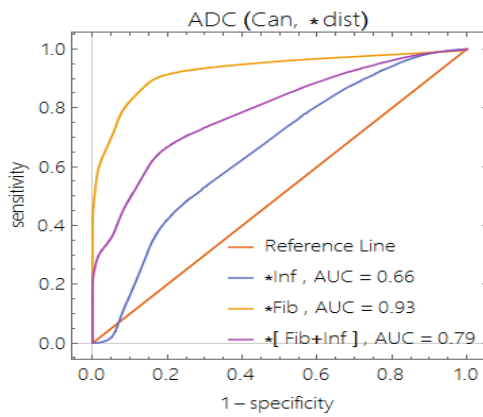
Таким образом, U-критерий Манна-Уитни демонстрирует возможность создания качественного классификатора для групп:

- *Can/{Fib,Inf}* на основе признаков *ADC*, *WiR*
- *Fib/Inf* на основе признаков *ADC*, *WiR*, *TTP*
- *Can/Fib* на основе признаков *ADC*, *WiR*, *TTP*, *WiAUC*

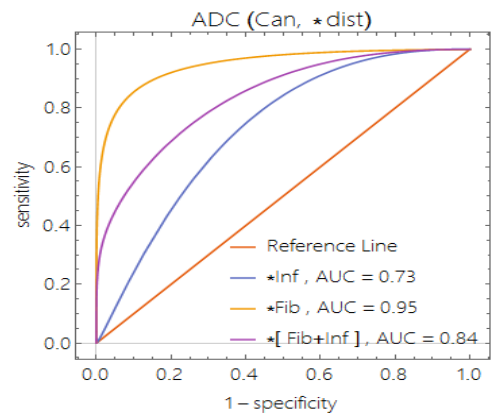
Однако, к этим результатам следует относиться с известной степенью осторожности, ввиду малого числа значений выборки *Inf*. На графиках (рисунки 13 - 17) легко видеть, что распределения значений признаков в группах *Can* и *Inf* в значительной степени пересекаются и схожи не только по модам, но и дисперсиям. Естественным образом, малая группа *Inf* вносит малый вклад в группу *{Fib,Inf}*, что может дать значительную ошибку в общий классификатор.

Для построения независимых от объема выборки методов разделения групп по значению признака необходимо проведение ROC-анализа на основе полученных ранее аналитических функций распределения, а также принятия гипотезы о соответствии этих распределений реальности.

В приложении 1 описан алгоритм определения параметрических переменных. На основании ROC-анализа на рисунках 18 - 22 получены кривые ошибок, полученные из распределений *KSM* и *MLE* при сопоставлении группы *Can* с группами *Inf*, *Fib* и *{Inf,Fib}*.

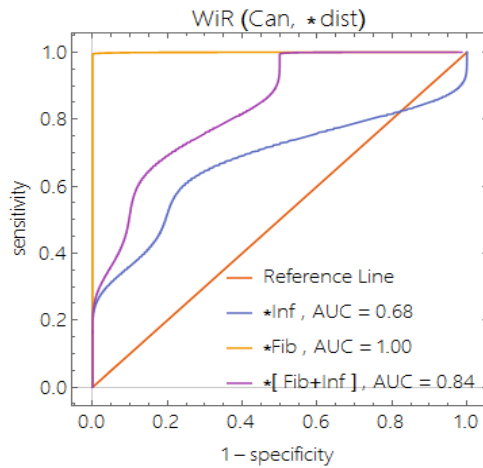


*а. ROC-кривые, полученные по методу KSM*

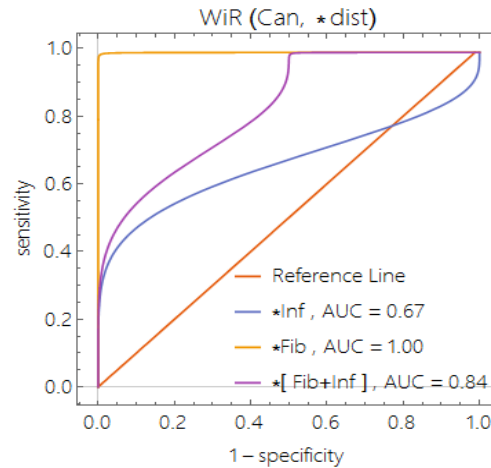


*б. ROC-кривые, полученные по методу MLE*

*Рисунок 18. Кривые ошибок (ROC-кривые) для различных групп по признаку ADC.*

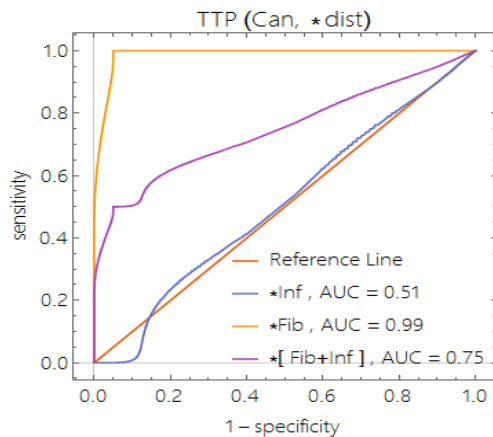


*а. ROC-кривые, полученные по методу KSM*

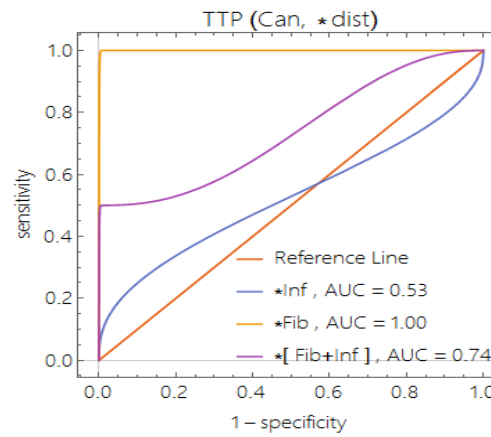


*б. ROC-кривые, полученные по методу MLE*

*Рисунок 19. Кривые ошибок (ROC-кривые) для различных групп по признаку WiR.*

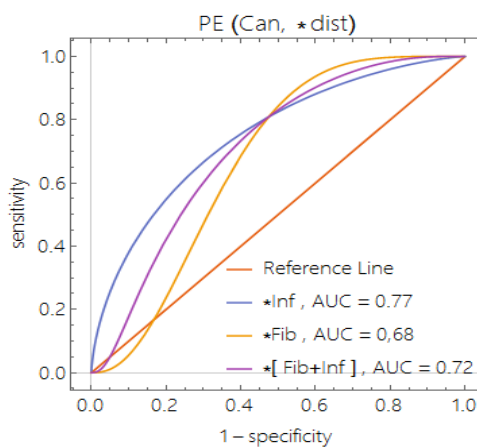
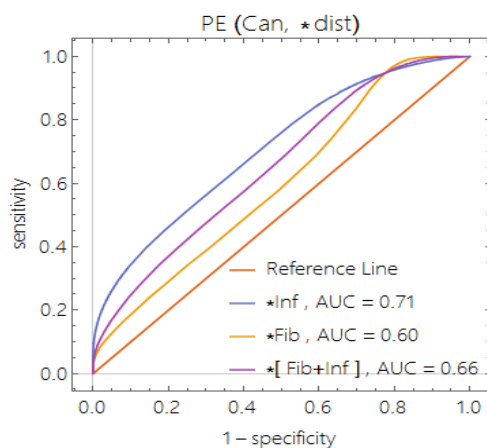


*а. ROC-кривые, полученные по методу KSM*



*б. ROC-кривые, полученные по методу MLE*

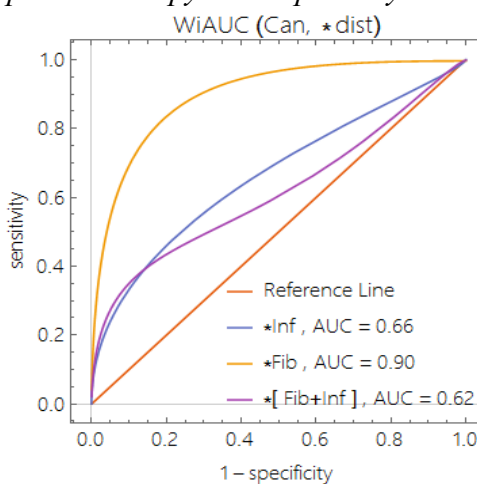
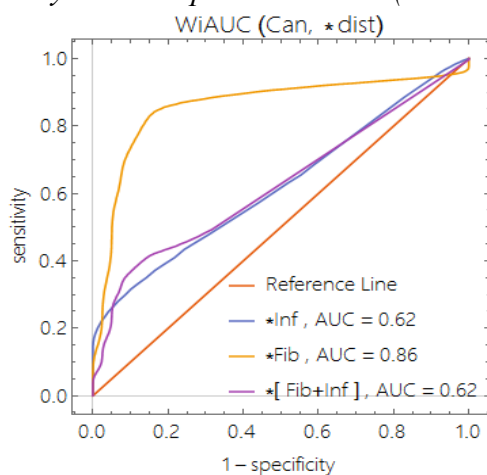
*Рисунок 20. Кривые ошибок (ROC-кривые) для различных групп по признаку TTP.*



а. ROC-кривые, полученные по методу KSM

б. ROC-кривые, полученные по методу MLE

Рисунок 21. Кривые ошибок (ROC-кривые) для различных групп по признаку PE.



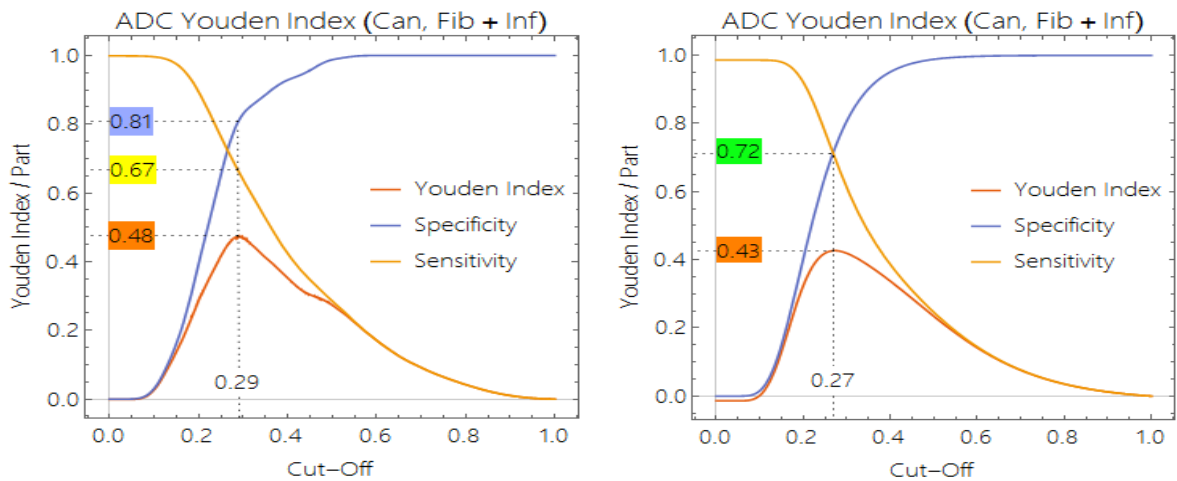
а. ROC-кривые, полученные по методу KSM

б. ROC-кривые, полученные по методу MLE

Рисунок 22. Кривые ошибок (ROC-кривые) для различных групп по признаку WiAUC.

Легко видеть, что классификаторы, основанные на указанных распределениях (рисунки 18 - 22), превосходно отличают группу *Fib* от любой другой, в том числе и *Can*, и очень плохо *Can* и *Inf*. Результирующий вид ROC-кривой для сравнения групп *Can* и  $\{Fib, Inf\}$  является суперпозицией первых двух. Для полной оценки классификатора необходимо установить истинную частоту встречаемости пациентов, отнесенных к группе *Inf* из генеральной выборки, для чего требуется значительно большее количество обследованных пациентов в этих группах, а также уточнить кривые распределений.

Далее были найдены оптимальные разделительные значения  $cut-off$  ( $\bar{C}$ ) признака  $ADC$  для аналитических функций чувствительности и специфичности по методам  $KSM$  и  $MLE$ , а также значения чувствительности ( $Sens_c$ ) и специфичности ( $Spec_c$ ), соответствующих им. Для этого были построены графики функций индекса Юдена и найдены их максимумы с координатами  $\{Y_{max}; \bar{C}\}$ , где  $Y_{max}$  - максимальное значение индекса Юдена (которое указывает также на качество классификатора:  $Y_{max} = 0$  – случайный классификатор,  $Y_{max} = 1$  – идеальный классификатор),  $\bar{C}$  - оптимальное разделительное значение  $cut-off$  (рисунок 23).



а.  $KSM$  - метод

$$Y_{max} = 0.48$$

$$\bar{C} = 0.29$$

$$Sens_c = 0.67$$

$$Spec_c = 0.81$$

б.  $MLE$  - метод

$$Y_{max} = 0.43$$

$$\bar{C} = 0.27$$

$$Sens_c = 0.72$$

$$Spec_c = 0.72$$

Рисунок 23. Функции зависимостей чувствительности, специфичности и индекса Юдена от разделительного значения ( $cut-off$ ) для  $ADC$  – признака по методам  $KSM$  и  $MLE$ .

Значения  $cut-off$  для  $KSM$  и  $MLE$  оказались равны: 0.29 и 0.27 соответственно. Зная, что области определений этих графиков ограничены максимальным значением  $ADC$ :  $ADC_{max} = 3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$ , найдем по указанным величинам  $cut-off$  оптимальные разделительные значения  $ADC$ :

$$ADC_{KSM}^{\bar{C}} = 0.29 \times 3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s \approx 0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s \text{ и}$$

$$ADC_{MLE}^{\ddot{}} = 0.27 \times 3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \approx 0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$$

Далее была построена таблица (таблица 11) классификации для созданных моделей *KSM* и *MLE* с использованием полученных выше разделительных значений *ADC* и экспериментального набора данных.

Таблица 11. Характеристики оптимальных классификаторов для методов *KSM* и *MLE* с использованием рассчитанных разделительных значений *ADC* у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с полными данными по диффузии ( $p < 0.001$ ) Всего 182 пациента.

		KSM		MLE	
		да	нет	да	нет
Наличие рецидива	да	83	15	77	21
	нет	13	71	9	75
Чувствительность, %		84.7		79.4	
Специфичность, %		84.5		89.3	
Точность, %		84.6		83.5	

Таким образом, использование разделительных значений *ADC* позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать злокачественные изменения и послеоперационный/постлучевой фиброз у пациентов после радикального лечения КРР.

Статистическому анализу также подверглись формы кривых *DCE* (*C-Type*), таблица 12. Проверка гипотезы однородности  $H_0: Can = Fib = Inf$  осуществлялась с помощью критерия «хи-квадрат». Расчеты см. в приложении 2.

Полученные численные данные демонстрируют, что проверяемая гипотеза однородности с высочайшей степенью достоверности отвергается.

Таблица 12. Таблица сопряженности *C-Type* в группах пациентов с рецидивами, фиброзными и воспалительными изменениями в зависимости от формы кривых контрастирования ( $p < 0.001$ ). Всего 56 пациентов.

	peak	fall	hill
<i>Can</i>	16	22	2
<i>Fib</i>	0	1	10
<i>Inf</i>	0	5	0

Из таблицы 12 без всякого статистического анализа, очевидно, что каждой выборке соответствует вполне определенный набор признаков *S-Type*:

*Can: peak, fall;*

*Fib: hill;*

*Inf: fall.*

Таким образом, на основании проведенного анализа установлено, что наиболее важным параметром динамической МРТ с контрастным усилением является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества. Данное заключение является тем более важным, что не требует сложных расчетов фармакокинетических параметров и может быть с легкостью использовано в практической деятельности врача лучевой диагностики.

Рассчитанные оптимальные разделительные значения (*cut-off*) для параметра ИКД позволяют с высокой степенью достоверности дифференцировать злокачественные изменения и послеоперационный/постлучевой фиброз у пациентов после радикального лечения КРР.

К сожалению, недостаточное количество пациентов в выборке с воспалительными и грануляционными изменениями не позволили нам найти достоверные диффузионные и фармакокинетические классифицирующие признаки для дифференцирования данной группы пациентов с группой пациентов с рецидивами КРР. В таком случае на первое место выходит характерная для воспалительного процесса клиническая картина и возможности оценки динамики МР-данных.

Полученные аналитические данные позволяют признать идею разработки классификатора правильной, однако она требует значительно большего количества наблюдений в генеральной выборке.

#### 4.5. Клинико-томографические примеры

**Пациент К., 68 лет.** Аденокарцинома сигмовидной кишки, состояние после резекции сигмы, выполненной в 2011 г. На момент исследования (27 месяцев после оперативного лечения) жалобы на патологический стул, боли в животе и спине слева. По данным УЗИ выявлено расширение ЧЛС левой почки. Пациенту была проведена мпМРТ, которая выявила местный рецидив опухоли в области межкишечного анастомоза с инвазией в подвздошную вену и левый мочеточник. Была проведена релапаротомия, удаление выявленной опухоли с последующим морфологическим подтверждением рецидива (рисунок 24).

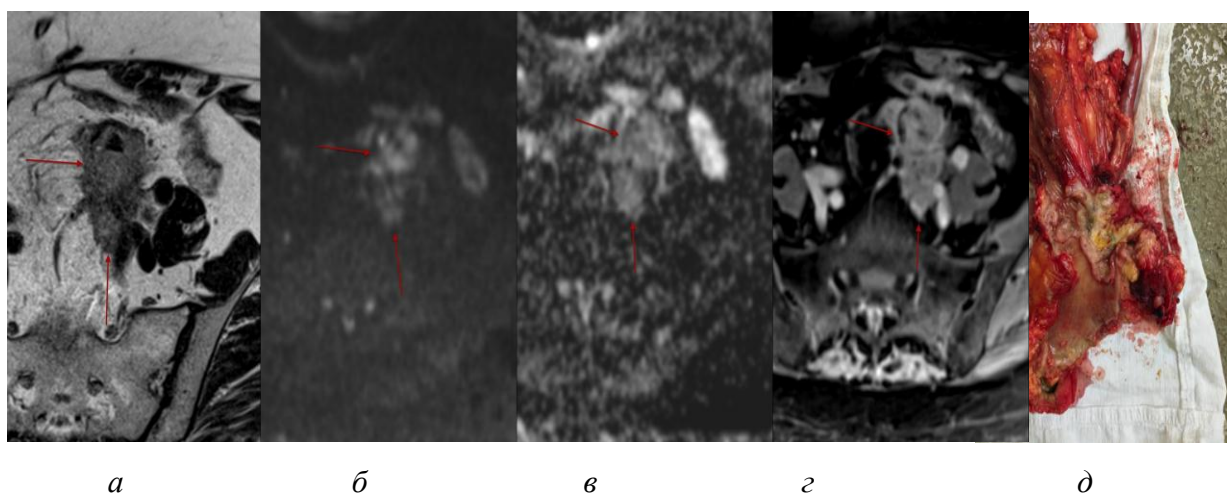


Рисунок 24. Данные мпМРТ. Рецидив опухоли в зоне межкишечного анастомоза. В области межкишечного анастомоза выявляется дополнительное мягкотканное образование, изоинтенсивное стенке кишки на T2-ВИ (а), гиперинтенсивное на ДВИ с высоким b-фактором (б) и снижением ИКД на ADC-карте (в); по данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста; (д) Макропрепарат удаленной опухоли, опухоль на разрезе.

**Пациент Ю. 75 лет.** Аденокарцинома восходящей ободочной кишки, состояние после правосторонней гемиколэктомии. На момент исследования (48 месяцев после оперативного лечения) жалоб нет. На профилактической динамической ФКС выявлен местный рецидив в области илеотрансверзоанастомоза. Проведена мпМРТ, местный рецидив в области анастомоза подтвержден, проведена релапаротомия, удаление рецидивной опухоли (рисунок 25).



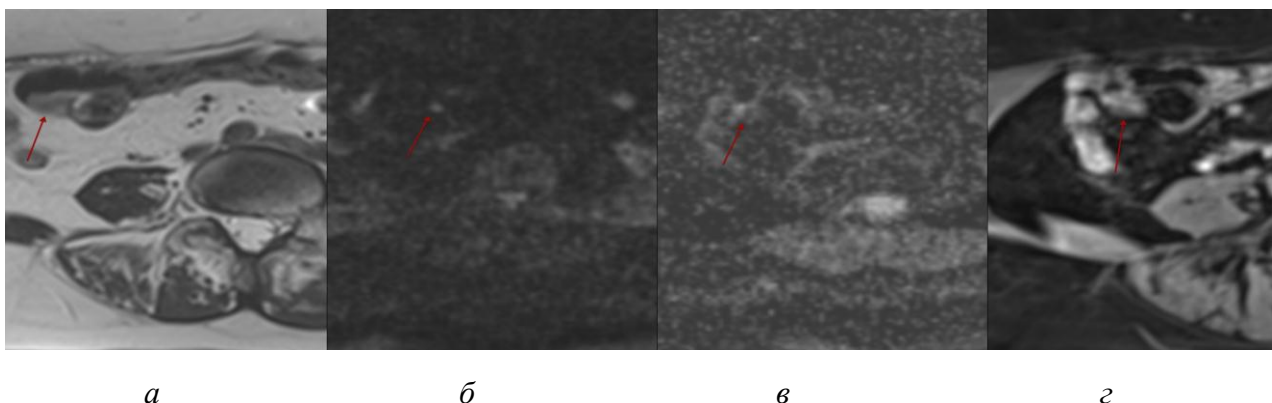


Рисунок 25. Данные мпМРТ. В области межкишечного анастомоза выявляется дополнительное мягкотканное образование, изоинтенсивное стенке кишки на T2-ВИ (а), с мелким гиперинтенсивным компонентом на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) и снижением ИКД на ADC-карте (в); по данным DCE(г) в очаге наблюдается активное накопление контраста.

**Пациент У, 52 года.** Аденокарцинома сигмовидной кишки, после резекции сигмовидной кишки. На динамической мпМРТ через 2 года после оперативного лечения выявлен местный рецидив опухоли в брыжейке сигмовидной кишки. Выполнена релапаротомия, местный рецидив удален, подтвержден морфологически (рисунок 26).

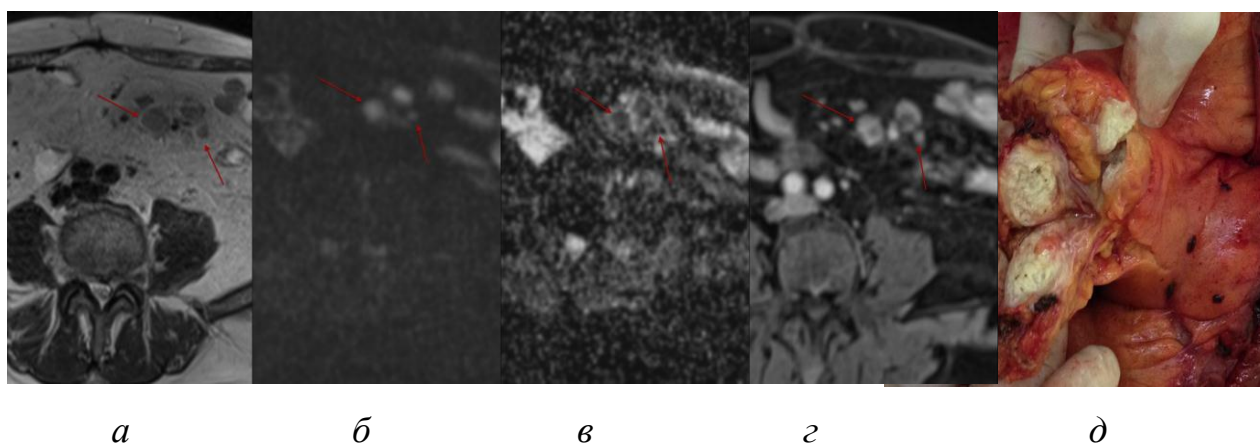


Рисунок 26. Данные мпМРТ. В брыжейке сигмовидной кишки выявляются дополнительные мягкотканые образования, гипоинтенсивные по отношению к жировой клетчатке на T2-ВИ (а) гиперинтенсивные на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) и снижением ИКД на ADC-карте (в) По данным DCE (г), в очагах наблюдается активное накопление контраста. Удаленный единым блоком макропрепарат сигмовидной кишки с брыжейкой (д). На разрезе видны характерные для метастатического поражения опухолевые массы в лимфатических узлах.

**Пациент Н., 67 лет.** Аденокарцинома сигмовидной кишки, после obstructивной резекции сигмовидной кишки. На момент исследования жалоб не предъявлял, клиничко-лабораторные данные в пределах возрастной нормы. На мпМРТ в процессе динамического наблюдения через 14 месяцев после оперативного лечения выявлено забрюшинное образование, расцененное как

локорегинарный рецидив КРР. Проведена релапаротомия, удаление рецидива, морфологическое подтверждение диагноза (рисунок 27).

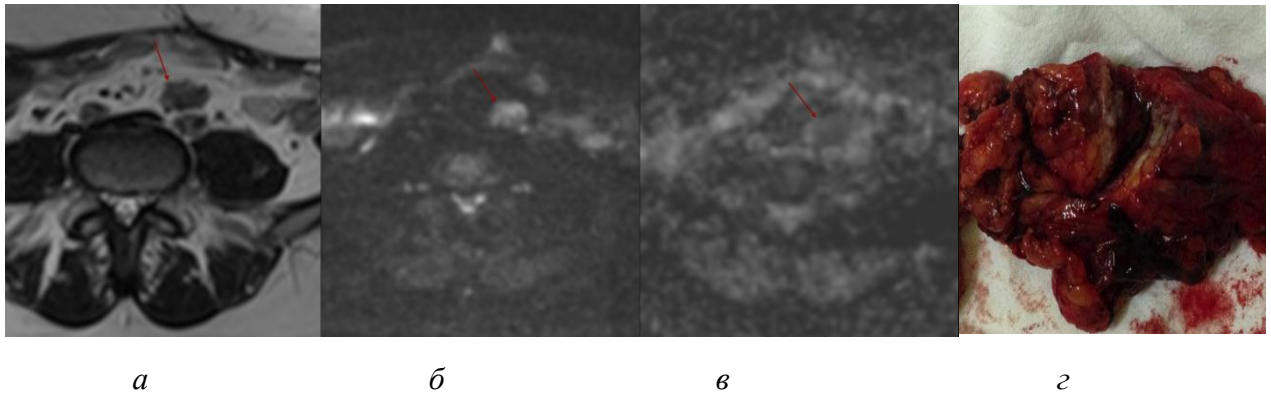


Рисунок 27. Данные мпМРТ. В брюшинном пространстве в области первичного оперативного вмешательства выявляется дополнительное мягкотканное образование, гипоинтенсивное по отношению к жировой клетчатке на T2-ВИ (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) и снижением ИКД на ADC-карте (в). Макроскопический вид удаленного брюшинного рецидива (г). На разрезе видна патологическая опухолевая ткань хрящевой плотности, неоднородной структуры.

**Пациент М., 48 лет.** Аденокарцинома селезеночного угла ободочной кишки с прорастанием в 12–перстную кишку, селезенку, диафрагму, брюшинное пространство, состояние после комбинированной обструктивной левосторонней гемиколэктомии с резекцией селезенки, диафрагмы, краевой резекцией 12–перстной кишки. На момент исследования жалобы на повышенную утомляемость, клинико-лабораторные данные без патологических изменений. Повышена СОЭ до 27 мм в мин. При проведении мпМРТ в процессе динамического наблюдения через 8 месяцев после оперативного лечения выявлен местный рецидив в области левого бокового канала (зона хирургических манипуляций). Выполнена релапаротомия, рецидив удален, подтвержден морфологически (рисунок 28).

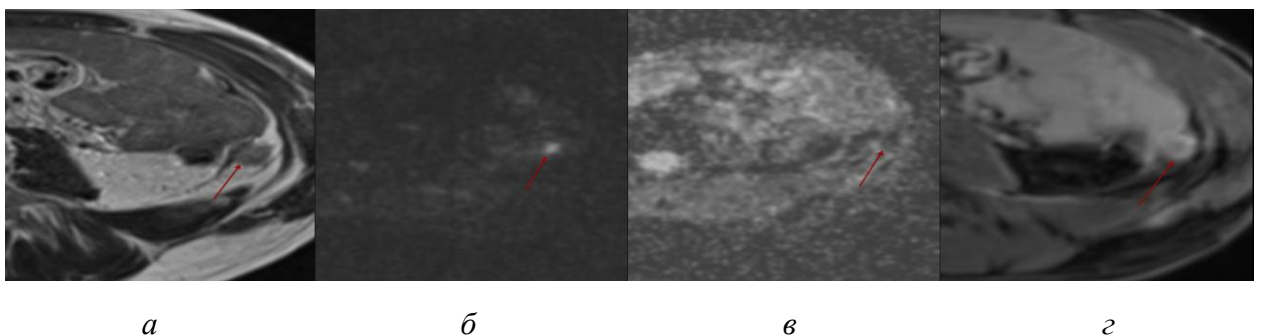
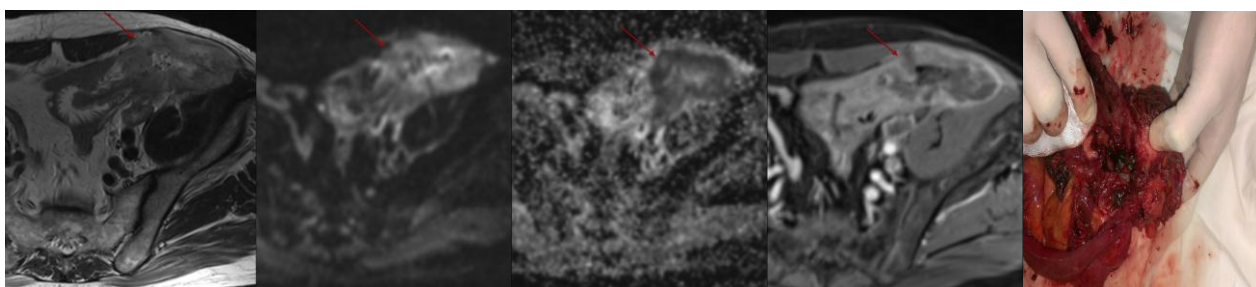


Рисунок 28. Данные мпМРТ. В области хирургических манипуляций в левом боковом кармане выявляется дополнительное мягкотканное образование, изоинтенсивное стенке кишки на T2-ВИ (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC-карте (в); по данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста по периферии.

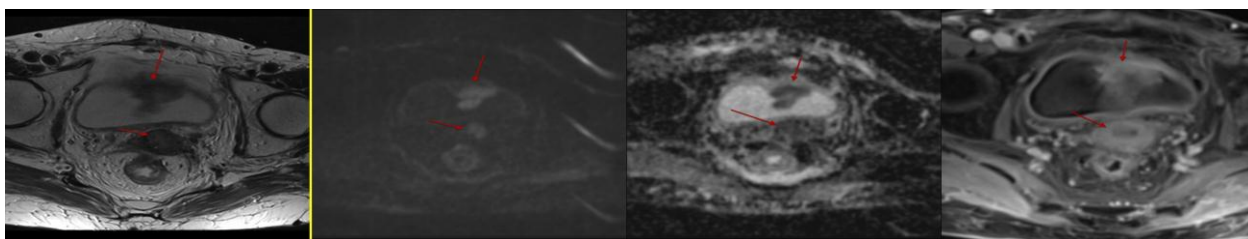
**Пациент Г., 71 г.** Аденокарцинома сигмовидной кишки после резекции сигмы. На момент проведения исследования жалобы на боли и пальпируемое образование в левой подвздошной области, повышение СОЭ, воспалительные изменения в ОАК, повышение температуры до субфебрильных цифр. На ФКС признаки сдавления сигмовидной кишки извне. Пациент направлен на мпМРТ (30 месяцев после операции), на которой выявлено крупное объемное образование в левой подвздошной области, с инвазией в тонкую кишку, переднюю брюшную стенку, с метастазом в лимфоузлы брыжейки тонкой кишки. Выполнена релапаротомия, удаление опухоли в пределах здоровых тканей (рисунок 29).



а б в г д

Рисунок 29. Данные мпМРТ. В области первичного хирургического вмешательства выявляется дополнительное мягкотканное образование, изоинтенсивное стенке кишки на T2-ВИ (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) и снижением ИКД на ADC-карте (в). По данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста. Макропрепарат удаленной опухоли единым блоком в пределах здоровых тканей. Инвазия в петлю тонкой кишки, переднюю брюшную стенку (д).

**Пациент К., 56 лет.** Аденокарцинома среднеампулярного отдела прямой кишки с инвазией в мочевой пузырь, состояние после передней резекции прямой кишки, резекции мочевого пузыря. Обратилась к онкологу с жалобами на боли в тазу, нарушение мочеиспускания. Проведенная мпМРТ через 18 месяцев после операции выявила передний рецидив опухоли в области шейки матки и дна мочевого пузыря. Рецидив оперативно удален, подтвержден морфологически (рисунок 30).



а б в г

Рисунок 30. Данные мпМРТ. В области шейки матки и в стенке мочевого пузыря выявляются дополнительные мягкотканые образования с неровными, нечеткими контурами (а), гиперинтенсивные на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC-карте (в). По данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста по периферии.

**Пациент Ч., 77 лет.** Аденокарцинома верхнеампулярного отдела прямой кишки, состояние после передней резекции прямой кишки. На момент исследования жалоб не предъявляет. При проведении мпМРТ в процессе динамического наблюдения через 24 месяца после оперативного лечения выявлен локальный рецидив по ходу подвздошных сосудов справа. Рецидив оперативно удален, морфологически подтвержден (рисунок 31).

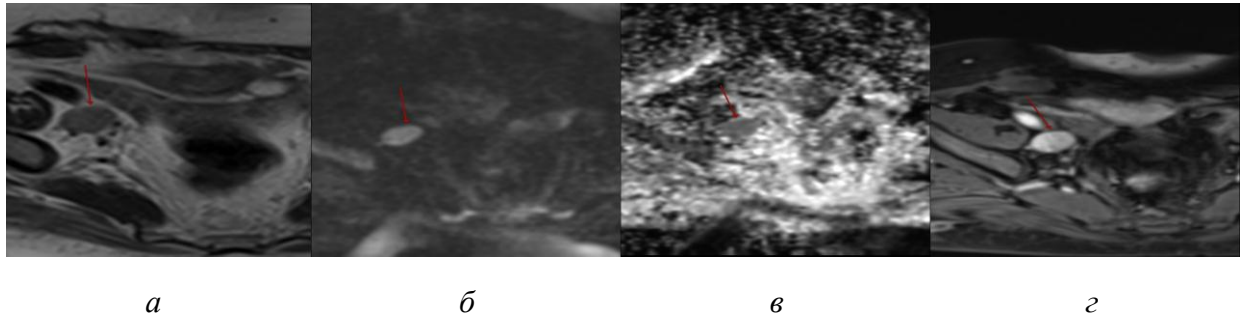


Рисунок 31. Данные мпМРТ. По ходу подвздошных сосудов справа выявляется дополнительное мягкотканное образование, изоинтенсивное стенке кишки на T2-ВИ (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC- карте (в). По данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста по периферии.

**Пациент Е., 62 года.** Аденокарцинома прямой кишки, состояние после передней резекции прямой кишки. На момент проведения исследования жалоб не предъявляет. мпМРТ Выполнена в ходе динамического наблюдения. Через 12 месяцев после оперативного лечения в левой прямокишечно-седалищной ямке выявлен аксиальный локальный рецидив КРР без инвазии в окружающие структуры. Пациенту предложено оперативное лечение, от которого он категорически отказался. Через 18 месяцев после операции с клиникой субкомпенсированной кишечной непроходимости пациент обратился к онкологу. Проведенная мпМРТ выявила увеличение выявленного ранее образования в размерах с инвазивным ростом в петли кишечника, структуры тазового дна. Опухоль признана нерезектабельной (рисунок 32).

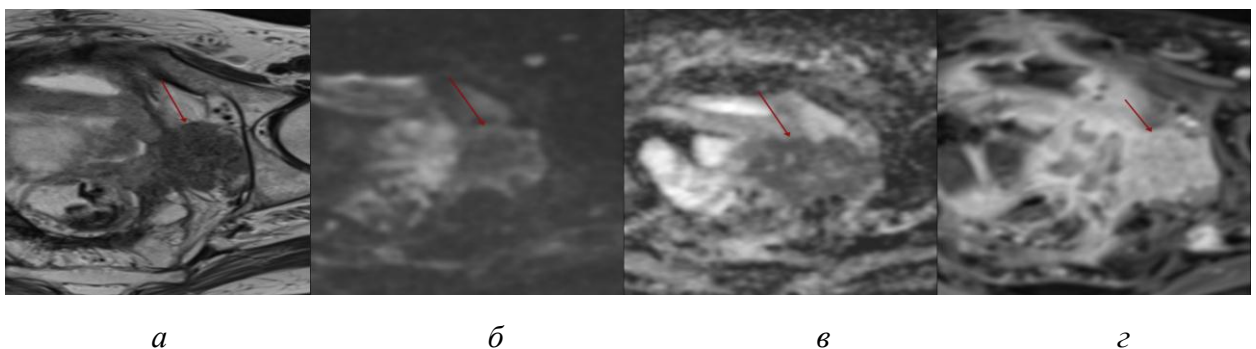


Рисунок 32. Данные мпМРТ через 18 месяцев после операции. В прямокишечно-седалищной ямке слева выявляется дополнительное мягкотканное образование с инвазивным ростом в петли кишечника, структуры таза (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC-карте (в). По данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста по периферии.

**Пациент П., 83 года.** Аденокарцинома верхнеампулярного отдела прямой кишки, состояние после брюшно-анальной резекции прямой кишки. Жалобы на боли в тазу. Направлен на мпМРТ, которая выявила задний локо-регионарный рецидив в пресакральном пространстве с инвазией в структуры таза, в последний копчиковый позвонок (37 месяцев после оперативного лечения). Опухоль признана нерезектабельной (рисунок 33).

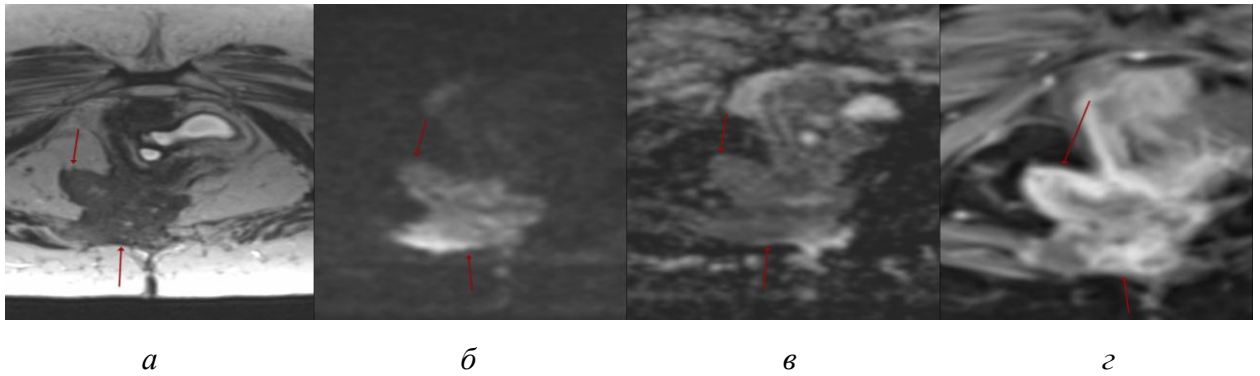


Рисунок 33. Данные мпМРТ через 37 месяцев после операции. В пресакральном пространстве выявляется дополнительное мягкотканное образование с инвазивным ростом в мочевой пузырь, предстательную железу, семенные пузырьки, пресакральную фасцию (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC-карте (в). По данным DCE (г) в очаге наблюдается активное накопление контраста по периферии.

**Пациент З., 45 лет.** Аденокарцинома ректосигмоидного отдела прямой кишки, состояние после передней резекции прямой кишки. На момент исследования жалобы на слабость и недомогание. В процессе динамического наблюдения через 18 месяцев после оперативного лечения выполнена мпМРТ, которая выявила локальный перитонеальный рецидив в левом боковом кармане (рисунок 34). Данных за глобальный канцероматоз не получено, однако, выявлены единичные метастазы в печень. Пациенту выполнена атипичная резекция печени и проведен сеанс интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии. Через 4 месяца пациент погиб от прогрессирования процесса (глобальный канцероматоз) (рисунок 35).

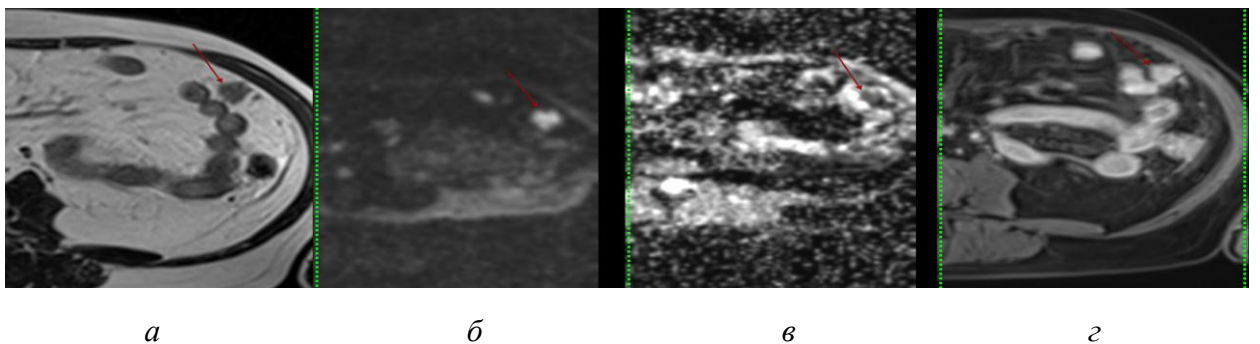


Рисунок 34. Данные мпМРТ. По ходу листков брюшины в левом боковом кармане на T2 ВИ выявляется дополнительное мягкотканное образование (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC- карте (в), интенсивно гомогенно накапливающее контраст (г).

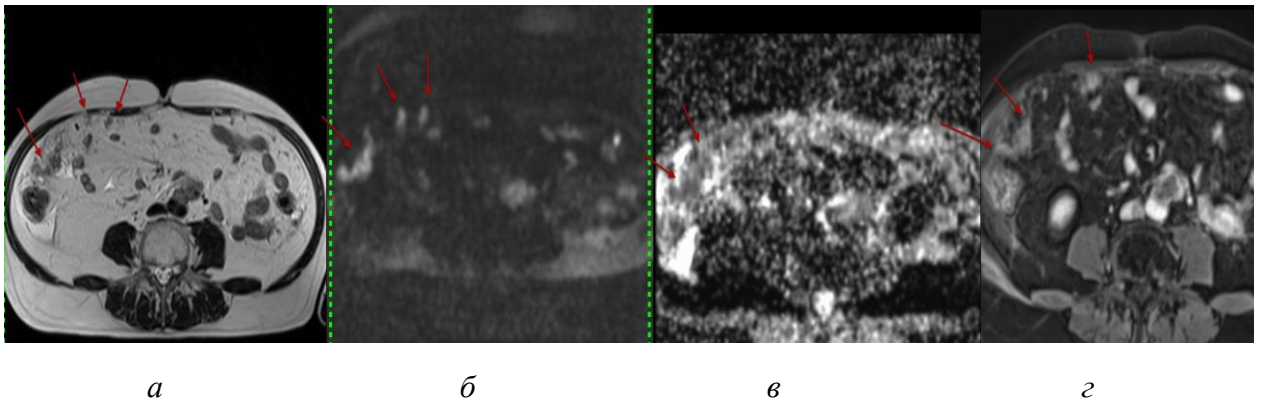


Рисунок 35. Данные мпМРТ. Тот же пациент через 3 месяца после атипичной резекции печени и сеанса интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии. Прогрессирование процесса. Глобальный канцероматоз. По ходу листков брюшины правом боковом кармане на T2 ВИ выявляются множественные дополнительные мягкотканые образования (а), гиперинтенсивное на ДВИ с  $b$ -фактором = 800 (б) с рестрикцией ИКД на ADC-карте (в), слабоинтенсивно гомогенно накапливающее контраст (г).

Подводя итог в описании различных видов локорегионарных рецидивов КРР, необходимо отметить, что высочайшая мягкотканная контрастность МРТ позволяет не только выявить рецидив, но и подробно указать его местную распространенность с целью оценки резектабельности. Важно помнить, что при исследовании пациентов с целью доклинического выявления рецидива врач диагностического звена должен не только на высоком уровне знать анатомию и объемы оперативных вмешательств на кишечнике. Крайне важно перед началом исследования подробно ознакомиться с протоколом операции для создания полной картины выполненного объема резекции. В таком случае малейшие изменения по границам хирургической резекции не ускользнут от внимания исследователя, а пациенту и лечащему врачу будет предоставлен подробный протокол с исчерпывающим объемом диагностической информации.

#### **4.6. Анализ диагностической информативности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака**

Сопоставление результатов выявления рецидивных опухолей по данным мпМРТ с данными гистологических заключений и динамического

наблюдения за пациентами дало возможность вычислить показатели диагностической эффективности используемых протоколов.

Для определения диагностической эффективности использовалась четырехпольная таблица, по которой определялись три основных показателя, характеризующие возможности методов, и учитывалось отношение между результатом диагностического теста и верифицированным диагнозом (таблица 13).

*Таблица 13. Распределение пациентов с колоректальным раком после хирургического и комбинированного лечения в зависимости от наличия или отсутствия рецидива по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и гистологического исследования. Всего 210 пациентов.*

Результат гистологического заключения и динамического наблюдения n=210	Результат МРТ в режиме натив /натив+ДВИ/ натив+ДВИ+КУ	
	Рецидив есть	Рецидива нет
Рецидив есть n=98	Истинно положительные 81/91/93	Ложноотрицательные 17/7/5
Рецидива нет n=112	Ложноположительные 12/5/3	Истинно отрицательные 100/107/109

Результаты показателей диагностической эффективности используемых протоколов сканирования представлены в таблице 14.

*Таблица 14. Показатели диагностической эффективности метода магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов колоректального рака (95%ДИ),  $p < 0.05$ . \*ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.*

Характеристика теста	МРТ	МРТ+ДВИ	МРТ+ДВИ+КУ
Чувствительность	87.1%	94.8%	96.9%
Специфичность	85.5%	93.9%	95.6%
Точность	86.2%	94.3%	96.2%
ПЦПР	82.7%	92.9%	94.9%
ПЦОР	89.3%	95.5%	97.3%

Согласно данным анализа диагностическая эффективность метода мпМРТ в выявлении локорегионарных рецидивов КРР очень высока. Приведенные в таблице 14 показатели означают, что обнаружение характерных МР-признаков рецидива на нативной МРТ более чем в 80% случаев будет соответствовать наличию рецидива опухоли по данным гистологического исследования либо динамического наблюдения. Важным аспектом является высокая прогностическая ценность результатов исследования, крайне значимая для оправдания необходимой хирургической активности. Применение диффузионно-взвешенной МРТ и динамической контрастной МРТ повышает эффективность метода, в первую очередь, благодаря возможностям дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений.

Для эффективности применения в повседневной практике врача-рентгенолога, метод диагностики должен быть максимально простым, лишенным сложных расчетов и объемного анализа данных. Предпринятая нами попытка разработки надежного классификатора, основанного на данных функционального и фармакокинетического анализа, позволила найти оптимальное значение ИКД, равное  $0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (KSM) и  $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (MLE), позволяющее с высокой степенью достоверности дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения у пациентов с подозрением на рецидив КРР (таблица 15).

Таблица 15. Характеристики оптимальных классификаторов для методов KSM и MLE с использованием рассчитанных разделительных значений ADC у пациентов после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с полными данными по диффузии ( $p < 0.001$ ). Всего 182 пациента

		KSM		MLE	
		да	нет	да	нет
Наличие рецидива	да	83	15	77	21
	нет	13	71	9	75
Чувствительность, %		86.5		89.5	
Специфичность, %		82.6		78.1	
Точность, %		84.6		83.5	
ПЦПР		84.7		78.6	
ПЦОР		84.5		89.8	



Данные, представленные в таблице 15, означают, что используя при анализе ИКД рассчитанные пограничные значения, врач МРТ сможет в 80% случаев и более поставить правильный диагноз пациенту с подозрением на рецидив КРР после клинически радикального лечения.

На основании проведенного анализа установлено, что наиболее важным параметром динамической МРТ с контрастным усилением является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества. Данное заключение является тем более важным, что также не требует сложных расчетов фармакокинетических параметров и может быть с легкостью использовано в практической деятельности врача лучевой диагностики.

Полученные аналитические данные по фармакокинетике контраста в воспалительной/рецидивной/фиброзной тканях позволяют признать идею разработки классификатора правильной, однако она требует значительного большего количества наблюдений в генеральной выборке.

## ГЛАВА 5.

### ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ НЕГАТИВНОГО ПРОГНОЗА, ВИДА И ОБЪЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Была проанализирована частота возникновения рецидивов и ререцидивов КРР в зависимости от стадии первичной опухоли (анализ за 5 лет). Данные анализа представлены в таблице 16.

*Таблица 16. Частота возникновения рецидивов и ререцидивов КРР у пациентов после радикального лечения в зависимости от стадии первичной опухоли (анализ за 5 лет). Всего 210 пациентов.*

Стадия	Кол-во пациентов	Кол-во рецидивов		Оперативное удаление рецидива	Кол-во ререцидивов	Кол-во повторных оперативных вмешательств по поводу ререцидива	Неблагоприятный исход борьбы с рецидивом
		n	%				
I	13	5	38.5	5	2	3	0
II	83	51	60.2	50	9	11	4
III	75	36	48	35	5	5	3
IV	39	6	15.4	4	-	-	0

Согласно данным, представленным в таблице, рецидивы КРР у пациентов с ранними стадиями опухоли встречаются столь же часто, как и у пациентов с более запущенным процессом. Это объясняется различными причинами: возрастом и статусом пациента, морфологией и генетикой опухоли, дефектами лечения, недооценкой негативных факторов прогноза опухоли и т.д. Как правило, оценить все вероятные риски рецидивирования опухоли у пациента невозможно, в связи с чем, с целью своевременного выявления рецидивов, необходимо проводить углубленное послеоперационное наблюдение.

ние за пациентами онкоколопроктологического профиля без учета стадии первичной опухоли.

В процессе наблюдения после удаления рецидивной опухоли у 16 пациентов были выявлены ререцидивы. 13 пациентам было выполнено повторное оперативное вмешательство, из них одному пациенту – трижды, троим – дважды. Троим пациентам повторное вмешательство не выполнено в связи с нерезектабельностью (n=2) и неоперабельностью (n=1).

Важно отметить, что вид и объем выполненного оперативного вмешательства, а также их количество, не влияют на качество получаемых при проведении мпМРТ данных, не изменяют диффузионные и фармакокинетические параметры и, следовательно, не являются ограничивающими факторами для динамического наблюдения за пациентами после лечения первичного КРР.

В результате проведенной работы выявлено, что чувствительность, специфичность и точность мпМРТ в выявлении и определении распространенности рецидивов КРР достигает 97%. Это послужило основой для создания диагностического алгоритма, обеспечивающего раннюю диагностику рецидивных опухолей КРР и его осложнений. Изложенный алгоритм представлен на схеме 2. Диагностика рецидивов КРР должна быть комплексной, основанной на клинических и лабораторных данных, результатах инструментальных методов исследования. Существующие полноценные схемы динамического наблюдения за пациентами онкоколопроктологического профиля разработаны и утверждены специалистами самого высокого уровня. В последнее время появляется все больше работ, указывающих на первостепенную роль МРТ в стадировании рака прямой кишки, а также в диагностике рецидивов КРР при обследовании пациентов после лечения рака ободочной и прямой кишки. Полученные высокие показатели диагностической эффективности МРТ в решении поставленных задач, а также отсутствие лучевой нагрузки, позволяют рекомендовать использование данного метода в каче-

стве метода выбора в динамическом наблюдении за пациентами после хирургического и комбинированного лечения КРР.

Для доклинического выявления рецидивов КРР мпМРТ должно проводиться по схеме с соблюдением рекомендованных временных интервалов. МРТ не является самостоятельным методом динамического наблюдения за пациентами и должен использоваться в составе комплексного подхода для получения наиболее полной и, немаловажно, наглядной информации с целью оптимизации тактики ведения пациента.

Согласно разработанному нами алгоритму применения МРТ в динамическом наблюдении за пациентами после хирургического и комбинированного лечения КРР первое – «базовое» – МРТ необходимо проводить через 3 месяца после лечения. Данные сроки рекомендованы вне зависимости от вида проведенного лечения (хирургического, комбинированного или комплексного), они соответствуют теоретическим срокам окончания отдаленного послеоперационного периода и стиханию острых лучевых реакций в случае проведения лучевой терапии.

Далее данное «базовое» МРТ должно использоваться для оценки динамики изменений в зоне интереса.

Кратность проведения МРТ в первые два года – каждые 6 месяцев после проведенного лечения, т.е., через 6, 12, 18 и 24 месяца. Таким образом, включая первое «базовое» МРТ, в течение первых двух лет исследование пациенту проводится 5 раз. Столь частое применение метода объясняется значительным преобладанием частоты выявления рецидивов в первые два года после проведенного лечения и, соответственно, необходимостью более пристального наблюдения за пациентами, особенно если эти пациенты входят в группу риска по развитию рецидива КРР.

В последующем до 5 лет рекомендовано ежегодное проведение МРТ. Далее наблюдение пациентов осуществляется по клиническим показаниям на усмотрение лечащего врача.

В случае обнаружения рецидива пациенту показано всестороннее обследование с целью уточнения операбельности пациента и резектабельности рецидивной опухоли.

По данным мпМРТ признаками нерезектабельности процесса были приняты:

1. Глобальный канцероматоз;
2. Нерезектабельные и/или множественные отдаленные метастазы;
3. Массивная инвазия рецидивной опухоли в крупные сосуды;
4. Инвазия в костные структуры или массивная инвазия в мягкие ткани.

В случае признания рецидивной опухоли резектабельной и при отсутствии соматических противопоказаний пациенту проводится хирургическое лечение рецидивной опухоли. Пристальное динамическое наблюдение за пациентами после лечения КРР призвано обнаруживать рецидивные опухоли в резектабельной стадии, соответственно, при повторных операциях (по поводу рецидива опухоли) оправданно стремление к R0 резекции.

После операции по поводу рецидива КРР мпМРТ необходимо повторять каждые 3 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в течение третьего года и ежегодно до 5 лет. Данная схема продолжается в случае повторного обнаружения и лечения рецидива (ререцидива). После 5 лет МРТ рекомендуется проводить по клиническим показаниям.

Если хирургам не удастся добиться R0 резекции, то исследование повторяют в максимально ранние сроки после операции для оценки объема остаточной опухоли (~3 мес).

В случае выявления нерезектабельной рецидивной опухоли, либо при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, а также в случае неполного удаления рецидивной опухоли пациенту проводят паллиативное химиолучевое лечение. В этом случае мпМРТ необходимо проводить через 3 месяца после завершения лучевой терапии либо после 2–3 курсов химиотерапии для оценки ответа опухоли на терапию. В дальнейшем мпМРТ про-

водится по указанной выше схеме: первые 2 года каждые 3 месяца, третий год раз в 6 месяцев, затем ежегодно до 5 лет. В последующем – по клиническим показаниям.

Благодаря предложенной методике нам удалось достичь высоких показателей повторных оперативных вмешательств при рецидиве КРР: 94 пациента из 98 были прооперированы, причем у 72 из них удалось добиться R0-резекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос раннего выявления локорегионарных рецидивов КРР актуален в свете высокой заболеваемости населения злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишок. В настоящее время в развитых странах мира колоректальный рак занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний. Известно, что выживаемость больных при онкологической патологии напрямую зависит от стадии опухоли. При диагностике рака толстой кишки в I стадии выживаемость больных составляет 85–95%, во II – 60–80%, а в III– 30–60%. Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается высокой - до 40 - 50% пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после радикальной операции и обусловлена, прежде всего, ростом рецидивных и метастатических опухолей. Частота рецидивов опухоли толстой кишки после первичной радикальной резекции составляет 20–30%. Учитывая ежегодную заболеваемость колоректальным раком, приблизительно 150.000 новых пациентов ежегодно пополняют ряды кандидатов на последующее наблюдение. Когда это объединено с большим количеством пациентов, уже зарегистрированных в протоколе наблюдения, это переводит к огромному количеству пациентов, угрожаемых по развитию рецидива. Поэтому обязательно, чтобы стратегии наблюдения стремились к обнаружению рецидива как можно раньше, чтобы инициировать лечение, которое может все еще привести к выздоровлению. Обнаружение местного рецидива опухоли до клинической манифестации и оценка его резектабельности являются основной задачей методов лучевой диагностики.

МРТ является одним из ведущих методов диагностики заболеваний органов брюшной полости и малого таза в связи с высочайшей мягкотканной контрастностью, возможностью исследования анатомических областей в целом и отсутствием лучевой нагрузки.

Однако, несмотря на широкое использование методики в сети медицинских учреждений, четкие протоколы сканирования не утверждены, стандарты описания томограмм отсутствуют, что часто приводит к неадекватному сканированию пациентов и неправильной, неточной или неполной интерпретации результатов исследования.

Данная работа посвящена анализу эффективности мультипараметрической МРТ, включающей использование нативной, динамической контрастной и диффузионно-взвешенной методик в раннем (доклиническом) выявлении и оценке распространенности рецидивной опухоли у пациентов после радикального лечения злокачественных новообразований ободочной и прямой кишок.

Основной целью данного исследования явилось повышение эффективности МР-диагностики локорегионарных рецидивов КРР у пациентов после хирургического и комбинированного лечения. Задачи исследования заключались в определении диагностических возможностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике рецидивной опухоли, воспалительных и фиброзных изменений с учетом количественных показателей диффузионных и фармакокинетических (перфузионных) изменений в группах сравнения; в систематизации МР-семиотики рецидивных опухолей ободочной и прямой кишки на фоне последствий радикального лечения колоректального рака; в разработке классификатора, позволяющего надежно дифференцировать рецидив КРР от фиброзной ткани и воспалительных/грануляционных изменений, а также в оптимизации схемы диагностики рецидивов опухолей ободочной и прямой кишок с использованием мультипараметрической МРТ.

В основу исследования было положено проспективное наблюдение за 210 пациентами с КРР после хирургического и комбинированного лечения.

Больной включался в исследование со дня первичной операции. Сроки наблюдения за больными определялись с момента включения пациента в исследование до летального исхода (завершенное наблюдение), либо до даты



последнего наблюдения перед окончанием исследования (декабрь 2014 г.) в случае, если больной оставался жив. Пациенты, рецидив у которых выявлен не был, наблюдались в течение 6 лет после клинически радикального лечения опухоли толстой кишки. В случае выявления локорегионарного рецидива пациенту по возможности проводили лечение с последующим дальнейшим наблюдением с использованием МРТ.

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) является совокупностью нескольких методик магнитно-резонансной томографии. В нашем исследовании использовались следующие методики: «нативная» МРТ с использованием T1 и T2 последовательностей с и без жироподавления, диффузионно-взвешенная МРТ с высоким b-фактором и динамическая контрастная МР-томография с одномолярным и полумолярным контрастными веществами. Мы не имели возможности дополнить исследование МР-спектроскопией ввиду отсутствия программного обеспечения томографов.

Через 3 месяца после лечения первичной опухоли проводилось базовое исследование, на основании которого далее оценивалась динамика процесса. В последующем динамические МР-исследования проводились следующим образом (с учетом наибольшего количества рецидивов в первые 2 года): до 2 лет после оперативного лечения – каждые 6 месяцев (т.е. через 6 месяцев после операции, через 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца), затем один раз в год до 5 лет. В случае выявления рецидивной опухоли МРТ проводилось по измененной схеме: до 2 лет после лечения рецидива – каждые 3 месяца, далее до 5 лет – каждые 6 месяцев.

Основные находки на T1, T2 ВИ, ДВИ и постконтрастных T1 ВИ с жироподавлением оценивались врачом-рентгенологом с 10-летним опытом работы с данной группой пациентов.

Для выявления патологических изменений и для осуществления дифференциального диагноза патологических изменений, после получения и интерпретации T1 и T2 взвешенных томограмм использовалась методика диффузионно-взвешенной томографии (n=183, 87%) с использованием b-

факторов 50, 400, 800 s/mm<sup>2</sup>. Оценку ДВИ проводили в два этапа. Первоначально о наличии или отсутствии рецидивной опухоли судили на основании визуального выявления гиперинтенсивных очагов на ДВИ с высокими b-факторами. Количественная оценка диффузионных показателей (второй этап оценки) осуществлялась путем построения карт измеряемого коэффициента диффузии (ADC-карт), 10<sup>-3</sup> x mm<sup>2</sup>/s. Общая выборка пациентов с возможностью достоверной оценки количественных показателей скорости диффузии составила 182 пациента.

Исследование с динамическим контрастным усилением было заключительным этапом сканирования пациента. Проводили двухэтапный анализ до- и постконтрастных изображений. Для визуальной оценки использовали нативную (доконтрастную) и постконтрастные последовательности. Об опухолевой природе очаговых изменений судили на основании наличия участков повышения интенсивности МР-сигнала на постконтрастных последовательностях по сравнению с нативными Т1ВИ. Дополнительную информацию о характере фармакодинамики контрастного препарата в предполагаемом опухолевом очаге получали при визуальном анализе кинетических кривых. Для количественного анализа фармакодинамики в выбранной области использовали ряд признаков (C-Type, TTP, WiR, PE, WiAUC). Генеральная выборка включала 56 пациентов с полными данными по контрастному усилению, DCE, Dynamic Contrast-Enhanced.

По результатам проведенной работы все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с выявленным локорегионарным рецидивом колоректального рака – 98 человек (46.7%) – основная группа. Во вторую группу вошли пациенты, у которых рецидив выявлен не был – 112 (53.3%) пациентов – контрольная группа.

У всех пациентов первой группы в качестве «золотого стандарта» для расчета показателей диагностической эффективности мпМРТ были

использованы результаты гистологических исследований операционного материала.

Изучение «нормальной», с онкологической точки зрения, послеоперационной лучевой картины брюшной полости и малого таза проводили в плане диспансерного наблюдения за группой пациентов, перенесших радикальное лечение КРР (вторая, контрольная группа пациентов). В ней был проведен анализ данных мпМРТ брюшной полости и малого таза у пациентов без признаков продолжения заболевания. Критериями включения во вторую группу считали: негативные клинко-инструментальные данные исследования области межкишечного анастомоза, культи кишки, области первичной операции, отсутствие клинических и лабораторных признаков рецидива или системного прогрессирования.

В генеральной выборке (n=210) заболевание одинаково часто встречалось у мужчин и женщин, преимущественно в возрасте старше 50 лет. Преобладали опухоли дистальных отделов толстой кишки со II–III ст. развития опухолевого процесса (n=158, 75%). Среди гистологических типов опухолей в значительной мере преобладали аденокарциномы различной степени дифференцировки (192 случая, 91.4%). Подавляющее большинство пациентов в нашем исследовании имели те или иные факторы высокого риска развития рецидива КРР – 164 пациента (78%).

Все пациенты с выявленным КРР были прооперированы (n=210, 100%). Операции на ободочной кишке были выполнены в 95 случаях (45.2%), на прямой – в 115 (54.8%). Межкишечный анастомоз после оперативного лечения был сформирован в 152 случаях (68%), в остальных случаях (58 пациентов, 32%) были наложены кишечные стомы.

По данным мпМРТ была уточнена и систематизирована лучевая картина области межкишечного анастомоза, стомы и культи заглушенной кишки, окружающих тканей. В процессе каждого исследования регистрировали следующие параметры межкишечного анастомоза, культи кишки: вид анастомоза, его локализацию, проходимость, толщину стенок анастомоза и культи

кишки, а также их соотношение; состояние приводящей и отводящей петель кишечника, взаимоотношения анастомоза с окружающими структурами, наличие очаговых изменений интенсивности МР-сигнала в тканях межкишечного соустья и окружающих тканях. Определяли наличие дополнительных образований в малом тазу вне области межкишечного анастомоза.

На МР-томограммах после правосторонних гемиколэктомий (n=24, 11,4%) типично наложение анастомоза между подвздошной и поперечно-ободочной кишкой по типу «бок-в-бок» (9, 37.5%) или «конец-в-бок» (15, 62.5%). Анастомоз визуализировался в 18 случаях (75%) в правых отделах брюшной полости, в шести случаях (25%) по срединной сагиттальной линии в эпигастрии. Заглушенные концы поперечно-ободочной и подвздошной (при анастомозе «бок-в-бок») кишки определялись вблизи анастомоза.

После резекций поперечно-ободочной кишки (n=3, 1.4%) на МР-томограммах визуализировался анастомоз по типу «конец-в-конец» в центральных отделах брюшной полости под передней брюшной стенкой.

В одном случае пациенту с опухолью поперечно-ободочной кишки была проведена тотальная колэктомия (0.5%). В этом случае на МРТ мы выявили отсутствие визуализации поперечно-ободочной кишки, сформированный илеоректальный анастомоз в левой подвздошной области по типу «конец-в-конец».

При выполнении левосторонних гемиколэктомий (n=7, 3%) мы визуализировали межкишечный анастомоз по типу «конец-в-конец» между поперечно-ободочной и сигмовидной кишками в 5 случаях (71.4%), в двух случаях (28.6%) был наложен анастомоз по типу «конец-в-бок» с ушиванием культи сигмовидной кишки. Расположение анастомоза в большинстве случаев в левых отделах брюшной полости, однако, при удлинённой сигмовидной кишке (3 случая), анастомоз располагался в правых отделах брюшной полости (два пациента) и по срединной линии (один пациент). Высота расположения анастомоза варьировала в зависимости от уровня резекции кишки и от выраженности брыжейки сигмовидной кишки.

Резекция сигмовидной кишки и передняя резекция прямой кишки с сохранением непрерывности была проведена 96 пациентам (45.7%). Наложение анастомоза по типу «конец–в–конец» проведено 82 пациентам (85.4%), по типу «конец–в–бок» 14 пациентам (14.6%). Анастомоз во всех случаях выявлялся в левых нижних отделах брюшной полости над входом в малый таз. Четко визуализировался слепо ушитый конец культи кишки.

22 пациентам с местнораспространенными и осложненными опухолями сигмовидной кишки были произведены обструктивные операции с формированием одноствольной концевой сигмостомы в левой подвздошной области (10%). После операций такого типа на МРТ определяется отсутствие части сигмовидной кишки, заглушенный конец прямой кишки с характерным утолщением в куполе культи (в области наложенных швов).

Брюшно–анальная резекция прямой кишки с наложением анастомоза «конец–в–конец» была произведена 21 пациенту (10%). Во всех случаях четко визуализировалась линия сигморектоанастомоза независимо от способа его формирования и высоты наложения анастомоза.

46 пациентам были произведены ампутирующие операции на прямой кишке с наложением колостом (22%). После операции Гартмана на прямой кишке (28 пациентов, 13%) при МР–томографии визуализируется культя прямой кишки с заглушенным концом. При брюшно–промежностной экстирпации, произведенной 18 пациентам (9%), прямая кишка в полости таза отсутствовала, имели место выраженные рубцовые изменения тазовой клетчатки, смещение органов таза дорзально. Замыкательный аппарат прямой кишки также не визуализировался.

Все изменения в области выполненных оперативных вмешательств при анализе «нормальной» с онкологической точки зрения послеоперационной лучевой картины брюшной полости и малого таза были условно разделены на 2 группы:

1. Регионарные – изменения, выявляемые в пределах анатомических областей, задействованных в ходе лечения опухолей:

- смещение структур и органов (с их возможной деформацией) в зону выполненного оперативного вмешательства/лучевого лечения – 193 случая (92%);
- дислокация сосудов в зоне выполненного вмешательства, деформация их контуров, спаянность стенок сосудов с окружающими структурами, 14 случаев (6.7%);
- зоны расхождения апоневроза в области лапаротомного рубца с формированием послеоперационных вентральных грыж – 37 случаев (17.6%);
- формирование параколостомических грыж, 4 случая (1.9%);
- локальные отграниченные скопления жидкости, 12 случаев (5.7%);
- дополнительные мягкотканые образования, 32 случая (15%);
- варикозное расширение вен таза, 11 случаев (2.5%);
- постлучевые изменения органов малого таза (изменения матки, цистит, простатит, целлюлит в ранние сроки после облучения, фиброзные постлучевые изменения органов – в поздние) – 31 случай (14.7%).

2. Местные изменения – изменения в месте непосредственной локализации удаленной опухоли, наложенного анастомоза:

- в зоне наложения швов - деформация, неровность контуров кишечной стенки, локальное утолщение стенок кишки, деформация внутреннего просвета кишки. В зоне наложения аппаратного анастомоза могут быть невыраженные артефакты от металлических клипс – 31 случай (14.7%);
- в случае наложения анастомозов «конец–в–бок» и «бок-в-бок» (n=40, 19%) помимо указанных изменений стенок кишки отмечается деформация хода кишечной трубки в соответствии с оперативной техникой;
- постоперативные изменения параколической клетчатки на уровне межкишечного анастомоза, культы кишки в виде тяжести, неоднородности – 133 случая (63.3%);
- неровность контуров купола культы кишки, подпаянность к куполу окружающих структур - 24 случая (52.2%);

- локальные отграниченные скопления жидкости в зоне анастомоза/культи – 6 случаев (2.8%);
- дополнительные мягкотканые образования в зоне межкишечного анастомоза/культи кишки – 8 случаев (3.8%);
- воспалительные постлучевые изменения в виде анастомозита в ранний постлучевой период – 9 случаев (4.3%);
- фиброзные изменения стенки кишки в отдаленные периоды после лучевого лечения - 7 случаев (3%).

В рамках проведенного исследования нами была поставлена задача разработки классификатора, позволяющего надежно дифференцировать рецидив КРР от фиброзной ткани и воспалительных/грануляционных изменений (дифференциальный диагноз между злокачественными и доброкачественными изменениями), основанного на данных диффузионного и фармакокинетического анализа. В разработке классификатора диффузионные и фармакокинетические данные участвовали единым блоком.

Ввиду того, что контрастное усиление проводилось двумя различными веществами (с концентрацией гадолиния 0,5 mmol/ml и 1 mmol/ml), что могло помешать разработке качественного классификатора, было произведено статистическое исследование на репрезентативность выборок по способу контрастирования для различных количественных признаков. В качестве исследуемой выборки была избрана группа рецидивов, ввиду ее большего объема. Указанная группа была разделена на две группы по использованному контрастному веществу *CanM* (элементы группы рецидивов с использованием контраста с концентрацией гадолиния 0,5 mmol/ml) и *CanG* (элементы группы рецидивов с использованием контраста с концентрацией гадолиния 1,0 mmol/ml). Анализ данных показал, что при избранном уровне  $p < 0.001$  ни один из количественных признаков не содержит статистически значимых влияний от способа контрастирования, соответственно, разделение пациен-

тов на группы в соответствии с видом использованного контрастного препарата не требовалось.

По известным данным контрастного усиления (DCE) для каждого пациента была построена интерполяционная сплайн-функция степени 2, отображающая изменение интенсивности сигнала со временем в виде гладкой и непрерывно дифференцируемой функции.

Для каждого сплайна были определены следующие признаки:

\**C-Type ( Curve-Type)* – «тип кривой» DCE

- график вида *peak* - «пик» - кривая с ярко выраженным максимумом, быстро возрастающая до экстремума и быстро убывающая после него;
- график вида *fall* - «обрыв» - кривая, быстро возрастающая до максимума и медленно убывающая после него;
- график вида *hill* - «холм» - кривая с ярко выраженным максимумом, медленно возрастающая до экстремума и медленно убывающая после него.

\**TTP (Time-To-Peak), s (сек)* – «время до пика». Время, соответствующее максимальному значению интенсивности сигнала в сплайне (абсцисса в максимуме функции). Важно отметить, что максимум сплайна часто не совпадает с максимумом интенсивности сигнала в полученных при обследовании данных.

\**WiR (Wash-in-Rate), c.u./s (conditional unit/s)* – «скорость накопления». Скорость увеличения интенсивности сигнала до пика.

\**PE (Peak Enhance), c.u. (conditional unit)* – «пик усиления». Максимальное значение интенсивности сигнала в сплайне.

\**WiAUC (Wash-in-Area-Under-Curve), sx(c.u.)x10<sup>3</sup>* – «площадь под кривой за накопление».

Далее, полученные значения признаков *C-Type*, *TTP*, *WiR*, *PE*, *WiAUC*, а также *ADC* были подразделены на три группы, согласно независимо установленному диагнозу соответствующего им пациента. В случае рецидива



диагноз устанавливался на основании данных морфологического исследования, в случае фиброза – на основании длительного динамического наблюдения и отсутствия в процессе наблюдения данных за рецидив, в случае воспалительных изменений – на основании данных динамического наблюдения и морфологического исследования.

На основании проведенного анализа в нашей работе установлено, что изучаемые признаки (C-Type, TTP, WiR, PE, WiAUC, ADC) позволяют надежно отличать фиброз от рецидивной опухоли, послеоперационного/постлучевого фиброза и грануляционных/воспалительных изменений, однако очень плохо работают при различении рецидивной опухоли и воспалительных/грануляционных изменений. Для полной оценки классификатора необходимо установить истинную частоту встречаемости пациентов, отнесенных к группе воспалительных/грануляционных изменений из генеральной выборки, для чего требуется значительно большее количество обследованных пациентов в этих группах, а также уточнение кривых распределений.

С учетом изложенного, на данном этапе разработанности проблемы сделан вывод, что наиболее важным параметром динамической МРТ с контрастным усилением является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества. Данное заключение является тем более важным, что не требует сложных расчетов фармакокинетических параметров и может быть с легкостью использовано в практической деятельности врача лучевой диагностики.

Поскольку недостаточное количество пациентов в выборке с воспалительными/грануляционными изменениями не позволяют нам найти достоверные диффузионные и фармакокинетические классифицирующие признаки для дифференцирования данной группы пациентов с группой пациентов с рецидивами опухоли, на первое место в дифференциальной диагностике выходит характерная для воспалительного процесса клиническая картина и возможности оценки динамики МР-данных.

Для эффективности применения в повседневной практике врача-рентгенолога, метод диагностики должен быть максимально простым, лишенным сложных расчетов и объемного анализа данных. Предпринятая нами попытка разработки надежного классификатора, основанного на данных диффузионного и фармакокинетического анализа, позволила найти оптимальные разделительные значения cut-off ( $\vec{C}$ ) признака ADC для аналитических функций чувствительности и специфичности, а также значения чувствительности и специфичности, соответствующих им:

$$ADC_{KSM}^{\vec{C}} = 0.29 \times 3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s \approx 0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$$

(Чувствительность 84.7%; специфичность 84.5%; точность 84.6%);

$$ADC_{MLE}^{\vec{C}} = 0.27 \times 3.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s \approx 0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/s$$

(Чувствительность 79.4%; специфичность 89.3%; точность 83.5%).

Полученные оптимальные разделительные значения позволяют с высокой степенью достоверности дифференцировать злокачественные изменения и послеоперационный фиброз у пациентов после радикального лечения КРР (значение больше указанного разделительного с высокой степенью достоверности указывает на фиброзные изменения, значение меньше – на рецидивную опухоль либо воспалительные/грануляционные изменения). Соответственно, используя при анализе ИКД рассчитанные пограничные значения, врач МРТ сможет в 80% случаев и более поставить правильный диагноз пациенту с подозрением на рецидив КРР после клинически радикального лечения.

С учетом полученных аналитических данных мы считаем идею разработки классификатора правильной, однако она требует значительного большего количества наблюдений в генеральной выборке в целом и в группе воспалительных/грануляционных изменений в частности.

В ходе нашего исследования по данным мпМРТ был выявлен 101 рецидив КРР. В ходе морфологического исследования 98 пациентам диагноз рецидива подтвержден, в 3 случаях опровергнут (ложноположительный результат). В 5 случаях был получен ложноотрицательный результат. Большая часть (n=94, 95.9%) рецидивных опухолей была оперативно

удалена, диагноз подтвержден или опровергнут морфологически во всех случаях (n=98).

Интерпретация результатов мпМРТ при подозрении на рецидив КРР базируется на 3 основных положениях:

1. Анамнез и клиническая презентация;
2. Патологические МР-признаки;
3. Распространенность патологических изменений (используется для оценки резектабельности рецидива).

Поиск патологических МР-признаков рецидива, в свою очередь, основан на анализе трех блоков информации: 1) анализ «нативной» МРТ (качественный), 2) анализ данных ДВИ (качественный) и измерение ИКД на картах ADC (количественный), 3) визуальный анализ характера и интенсивности накопления контрастного вещества (качественный) и расчет фармакокинетических параметров контрастирования (количественный).

Основными признаками местного рецидива КРР на мпМРТ являются:

- Объемное образование в зоне первичной операции/утолщение стенки кишки в МКА или культе кишки. Из нативной МР-томографии T2ВИ является более предпочтительной последовательностью для выявления локорегионарных рецидивов КРР;
- Ограничение диффузии в очаге на ДВИ с ИКД  $< 0,93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ;
- Патологическое контрастирование очага (тип кинетической кривой peak, fall).

Для симптома «объемное образование» на МРТ характерно наличие дополнительного образования в зоне первичной операции (ложе первичной опухоли, анастомоз, брыжейка кишки с лимфатической системой, а также параколическая клетчатка, брюшина и соседние органы). Симптом утолщения стенки межкишечного анастомоза или культы кишки является эквивалентом симптома «объемное образование», поскольку имеет аналогичные морфологические и фармакокинетические показатели, отличаясь лишь типом роста и местной распространенностью процесса.

Основные симптомы перитонеального рецидива на МРТ - это наличие локального утолщения или опухолевых узлов различной формы и размеров по листкам брюшины в зоне первичной операции и различной степени выраженности выпот в брюшной полости и малом тазу. Обнаружение канцероматоза брюшины имеет большое значение для клиницистов, поскольку в ряде случаев предупреждает проведение эксплоративных оперативных вмешательств и во всех случаях позволяет скорректировать программу лечения в соответствии с полученными данными.

Объемные образования при рецидиве КРР, вне зависимости от вида рецидива, характеризуются неровными, нечеткими контурами, неомогенностью структуры (особенно крупные опухоли), перитуморозным отеком, рестрикцией диффузии на ADC-картах, патологическим типом контрастирования, дислокацией и компрессией окружающих органов и структур, вовлечением в процесс окружающих тканей.

Сложности в диагностике возникали в случае обнаружения латеральных рецидивов. К сожалению, при нормальных размерах лимфоузлов и при отсутствии нарушения целостности капсулы узла по данным мпМРТ отличить характер изменений очень сложно, фармакокинетические и диффузионные показатели в нашем исследовании между гиперплазированными и пораженными опухолью не увеличенными лимфоузлами существенно не отличались. В нашей работе было допущено 5 ложноотрицательных результатов, 3 из которых – своевременно не диагностированные латеральные рецидивы. Однако, для оценки диагностической ценности метода в диагностике латеральных рецидивов необходим большой объем выборки.

Согласно нашим аналитическим данным, рецидивы КРР у пациентов с ранними стадиями опухоли встречаются столь же часто, как и у пациентов с более запущенным процессом. Как правило, оценить все вероятные риски рецидивирования опухоли у пациента очень сложно, в связи с чем, с целью своевременного выявления рецидивов, мы считаем оправданным проводить

углубленное послеоперационное наблюдение за пациентами онкоколопроктологического профиля без учета стадии первичной опухоли.

Важно отметить, что вид и объем выполненного оперативного вмешательства, а также их количество, не влияют на качество получаемых при проведении мпМРТ данных, не изменяют диффузионные и фармакокинетические параметры и, следовательно, не являются ограничивающими факторами для динамического наблюдения за пациентами после лечения первичного КРР.

В случае обнаружения рецидива пациенту показано всестороннее обследование с целью уточнения операбельности больного и резектабельности рецидивной опухоли. По данным мпМРТ признаками нерезектабельности процесса были приняты:

1. Глобальный канцероматоз;
2. Нерезектабельные и/или множественные отдаленные метастазы;
3. Массивная инвазия рецидивной опухоли в крупные сосуды;
4. Инвазия в костные структуры или массивная инвазия в мягкие ткани.

В случае признания рецидивной опухоли резектабельной и при отсутствии соматических противопоказаний пациенту проводится хирургическое лечение рецидивной опухоли. Пристальное динамическое наблюдение за пациентами после лечения КРР призвано обнаруживать рецидивные опухоли на этапе резектабельности, соответственно, при повторных операциях (по поводу рецидива опухоли) оправдано стремление к R0 резекции.

Согласно данным анализа диагностическая эффективность метода мпМРТ в выявлении локорегионарных рецидивов КРР очень высока (чувствительность, специфичность и точность, соответственно, составляют 96.9%, 95.6% и 96.2%). Расчитанные показатели означают, что в случае обнаружения характерных МР-признаков рецидива при мпМРТ (паттерн рецидива) это более, чем в 90% случаев будет соответствовать наличию рецидива опухоли по данным гистологического исследования. Важным аспектом

является высокая прогностическая ценность результатов исследования, (94.9%) крайне значимая для оправдания необходимой хирургической активности. Применение диффузионно-взвешенной МРТ и динамической контрастной МРТ повышает эффективность метода, в первую очередь, благодаря возможностям дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений.

Благодаря предложенной методике послеоперационного наблюдения за пациентами после радикального лечения опухолей толстой кишки нам удалось достичь высоких показателей повторных оперативных вмешательств при рецидиве КРР: 94 пациента из 98 были прооперированы, причем у 72 из них удалось добиться R0-резекции. Это послужило основой для создания диагностического алгоритма, обеспечивающего раннюю диагностику рецидивных опухолей КРР и его осложнений.

Таким образом, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, обладая воспроизводимостью, высокой информативностью и наглядностью, отсутствием лучевой нагрузки, является важным инструментом динамического наблюдения за пациентами после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака, позволяющим оценивать нормальные послеоперационные изменения в брюшной полости и малом тазу, выявлять локорегионарные рецидивы на доклиническом этапе, анализировать их распространенность и резектабельность, тем самым улучшая результаты лечения пациентов онкоколопроктологического профиля.

## ВЫВОДЫ

1. Мультипараметрическая МРТ, включающая «нативную» МРТ с использованием T1 и T2 последовательностей с и без жироподавления, диффузионно-взвешенную МРТ с высоким b-фактором и динамическую контрастную МРТ с одномолярным и полумолярным гадолинийсодержащими контрастными веществами является высокоинформативным методом анализа послеоперационных изменений в брюшной полости и малом тазу, первичной и дифференциальной диагностики локорегионарных рецидивов колоректального рака. С учетом анализа количественных показателей диффузионных и фармакокинетических (перфузионных) изменений в группах сравнения чувствительность составила 96.9%, специфичность 95.6% и точность 96.2% (при  $p < 0.05$ ).
2. Корреляции между концентрацией гадолиния в МР-контрастном веществе (0.5 mmol/ml и 1.0 mmol/ml) и анализируемыми количественными фармакокинетическими параметрами (ADC, C-Type, WiR, PE, TTP, WiAUC) в диагностике локорегионарных рецидивов колоректального рака не выявлено ( $p < 0.001$ ).
3. По данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии семиотическими признаками рецидивной опухоли колоректального рака являются: объемное образование в ложе первичной опухоли, включающем анастомоз, брыжейку кишки с лимфатической системой, а также клетчатку вокруг кишки, брюшина и соседние органы, с гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ, ограничением диффузии на ДВИ с высоким b-фактором (800-1000 s/mm<sup>2</sup>), с рестрикцией диффузии на ADC-картах  $< 0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (KSM) и  $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (MLE) ( $p < 0.001$ ) и с патологическим типом накопления контрастного вещества - тип кинетической кривой peak, fall ( $p < 0.001$ ). Не выявлено существенных различий в визуальных магнитно-резонансных данных, в фармакокинетических и диффузионных показателях гиперплазированных и метастатически пораженных

латеральных лимфатических узлах таза при условии сохранения ими гомогенности структуры и целостности капсулы.

4. Разработанный классификатор, основанный на анализе томограмм с диффузно-взвешенным изображением, содержит разделительное значение (cut-off) измеряемого коэффициента диффузии, равное  $0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (KSM) и  $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (MLE), позволяющее с высокой степенью достоверности ( $p < 0.001$ ) дифференцировать доброкачественные (фиброзные и грануляционные ткани - показатель ИКД больше указанного разделительного значения) и злокачественные (рецидивная опухолевая ткань - показатель ИКД меньше указанного разделительного значения) изменения при подозрении на рецидив колоректального рака. Установлено, что наиболее важным параметром динамической МРТ с контрастным усилением является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества. Изученные количественные фармакокинетические параметры способствуют дифференциации фиброза от рецидива и воспаления, но неинформативны при отличии рецидива от воспаления ( $p < 0.001$ ).
5. Углубленное послеоперационное наблюдение за пациентами после хирургического и комбинированного лечения колоректального рака с использованием мультипараметрической МРТ, проводимое без учета стадии первичной опухоли, вида, объема оперативного лечения и положенное в основу оптимизированной схемы наблюдения, позволяет выявлять 95,9% местных рецидивов на стадии резектабельности.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего (доклинического) выявления и оценки распространенности локорегионарного рецидива КРР мультипараметрическая МРТ должна проводиться всем пациентам, перенесшим хирургическое или комплексное лечение КРР. Исследование проводится в три этапа: 1) «нативная» МРТ - T2 последовательность с большим и маленьким полем обзора параллельно и перпендикулярно продольной оси интересующего отрезка кишки; 2) ДВ-МРТ - получение диффузионно-взвешенных изображений с нулевым и высоким b-фактором ( $800-1000 \text{ s/mm}^2$ ) и измерение ИКД на картах ADC; 3) визуальный анализ характера и интенсивности накопления контрастного вещества, оценка фармакокинетических показателей путем построения графиков контрастирования. Наиболее информативной последовательностью для выявления локорегионарных рецидивов колоректального рака является T2 ВИ. T1 ВИ и подавление МР-сигнала от жировой ткани являются ценными инструментами для получения уточняющей информации о сопутствующих изменениях в опухоли, в зоне выполненного оперативного вмешательства. Подготовка кишечника к исследованию не требуется.

Первое МР-томографическое исследование должно проводиться не ранее, чем через 3 месяца после хирургического вмешательства, когда вызванные оперативным вмешательством отек и воспаление стихают. Через 3 месяца после лечения первичной опухоли обязательно проведение базового исследования, на основании которого далее оценивается динамика процесса. В последующем динамические МР-исследования проводятся следующим образом: до 2 лет после оперативного лечения – каждые 6 месяцев (т.е. через 6 месяцев после операции, через 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца), затем один раз в год до 5 лет. В случае выявления рецидивной опухоли МРТ проводится по измененной схеме: до 2 лет после лечения рецидива – каждые 3 месяца, далее до 5 лет – каждые 6 месяцев.

После операции по поводу рецидива КРР с отрицательным краем резекции мпМРТ необходимо повторять каждые 3 месяца в течение первых двух лет, каждые 6 месяцев в течение третьего года и ежегодно до 5 лет. Данная схема продолжается в случае повторного обнаружения и лечения рецидива (ререцидива). После 5 лет МРТ рекомендуется проводить по клиническим показаниям.

После выполнения циторедуктивной операции (R1), химиолучевого лечения рецидивной опухоли исследование повторяют в максимально ранние сроки после операции для оценки объема остаточной опухоли (~3 мес), через 3 месяца после завершения лучевой терапии либо после 2–3 курсов химиотерапии для оценки ответа опухоли на терапию. В дальнейшем мпМРТ проводится по указанной выше схеме: первые 2 года каждые 3 месяца, третий год раз в 6 месяцев, затем ежегодно до 5 лет. В последующем – по клиническим показаниям.

2. Концентрация гадолиния в МР-контрастном препарате существенно не влияет на основные фармакокинетические параметры рецидивной опухоли, соответственно, использоваться при проведении исследования может любой МР-контрастный препарат.

3. Поиск патологических МР-признаков рецидива основан на анализе трех блоков информации: анализ «нативной» МРТ (качественный), анализ данных ДВИ (качественный) и измерение ИКД на ADC-картах (количественный), визуальный анализ характера и интенсивности накопления контрастного вещества (качественный) и расчет фармакокинетических параметров контрастирования (количественный).

При анализе ДВИ должна проводиться визуальная оценка изотропных изображений с последующим сопоставлением их с картами измеряемого коэффициента диффузии. Наличие яркого сигнала на изотропных томограммах, которому соответствует зона рестрикции диффузии на картах ADC, является признаком, подозрительным на злокачественность изменений в зоне интереса. В случае визуализируемого участка рестрикции диффузии на ADC-карте

необходимо проведение измерения показателей ИКД. Число, превышающее рассчитанный показатель  $0.93 \pm 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (разделительное значение), указывает на более вероятный доброкачественный характер изменений. Наиболее ценным фармакинетическим параметром является тип кинетической кривой накопления и вымывания МР-контрастного препарата. Наличие типа кривой контрастирования с быстрым накоплением и быстрым вымыванием контрастного препарата характерно для рецидивной опухоли колоректального рака и достоверно отличает ее от послеоперационного фиброза. Однако, в связи с отсутствием отличительных диффузионных и фармакокинетических признаков рецидивной опухоли от активного воспалительного/грануляционного процесса, в сомнительных случаях необходимо учитывать клинические, лабораторные данные и проводить МР-томографию в динамике через 1-3 месяца.

4. В протоколе описания МР-томографии должны присутствовать следующие данные:

- Уровень и тип наложенного анастомоза либо уровень резекции кишки при ампутационных операциях;
- Состояние стенок МКА и куполов культи кишки;
- Анатомические особенности зоны исследования (послеоперационные изменения) – дистопия органов, жидкостные скопления, деформация анатомических структур;
  - Если образование крупное – изменение нормальных топографо–анатомических взаимоотношений в зоне расположения опухоли;
  - Отношение анатомических структур к зоне операционного доступа;
  - Наличие выраженного спаечного процесса в зоне оперативного вмешательства;
  - Наличие выраженных отечно–инфильтративных изменений в области предстоящего оперативного вмешательства;
  - При наличии рецидива – его локализация, тип роста и размеры;

- Вовлечение во вторичный опухолевый процесс окружающих структур, особенно тех, оперативное вмешательство на которых может быть проблематичным (крупные сосуды, петли кишечника, мочеточники, костные структуры, массивная инвазия в мягкие ткани и костные структуры, представительную железу, паренхиматозные органы и т.д.).

- Относительные размеры вторичной опухоли и полости таза (апертуры таза) для оценки степени свободы манипуляций хирурга (крупные вколоченные опухоли могут представлять очень большие сложности для хирургической бригады вплоть до нерезектабельности);

- Состояние лимфатических узлов в зоне исследования;
- Наличие или подозрение на локальный и/или глобальный канцероматоз.
- Наличие/отсутствие асцита.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

*Алгоритм определения параметрических переменных для проведения ROC-анализа.*

Для построения независимых от объема выборки методов разделения групп по значению признака необходимо проведение ROC-анализа на основе полученных ранее аналитических функций распределения, а также принятия гипотезы о соответствии этих распределений реальности. Запишем следующие выражения для определения параметрических переменных:

$$\begin{cases} \int_t^{\infty} f(x) dx = a(t) \\ \int_t^{\infty} g(x) dx = b(t) \end{cases} \quad (1)$$

Где  $f(x), g(x)$  - функции плотности распределения анализируемых случайных величин  $x$ . ROC кривая для двух распределений  $f(x)$  и  $g(x)$  может быть представлена в виде  $a = f(b)$ . Для нахождения площади под параметрической кривой воспользуемся известной формулой:

$$S(t) = \int_0^1 a(t) db(t) = \int_0^1 a(t) b'(t) dt \quad (2)$$

Подставляя  $a(t)$  и  $b(t)$  из системы (1) в формулу (2), получаем:

$$S(t) = \int_0^1 \left( \int_t^{\infty} f(x) dx \frac{\partial \left( \int_t^{\infty} g(x) dx \right)}{\partial t} \right) dt \quad (3)$$

Далее, зная, что производная интеграла с переменным верхним пределом от непрерывной функции равна подынтегральной функции, в которой переменная интегрирования заменена верхним пределом (4):

$$\frac{\partial \int^t f(x) dx}{\partial t} = f(t), \quad (4)$$

окончательно получаем:

$$S = AUC = \int_0^1 \left( g(t) \int_t^\infty f(x) dx \right) dt \quad (5)$$

## Приложение 2.

Проверка гипотезы однородности  $H_0: Can = Fib = Inf$  с помощью критерия хи-квадрат.

Статистическому анализу подверглись формы кривых DCE (C-Type).

Проверим гипотезу однородности  $H_0: Can = Fib = Inf$  с помощью критерия хи-квадрат. Если справедлива гипотеза  $H_0$ , то статистика:

$$\hat{X}_n^2 = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n (v_{ij} - n_i \hat{p}_j)^2}{(n_i \hat{p}_j)} \quad (1)$$

сходится по распределению к хи-квадрат случайной величине с  $(k-1)(N-1)$  степенями свободы, где  $k$  – количество выборок,  $N$  – количество признаков или область значений наблюдений,  $i=1, \dots, k$  – итератор по количеству выборок,  $j=1, \dots, N$  – итератор по количеству признаков,  $n_i$  – число величин в  $i$ -й группе, а  $\hat{p}_j = (v_{1j} + \dots + v_{kj})$  – общая по всем выборкам частота попаданий в  $j$ -й признак,  $v_{ij}$  – количество попаданий элементов  $i$ -й выборки в  $j$ -й промежуток. Используя таблицу сопряженности (таблица 12), нетрудно по формуле (1) подсчитать, что  $\hat{X}_4^2 \approx 40.79$ . Найдем из таблиц распределений хи-квадрат для  $p=0.001$  значение  $\chi_4^2 = 18.5$ .

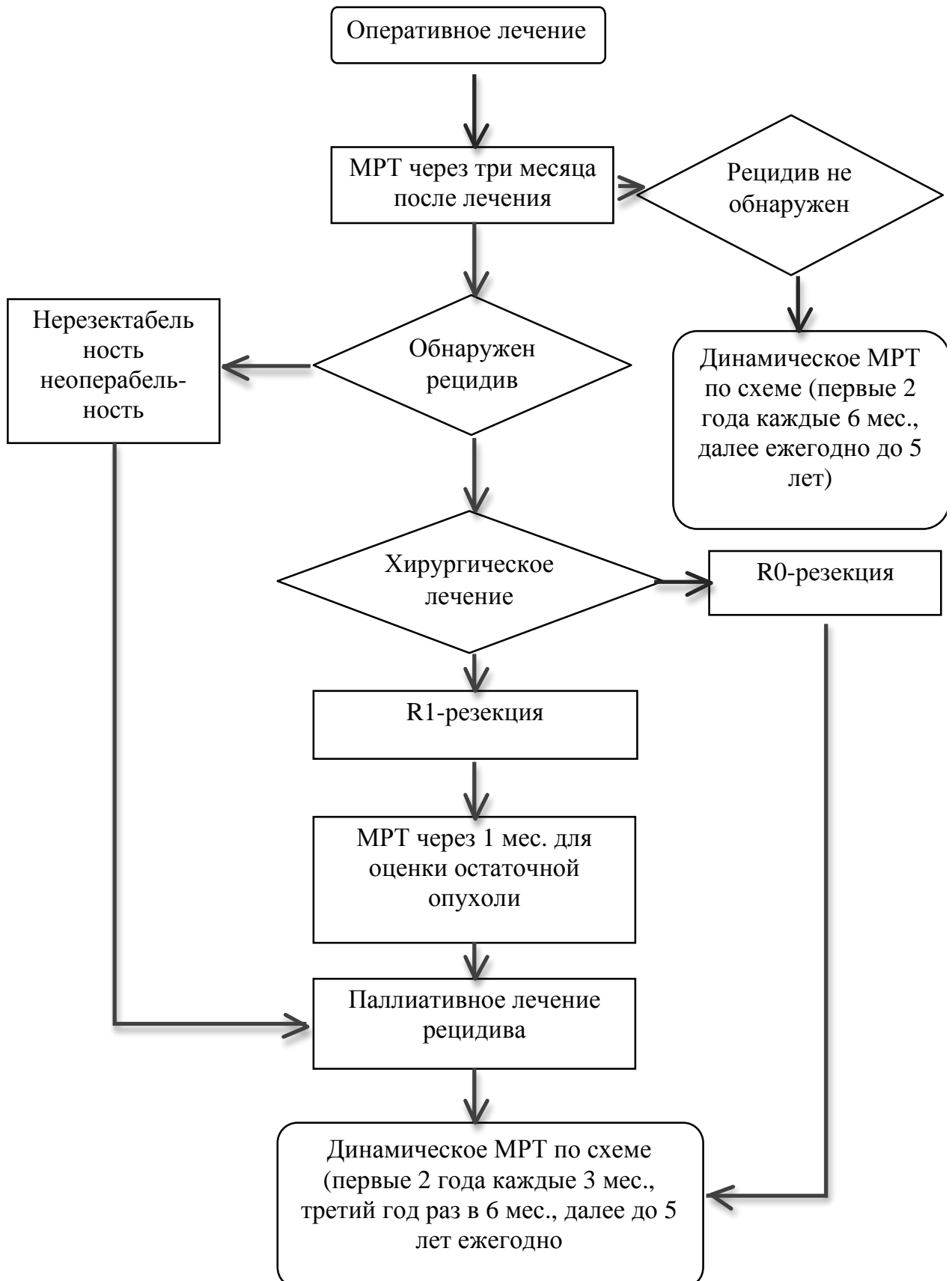
Таблица 12. Таблица сопряженности C-Туре в группах пациентов с рецидивами, фиброзными и воспалительными изменениями в зависимости от формы кривых контрастирования. Всего 56 пациентов.

	<b>peak</b>	<b>fall</b>	<b>hill</b>
<i>Can</i>	16	22	2
<i>Fib</i>	0	1	10
<i>Inf</i>	0	5	0

Откуда видно, что проверяемая гипотеза однородности с высочайшей степенью достоверности отвергается. Из таблицы 12 без всякого статистического анализа, очевидно, что каждой выборке соответствует вполне определенный набор признаков: *Can*: **peak, fall**; *Fib*: **hill**; *Inf*: **fall**.

## Приложение 3.

Схема 1. Алгоритм наблюдения за пациентами после лечения КРР с использованием МРТ





**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаев А.Г. Циторедуктивные вмешательства в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиооперфузией при псевдомиксоме / А.Г. Абдуллаев, В.А. Горбунова, М.Д. Тер-Ованесов [и др.] // Гинекология. – 2010. – № 4. – С. 98-102.
2. Алиев В.А. Обоснование выполнения циторедуктивных операций при метастатическом колоректальном раке – взгляд хирурга / В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 40-45.
3. Ачкасов Е.Е. Эволюция подходов к лечению рака толстой кишки, осложненного толстокишечной непроходимостью / Е.Е. Ачкасов, П.В. Мельников, С.Ф. Алекперов [и др.] // Хирург. – 2012. - № 3. – С. 54–62.
4. Ачкасов Е.Е. Рецидивы опухоли после хирургического лечения рака ободочной кишки / Е.Е. Ачкасов, П.В. Мельников, К.А. Покровский // Хирургия: журн. им. Н. И. Пирогова. - 2014. - № 12. - С. 88-93.
5. Бадалянц Д.А. Метастазы и рецидивы колоректального рака: статистика, диагностика, лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Бадалянц. - Ростов-на-Дону, 2011. - 159 с.
6. Базанов К.В. Сопоставление кинетики роста рецидивов и метастазов злокачественных опухолей / К.В. Базанов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1. – С. 785.
7. Балясникова С.С. Современная тактика лучевой диагностики в оценке местной распространенности рака прямой кишки и его рецидивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.С. Балясникова. – Москва, 2014. – 25 с.
8. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки / Ю.А. Барсуков. – Москва : Огни Москвы, 2011. – 96 с.
9. Беляев А.М. Карциноматоз брюшины при колоректальном раке [Электронный ресурс] / А.М. Беляев, А.А. Захаренко, Д.А. Суров [и др.] //

Физиология. – 2011. – Т. 12. – С. 203–217. – Режим доступа: <http://medline.ru/public/art/tom12/art17.html> (дата доступа 10.06.2015).

10. Беляева А.В. Современные представления о прогностических факторах колоректального рака / А.В. Беляева, А.Б. Моисеенко, А.В. Гуляев // *Вопр. онкологии.* – 2011. – Т. 57, № 3. – С. 279–285.

11. Березовская Т.П. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии при раке прямой кишки / Т.П. Березовская, А.А. Невольских, Б.А. Бердов [и др.] // *Колопроктология.* – 2014. - № 1 (47). - С. 14-21. – Прил.

12. Бойков И.В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в мониторинге комбинированного лечения и выявлении рецидивов злокачественных опухолей груди и живота: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / И.В. Бойков. – Санкт-Петербург, 2012. – 46 с.

13. Борисова О.В. Современные возможности цитологического метода в исследовании плевральных и перитонеальных экссудатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Борисова. – Москва, 2010. – 19 с.

14. Бутенко А.В. Локорегионарные рецидивы рака ободочной кишки: проблема, механизмы и лечение / А.В. Бутенко, В.М. Ахметшина // *Практическая медицина.* – 2013. - № 2 (67). – С. 101-105.

15. Важенин А.В. Качественный прорыв в лучевой диагностике на Южном Урале – Центр позитронно-эмиссионной томографии / А.В. Важенин, Н.В. Ваганов, Д.Б. Калантаев // *Актуальные проблемы охраны здоровья населения Челябинской области : материалы VI съезда врачей Челябинской области, посвящ. 75-летию Челяб. области (27–28 нояб., 2008г.).* – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2008. – С. 15–16.

16. Важенина Д.А. ПЭТ–КТ при диагностике злокачественных пигментных новообразований различной локализации / Д.А. Важенина, Н.Г. Афанасьева, А.С. Зотова [и др.] // *Материалы Всероссийской научно–практической конференции «Инновационные технологии в ядерной медицине».* – Челябинск, 2014. – С. 10–11.

17. Ганцев Ш.Х. Логистика лимфогенного метастазирования при раке молочной железы / Ш.Х. Ганцев, К. Умезава, А.В. Султанбаев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2012. – № 2. – С. 10-16.
18. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2013г. [Электронный ресурс]. – Москва, 2015. – Режим доступа: [http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad\\_2013](http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013) (дата обращения 10.06.2015).
19. Гришков С.М. МРТ в диагностике распространенности рака верхнеампулярного отдела прямой и сигмовидной кишки (местная и отдаленная распространенность) / С.М. Гришков, П.М. Котляров, Н.И. Сергеев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2013. - № 1. – С. 89.
20. Гришков С.М. Магнитно-резонансная томография в уточненной диагностике опухолевого поражения прямой и сигмовидной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.М. Гришков. - Москва, 2014. – 23 с.
21. Давыдов М.И. Аортоподвздошно–тазовая лимфодиссекция в хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки: воображение востока и разум запада (обзор) / М.И. Давыдов, А.О. Расулов, С.С. Гордеев // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2013. – Т. 24, № 3–4. – С. 3–11.
22. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – Москва: Изд. группа РОНЦ, 2014. - 226 с.
23. Ефремова И.Ю. Эффективность предоперационного ультразвукового исследования магнитно-резонансной томографии в диагностике рака прямой кишки / И.Ю. Ефремова, Л.А. Митина, П.Д. Беспалов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 11-22.
24. Зароднюк И.В. Возможности МСКТ в оценке местного распространения рака ободочной кишки (предварительное сообщение)/И.В. Зароднюк, А.А. Тихонов, Л.П. Орлова [и др.] // Медицинская визуализация. - 2010. - № 6. - С. 32-40.

25. Зотова А.С. Анализ результатов совмещённых ПЭТ–КТ исследований, проведённых в центре позитронно–эмиссионной томографии Челябинского областного клинического онкологического диспансера в зависимости от цели направления на исследование / А.С. Зотова, А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева [и др.] // Вестн. ЮУрГУ. – 2014. – Т. 14, № 3. – С. 47–58. – (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»).
26. Зыков Е.М. Рациональное использование ПЭТ и ПЭТ–КТ в онкологии (обзор) / Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 31–36.
27. Котляров П.М. МСКТ-колонография, виртуальная колоноскопия и ирригоскопия при стенозирующих опухолевых поражениях ободочной кишки / П.М. Котляров, Н.В. Примак, С.М. Гришков [и др.] // Медицинская визуализация. - 2012. - № 5. - С. 73-81.
28. Котляров П.М. МСКТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов при раке толстой кишки / П.М. Котляров, Н.В. Примак, К.Е. Флеров [и др.] // Медицинская визуализация. - 2013. - № 5. - С. 93-101.
29. Мельников П.В. Выбор хирургической тактики и роль лимфодиссекции при колоректальном раке / П.В. Мельников, С.В. Савенков // Онкологическая колопроктология. - 2015. - Т. 5, № 2. - С. 7-13.
30. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных / В.М. Мерабишвили. – Санкт–Петербург: Коста, 2011. – Вып. II, Ч. I. – 332 с.
31. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Клинической Онкологии (ESMO) / ред. рус. пер. С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – Москва: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014. – 436 с.
32. Наркевич Б.Я. Обеспечение радиационной безопасности в рентгеновской компьютерной томографии и интервенционной радиологии / Б.Я. Наркевич, Б.И. Долгушин // REJR. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 7-19.
33. Национальное руководство по радионуклидной диагностике : в

2-х т. / под ред. Ю.Б. Лимшманова, В.И. Чернова. – Томск: СТТ, 2010. – Т. 1. – 290 с.

34. Онкология: нац. руководство / гл. ред. В.И. Чиссов, М.И. Давыдов ; науч. ред. Г.А. Франк, С.Л. Дарьялова. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2013. – 1072 с. – (Серия «Ассоциация мед. обществ по качеству»).

35. Оношко М.В. Основные направления развития хирургии колоректального рака / М.В. Оношко // Практическая онкология. – 2013. - Т. 14, № 1. – С. 13-22.

36. Орлова Л.П. Современные возможности ультразвуковой диагностики РПК / Л.П. Орлова, И.В. Калинина, О.А. Майновская // Колопроктология. – 2014. – № 1 (47). – С. 48–52.

37. Орлова Л.П. Роль ультразвукового метода исследования в дифференциальной диагностике новообразований прямой кишки / Л.П. Орлова, Т.В. Самсонова, Е.М. Абашина // Колопроктология. - 2015. - № S1. - С. 81а-81б.

38. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко ; Общерос. общ. организация «Российское общество клинической онкологии». – Москва, 2015. – 456 с.

39. Привалов А.В. Осложнения комбинированного лечения с предоперационным облучением. 99 вопросов и ответов / А.В. Привалов, А.В. Важенин. – Челябинск: Иероглиф, 2002. – 95 с.

40. Примак Н.В. МСКТ колонография в диагностике рака и полипов толстой кишки / Н.В. Примак, С.М. Гришков, З.С. Цаллагова [и др.] // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии. – 2011. - № 12. – С. 5.

41. Примак Н.В. МСКТ колонография в диагностике рака и полипов толстой кишки / Н.В. Примак, С.М. Гришков, З.С. Цаллагова [и др.] // Вестн. Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. - 2012. - Т. 4, № 12. - С. 5.

42. Пророков В.В. Современное состояние проблемы лечения и прогноза колоректального рака (обзор) / В.В. Пророков, О.А. Власов, Н.Н. Тупицын // Вопр. онкологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 28–33.

43. Пу Т. Рецидивы рака прямой кишки после хирургического и комбинированного лечения: факторы риска, диагностика и лечение / Т. Пу, А.О. Расулов, Р.И. Тамразов [и др.] // Онкологическая колопроктология. – 2013. - № 3. – С. 32-39.

44. Рязанов В.В. Клиническое применение совмещенного позитронно-эмиссионного и компьютерного сканирования в оценке результатов комбинированного лечения новообразований пищеварительного тракта / В.В. Рязанов // Вестн. Санкт-Петербургского университета. – 2008. - Вып. 3. - С. 132-136. – Сер. 11.

45. Сидоров Д.В. Современный подход к оценке радикальности хирургического лечения рака прямой кишки / Д.В. Сидоров, О.А. Майновская, М.В. Ложкин [и др.] // Колопроктология. – 2011. – № 1. – С. 13–18.

46. Силантьева Н.К. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в оценке внекишечного распространения рака прямой кишки / Н.К. Силантьева, А.А. Невольских, Б.А. Бердов [и др.] // Колопроктология. - 2011. - № 3. - С. 27–34.

47. Симонов Н.Н. Современные принципы хирургического лечения рака ободочной кишки / Н.Н. Симонов, И.В. Правосудов, А.В. Гуляев [и др.] // Практическая онкология. – 2000. - № 1. – С. 14-18.

48. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014. – 235 с.

49. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена □ филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. □ илл. - 236 с.

50. Статистика злокачественных новообразований в России и странах

СНГ в 2012 г. [Электронный ресурс] / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – Режим доступа: [http://www.ronc.ru/attachments/article/2034/stat\\_2012.pdf](http://www.ronc.ru/attachments/article/2034/stat_2012.pdf) (дата обращения 21.04.2015).

51. Трубачева Ю.Л. Ультразвуковые дифференциальнодиагностические критерии хронических воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки и рака сигмовидной кишки / Ю.Л. Трубачева, Л.П. Орлова // Колопроктология. - 2015. - № S1. - С. 108а-109.

52. Труфанов Г.Е. Лучевая терапия: учеб. : в 2-х т. / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – Т. 2. - 192 с.

53. Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки / А.А. Трякин, Е.В. Артамонова, Н.С. Бесова [и др.]// Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4. – С. 214–229. – Спец.вып.

54. Хансен Э.К. Лучевая терапия в онкологии: руководство / Э.К. Хансен, Мэк Роач III. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 992 с.

55. Хоружик С.А. Дозовые нагрузки при компьютерно-томографических исследованиях / С.А. Хоружик, Г.В. Чиж, Е.В. Богушевич [и др.] // Известия национальной академии наук Беларуси. – 2009. – № 1. – С. 14-22. – (Серия медицинских наук).

56. Цыб А.Ф. Ядерная медицина в России: успехи, проблемы и перспективы / А.Ф. Цыб, В. Крылов, Г. Давыдов [и др.] // Медицина целевые проекты. – 2012. - № 11. – Режим доступа: <http://www.sovstrat.ru/> (дата обращения 20.04.2016).

57. Чашухин Д.Н. Роль совмещённой позитронно–эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике рака гортани / Д.Н. Чашухин, Н.Г. Афанасьева, Д.А. Важенина [и др.] // Материалы Всероссийской научно–практической конференции «Инновационные технологии в ядерной медицине». – Челябинск, 2014. – С. 78.

58. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011

году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. – 256 с.

59. Чиссов В.И. Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки / В.И. Чиссов, Г.А. Франк, Д.В. Сидоров [и др.] // Рос. онкологический журн. – 2012. – № 3. – С. 4–7.

60. Шельгин Ю.А. Результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, А.Ф. Филон [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2013. - № 2. – С. 107-113.

61. Akiyoshi T. Indications for Lateral Pelvic Lymph Node Dissection Based on Magnetic Resonance Imaging Before and After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Low-Rectal Cancer / T. Akiyoshi, K. Matsueda, M. Hiratsuka [et al.] // Ann Surg Oncol. - 2015. - Vol. 22. - P. 612-620. – Suppl.

62. Almond L.M. CT colonography after colorectal cancer resection: a one-stop assessment of metachronous mucosal lesions, local recurrence, and distant metastases / L.M. Almond, S. Snelling, S. Badiani [et al.] // Radiology. – 2011. – Vol. 260. – P. 302–303.

63. Al-Sukhni E. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / E. Al-Sukhni, L. Milot, M. Fruitman [et al.] // Annals of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 19, Is. 7. – P. 2212–2223.

64. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015. [Electronic resource]. – Mode of access : [www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf) (date of access: 01.09.2016).

65. Anderin C. Local recurrence after prone versus supine abdominoperineal excision for low rectal cancer / C. Anderin, F. Granath, A. Martling [et al.] // Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 812–815.

66. ASCO Guidelines. From [Electronic resource]. - Mode of access :



<https://pilotguidelines.atlassian.net/wiki/> .

67. Ashraf S. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer / S. Ashraf, R. Hompes, A. Slater [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14. – P. 821–826.

68. Atkin W. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial / W. Atkin, E. Dadswell, K. Wooldrage [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381 (9873). – P. 1194–1202.

69. Balyasnikova S. Imaging Advances in Colorectal Cancer / S. Balyasnikova, G. Brown // *Curr Colorectal Cancer Rep.* – 2016. – Vol. 12. – P. 162–169.

70. Baratti D. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review / D. Baratti, S. Kusamura, F. Pietrantonio [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2016. – Vol. 100. – P. 209-222.

71. Battersby N.J. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model. The MERCURY II Study / N.J. Battersby, P. How, B. Moran [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2016. – Vol. 263, № 4. – P. 751–760.

72. Benson M. Reichelderfer M, Pfau PR. A comparison of optical colonoscopy and CT colonography screening strategies in the detection and recovery of subcentimeter adenomas / M. Benson, P. Dureja, D. Gopal [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105 (12). – P. 2578–2585.

73. Bhangu A. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma / A. Bhangu, G. Brown, R.J. Nicholls [et al.] // *Ann Surg.* – 2013. – Vol. 258. – P. 563–571.

74. Bozkurt M. Locally metastatic mucinous rectal adenocarcinoma: Imaging diagnosis with DW-MRI in comparison with PET-CT / M. Bozkurt, K. Okutur K. Aydın [et al.] // *Oncology letters.* – 2012/ - Vol. 3. – P. 1311-1313.

75. Brenner H. Colorectal cancer / H. Brenner, M. Kloor, C.P. Pox // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 1490-1502.

76. Brown G. Rectal Cancer, Clinical Staging: CT and MRI / G. Brown, S. Dighe, F. Taylor // *Current. Clinical. Oncology*. – 2010. – № 2. – P. 21-35.
77. Burdan F. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions / F. Burdan, I. Sudol-Szopinska, E. Staroslawska [et al.] // *Eur. J. of Medical Research*. – 2015. – Vol. 20. –P. 4.
78. Cartana E.T. Endoscopic ultrasound: current role and future perspectives in managing rectal cancer patients / E.T. Cartana, D. Parvu, A. Saftoiu // *J. Gastrointestin Liver Dis*. – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 407-413.
79. Castells A. Postoperative surveillance in nonmetastatic colorectal cancer patients: yes, but / A. Castells // *Ann Oncol*. – 2015. – Vol. 26. – P. 615–617.
80. Chand M. The Prognostic Significance of Postchemoradiotherapy High-resolution MRI and Histopathology Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer / M. Chand, J. Evans, R.I. [et al.] // *Ann Surg*. – 2015. – Vol. 261. – P. 473–479.
81. Charles J.K. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer / J.K. Charles, R.C. Boland, J.A. Dominitz [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2016. – Vol. 83, № 3. – P. 489-508.
82. Chew M.H. Clinical, MRI, and PET-CT criteria used by surgeons to determine suitability for pelvic exenteration surgery for recurrent rectal cancers: a Delphi study / M.H. Chew, W.E. Brown, L. Masya [et al.] // *Dis Colon Rectum*. – 2013. – Vol. 56, № 6. – P. 717-725.
83. Cho Y.B. Clinical and pathologic evaluation of patients with recurrence of colorectal cancer five or more years after curative resection / Y.B. Cho, H.K. Chun, H.R. Yun // *Dis Colon Rectum*. – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 1204-1210.
84. Colosio A. Local colorectal cancer recurrence: pelvic MRI evaluation / A. Colosio, P. Fornès, P. Soyer [et al.] // *Abdom. Imag*. – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 72–81.
85. Dighe S. Accuracy of radiological staging in identifying high-risk co-

lon cancer patients suitable for neoadjuvant chemotherapy: a multicentre experience / S. Dighe, I. Swift, L. Magill [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2012. – Vol. 14, № 4. – P. 438–444.

86. Doenja M.L. Diffusion-weighted MR Imaging for the Follow-up of Patients after Primary Surgical and Non-surgical Treatment for Rectal Cancer / M.L. Doenja, C.C. Vincent M. Monique [et al.] // *Eur Radiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1250–1258.

87. Dresen R.C. Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: prediction with preoperative MR imaging / R.C. Dresen, M. Kusters, A.W. Daniels–Gooszen [et al.] // *Radiology.* – 2010. – Vol. 256, № 1. – P. 143–150.

88. Dumont F. Central retroperitoneal recurrences from colorectal cancer: are lymph node and locoregional recurrences the same disease? / F. Dumont, K. Kothodinis, D. Goéré [et al.] // *J. of cancer surgery.* – 2012. – Vol. 38. – P. 611–616.

89. Elferink M.A. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer / M.A. Elferink, O. Visser, T. Wiggers [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 7. – P. 2203–2211.

90. Engelen S.M.E. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge / S.M.E. Engelen, M. Maas, M.J. Lahaye [et al.] // *Eur. J. of Cancer.* – 2013. – Vol. 49. – P. 2311–2320.

91. Esquivel J. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study / J. Esquivel, T.C. Chua, A. Stojadinovic [et al.] // *J. Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 102. – P. 565–570.

92. Esquivel J. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis / J. Esquivel, A.M. Lowy, M. Markman [et al.] // *Ann Surg Oncol.* –

2014. – Vol. 21. – P. 4195-4201.

93. Fernandez-Esparrach G. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study / G. Fernandez-Esparrach, J.R. Ayuso-Colella, O. Sendino [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2011. – Vol. 74. – P. 347-354.

94. Gagnière J. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: Curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients Original Research Article / J. Gagnière, A. Dupré, S. Chabaud [et al.] // *Eur. J. of Surgical Oncology (EJSO).* – 2015. – Vol. 41, Is. 6. – P. 731-737.

95. Garcia-Aguilar J. Optimal management of small rectal cancers: TAE, TEM, or TME? / J. Garcia-Aguilar, A. Holt // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 743–760.

96. Gashin P.H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment of colorectal peritoneal metastases: cohort analysis of high volume disease and cure rate / P.H. Gashin, F. Dranichnikov, H. Mahteme // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 110. – P. 203-206.

97. Giusti S. Preoperative rectal cancer staging with phased-array / S. Giusti, P. Bucciante, M. Castagna [et al.] // *Radiation Oncology.* – 2012. – Vol. 7. – P. 29.

98. Gleeson F.C. Local recurrence detection following transanal excision facilitated by EUS-FNA / F.C. Gleeson, D.W. Larson, E.J. Dozois [et al.] // *Hepato-gastroenterology.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1102–1107.

99. GLOBOCAN [Electronic resource]. - Mode of access: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx); 2012.

100. Gu J.Z. Clinical path of diagnosis and treatment for locally recurrent rectal cancer / J.Z. Gu // *Chin. J. Pract. Surg.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 277–280.

101. Halligan S. SIGGAR investigators. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial / S. Halligan, K.

Wooldrage, E. Dadswell [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 1185–1193.

102. Hasegawa S. Revisiting the treatment strategy for rectal cancer through the pattern of local recurrence / S. Hasegawa, R. Takahashi, K. Hida [et al.] // *Eur. J. of Surgical Oncology*. - 2016. – Vol. 27. – P. 0748-7983.

103. Hong N. CT colonography in the diagnosis and management of colorectal cancer: emphasis on pre- and post-surgical evaluation / N. Hong, S.H. Park // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – P. 2014–2022.

104. Hukkeri V.S. Minimizing locoregional recurrences in colorectal cancer surgery [Electronic resource] / V.S. Hukkeri, S. Mishra, Md. Qaleem [et al.] // *Apollo Med*. – 2015. - Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apme.2015.07.018> (date of access 07.08.16).

105. IAEA Publication 1532. Justification of Medical Exposure in Diagnostic Imaging. – Vienna : International Atomic Energy Agency, 2011. – 190 p.

106. Janssen M.H. PET-based treatment response evaluation in rectal cancer: prediction and validation / M.H. Janssen, M.C. Ollers, R.G. van Stiphout [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2011. – Vol. 82, № 2. – P. 871–876.

107. Jorgen F. Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry / F. Jorgen, R. Johansson, L. Damber [et al.] // *Colorectal. Dis*. – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 997–986.

108. Jung E.J. Is rectal MRI beneficial for determining the location of rectal cancer with respect to the peritoneal reflection? / E.J. Jung, C.G. Rye, G. Kim [et al.] // *Radiol. Oncol*. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 296-301.

109. Kaur H. Imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer : practical considerations / H. Kaur, H. Choi, Y.N. You [et al.] // *RG*. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 389-409.

110. Kawaguti F.S. Endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for the treatment of early rectal cancer / F.S. Kawaguti, C.S. Nahas, C.F. Marques [et al.] // *Surg Endosc*. – 2014. – Vol. 28. – P. 1173–1179.

111. Kijima S. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT / S. Kijima, T. Sasaki, K. Nagata [et al.] // World J. of gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – P. 16964-16975.

112. Killeen S. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review / S. Killeen, M. Mannion, A. Devaney [et al.] // Colorectal Dis. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 577–594.

113. Kim M.J. Can chemoradiation allow for omission of lateral pelvic node dissection for locally advanced rectal cancer? / M.J. Kim, T.H. Kim, D.Y. Kim [et al.] // J. Surg Oncol. – 2015. – Vol. 111. – P. 459-464.

114. Koca D. Prognostic factor affecting recurrence and survival in patients with locally advanced rectal cancer / D. Koca, C. Binicier, I. Oztop [et al.] // J. BUON. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 291–298.

115. Koh D.M. Whole-body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls / D.M. Koh, M. Blackledge, A.R. Padhani [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 199, № 2. – P. 252-262.

116. Kolev N.Y. The role of 3-D endorectal ultrasound in rectal cancer: our experience / N.Y. Kolev, A.Y. Tonev, V.L. Ignatov [et al.] // Int Surg. – 2014. – Vol. 99. – P. 106–111.

117. [Kusters](#) M. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial / M. [Kusters](#), C.A. [Marijnen](#), C.J. [van de Velde](#) // Eur J Surg Oncol. – 2010. – Vol. 36, № 5. – P. 470–476.

118. Labianca R. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial / R. Labianca, A. Sobrero, L. Isa [et al.]; Italian Group for the Study of Gastrointestinal Cancer–GISCAD // Ann Oncol. – 2011. – Vol. 22. – P. 1236–1242.

119. Labianca R. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Labianca, B. Nordlinger, G.D. Beretta [et al.] // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. vi64–vi72. – Suppl. 6.

120. Lambregts D.M. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter

study / D.M. Lambregts, V. Vandecaveye, B. Barbaro [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 8. – P. 2224–2231.

121. Lan Y.-T. Comparison of clinicopathological characteristics and prognosis between early and late recurrence after curative surgery for colorectal cancer / Y.-T. Lan, M.D. Shih-Ching Chang, M.D. Shung-Haur [et al.] // *Am. J. of Surgery.* - 2013. – Vol. 207, Is. 6. – P. 922-930.

122. Lemmens V. Trends in colorectal cancer in the south of the Netherlands 1975–2007: rectal cancer survival levels with colon cancer survival / V. Lemmens, L. van Steenberghe, M. Janssen–Heijnen [et al.] // *Acta Oncol.* – 2010. – Vol. 49, № 6. – P. 784–796.

123. Lotte J. Diffusion-weighted MRI for Early Prediction of Treatment Response on Preoperative Chemoradiotherapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. A Feasibility Study / J. Lotte, M. Intven, N. van Lelyveld [et al.] // *Ann Surg.* – 2016. – Vol. 263. – P. 522–528.

124. Martinez-Corral I. Regulation of lymphatic vascular morphogenesis: Implications for pathological (tumor) lymphangiogenesis [Electronic resource] / I. Martinez-Corral, T. Makinen // *Exp. Cell Res.* - 2013. – Mode of access : URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.01.016>.

125. Ming L. Correlation of MRI detected extramural vascular invasion with regional lymph node metastasis in rectal cancer [Electronic resource] / L. Ming, Y. Zhenghan, H. Wen [et al.] // *J. of Clinical Imaging.* – 2016. - Mode of access : [10.1016/j.clinimag.2016.01.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.01.007).

126. Monguzzi L. Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in predict of tumor response to radiochemotherapy / L. Monguzzi, D. Ippolito, D.P. Bernasconi [et al.] // *Eur. J. of Radiol.* – 2013. – Vol. 82. – P. 234-240.

127. Mulla M.G. MRI in T staging of rectal cancer: How effective is it? / M.G. Mulla, R. Deb, R. Singh // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 118–121.

128. National Comprehensive Cancer Network, “NCCN clinical practice guideline in oncology [Electronic resource]. - Mode of access:

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site) (date of access: 01.09.2016).

129. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer [Electronic resource]. – Mode of access: <http://guidance.nice.org.uk> (date of access: 01.09.2016).

130. NICE 2014 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.nice.org.uk/>.

131. Nougaret S. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? / S. Nougaret, C. Reinhold, H.W. Mikhael [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 268, № 2. – P. 330-344.

132. Ogawa M. The Usefulness of Diffusion MRI in Detection of Lymph Node Metastases of Colorectal Cancer / M. Ogawa, N. Ichiba, M. Watanabe [et al.] // Anticancer Res. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 815-819.

133. Oh H.K. Neoadjuvant chemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study / H.K. Oh, S.B. Kang, S.M. Lee [et al.] // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21. – P. 2280-2287.

134. Onji K. Microvascular structure and perfusion imaging of colon cancer by means of contrast-enhanced ultrasonography / K. Onji, S. Yoshida, S. Tanaka [et al.] // Abdom Imaging. – 2012. – Vol. 37, № 2. – P. 297-303.

135. Ortiz H. Multicenter study of outcome in relation to the type of resection in rectal cancer / H. Ortiz, A. Wibe, M.A. Ciga [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2014. – Vol. 57. – P. 811–822.

136. Patel U.B. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response—the MERCURY experience / U.B. Patel, L.K. Blomqvist, F. Taylor [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2012. – Vol. 199, № 4. – P. W486–495.



137. Petersen H. PET/CT may change diagnosis and treatment in cancer patients / H. Petersen, M.J. Nielsen, M. Hoilund-Carlsen [et al.] // *Dan. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 57, № 9. – P. 4178.

138. Pickhardt P.J. Colorectal Cancer: CT Colonography and Colonoscopy for Detection Systematic Review and Meta-Analysis / P.J. Pickhardt // *Radiology.* – 2011. – Vol. 259, № 2. – P. 393–405.

139. Pickhardt P.J. Missed lesions at CT colonography: lessons learned / P.J. Pickhardt // *Abdom Imaging.* - 2013. – Vol. 38. – P. 82–97.

140. Pita-Fernandez S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Pita-Fernandez, M. Alhayek-Ai, C. Gonzalez-Martin [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – p. 644–656.

141. Potter K.C. Diagnostic Accuracy of Serial CT/Magnetic Resonance Imaging Review vs. Positron Emission Tomography/CT in Colorectal Cancer Patients with Suspected and Known Recurrence / K.C. Potter, J.E. Husband, S.L. Houghton [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum: February.* – 2009. – Vol. 52, Is. 2. – P. 253-259.

142. Primrose J.N. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial / J.N. Primrose, R. Perera, A. Gray [et al.] // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311. – P. 263–270.

143. Prochotsky A. Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma / A. Prochotsky, R. Okolicany, J. Sekac [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2009. – Vol. 110, № 9. – P. 569-573.

144. Puli S.R. Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review / S.R. Puli, J.B. Reddy, M.L. Bechtold [et al.] // *Ann. Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 1255–1265.

145. Puli S.R. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review / S.R. Puli,

M.L. Bechtold, J.B. Reddy [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1221-1229.

146. Ricotta R. Magnetic resonance imaging as an early indicator of clinical outcome in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with cetuximab or panitumumab / R. Ricotta, A. Vanzulli, M. Moroni [et al.] // *Clin Colorectal Cancer.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 45-53.

147. Rodríguez-Moranta F. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial / F. Rodríguez-Moranta, J. Saló, A. Arcusa [et al.] // *J. Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 386–393.

148. Rose J. Colorectal cancer surveillance: what's new and what's next / J. Rose, K.M. Augestad, G.S. Cooper // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 1887–1897.

149. Schaefer O. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT / O. Schaefer, M. Langer // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17, № 8. – P. 2044-2054.

150. Shamim S.A. FDG PET/CT evaluation of treatment response in patients with recurrent rectal cancer / S.A. Shamim, R. Kuram, V. Shandal [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 11–16.

151. Shariff M.K. Colorectal cancer detection: time to abandon barium enema? / M.K. Shariff, K. Sheikh, N.R. Carroll [et al.] // *Frontline Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 2. – P. 105–109.

152. Siddiqui M.R.S. Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG) / M.R.S. Siddiqui, K.L. Gormly, J. Bhoday [et al.] // *Clinical Radiology.* – 2016. – Vol. 71. – P. 854-862.

153. Siegel R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 5–29.

154. Simkens G.A. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carci-

nomatosis / G.A. Simkens, T.R. van Oudheusden, M.D. Luyer [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 22, № 8. – P. 2656-2662.

155. Simkens G.A. Treatment-Related Mortality After Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis is Underestimated by Conventional Parameters / G.A. Simkens, T.R. van Oudheusden, H.J. Braam [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 1. – P. 99-105.

156. Stoop E.M. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial / E.M. Stoop, M.C. de Haan, T.R. de Wijkerslooth [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 55–64.

157. Storli K.E. Short term results of complete (D3) vs. standard (D2) mesenteric excision in colon cancer shows improved outcome of complete mesenteric excision in patients with TNM stages I–II / K.E. Storli, K. Søndena, B. Furnes [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 557–564.

158. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? / P.H. Sugarbaker, D.P. Ryan // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. e362-369.

159. Taylor F.G.M. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease - Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow- Up Results of the MERCURY Study / F.G.M. Taylor, P. Quirke, R.J. Heald [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 34-43.

160. Thomassen I. Peritoneal carcinomatosis is less frequently diagnosed during laparoscopic surgery compared to open surgery in patients with colorectal cancer / I. Thomassen, Y.R. van Gestel, A.G. Aalbers [et al.] // *Eur. J. Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 511-514.

161. Torkzad M.R. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist / M.R. Torkzad, N. Casta, A. Bergman [et al.] // *J. Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 111. – P. 746-751.

162. Tudyka V. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review / V. Tudyka, L. Blomqvist, R.G. Beets-Tan [et al.] // *Eur. J. Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 40. – P. 469–475.

163. Turgut S. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging: differentiation of benign and malignant lymph nodes in different regions of the body / S. Turgut, C. Ağlar Emrah, U. Tuğba [et al.] // *J. of Clinical Imaging.* – 2015. - Vol. 39, Is. 5. – P. 856-862.

164. Vag T. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and <sup>11</sup>C-choline PET/CT / T. Vag, M.M. Heck, J. Ambros [et al.] // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 1827.

165. Valentini V. Management of local rectal cancer: evidence, controversies and future perspectives in radiotherapy / V. Valentini, F. Cellini // *Colorect. Cancer.* – 2012. – Vol. 1 (2). – P. 163–177.

166. Varker K.A. Salvage of pelvic recurrence of colorectal cancer / K.A. Varker, H.J. Wanebo // *J. Surg Oncol.* – 2010. – Vol. 101, № 8. – P. 649–660.

167. Vliegen R.F. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction / R.F. Vliegen, G.L. Beets, G. Lammering [et al.] // *Radiology.* – 2008. – Vol. 246, № 2. – P. 454–462.

168. Walker A.S. Future Directions for Monitoring Treatment Response in Colorectal Cancer / A.S. Walker, N.P. Zwintscher, E.K. Johnson [et al.] // *J. Cancer.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 44-57.

169. Wang T. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study / T. Wang, Y. Cui, W.S. Huang [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 69, № 3, Pt. 2. – P. 609–615.

170. Watanabe T. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer / T. Watanabe, M.

Itabashi, Y. Shimada [et al.] // *Int. J. Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 20. – P. 207-239.

171. Westberg K. Time to local recurrence as a prognostic factor in patients with rectal cancer Original Research Article / K. Westberg, G. Palmer, H. Johansson [et al.] // *Eur. J. of Surgical Oncology (EJSO)*. – 2015. – Vol. 41, Is. 5. – P. 659-666.

172. You Y.T. Evaluation of contrast-enhanced computed tomographic colonography in detection of local recurrent colorectal cancer / Y.T. You, C.R. Chang Chien, J.Y. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 123–126.

173. Young P.E. Early Detection of Colorectal Cancer Recurrence in Patients Undergoing Surgery with Curative Intent: Current Status and Challenges / P.E. Young, C.M. Womeldorph, E.K. Johnson [et al.] // *J. of Cancer.* – 2014. - Vol. 5, № 4. – P. 262-271.

174. Zbar A.P. *Coloproctology (Springer Specialist Surgery Series)* / A.P. Zbar, S. Wexner. – 1st ed. – London : Springer, 2010. – 224 p.