

На правах рукописи

ДАНЬКО Наталья Александровна

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

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России (ректор – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор Волчегорский И.А.)

Научный руководитель: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Важенин Андрей Владимирович.**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Березовская Татьяна Павловна**, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение магнитно-резонансной томографии, главный научный сотрудник;

- доктор медицинских наук **Зароднюк Ирина Владимировна**, ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, отдел рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, руководитель отдела.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «27» февраля 2017 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86 и на сайте: www.rncrr.ru

Автореферат разослан «___» января 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В настоящее время в развитых странах мира КРР занимает третье место в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний [Чиссов В.И. и соавт., 2012; М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2014; GLOBOCAN, 2012]. В Российской Федерации КРР находится на 4–5 месте в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2014; А.Д. Каприн и соавт., 2014].

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 КРР: больные поступают на лечение в стационары в основном с III–IV стадией заболевания [А.В. Беляева и соавт., 2011; В.И. Чиссов и соавт., 2011]. 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 и соавт., 2011; М.В. Мерабишвили, 2011].

Смерть при прогрессировании злокачественных новообразований обусловлена, прежде всего, ростом рецидивных и метастатических опухолей [А.Г. Абдулаев и соавт, 2010; А.М. Беляев и соавт., 2011; В.А. Алиев и соавт., 2012].

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 [J.Z. Gu et al., 2013].

При отсутствии активного лечения медиана продолжительности жизни у больных с рецидивами КРР не превышает 8 мес. [К.А. Varker, 2010]. Эти данные свидетельствуют о том, что рецидивные опухоли выявляются поздно.

Один из способов повышения резектабельности рецидива – выявление его на максимально ранней стадии [D. Baratti et al., 2016].

Обнаружение рецидивов опухоли до появления клинических проявлений и оценка резектабельности опухолевого процесса являются основной задачей методов лучевой диагностики.

Данная работа посвящена анализу эффективности мпМРТ, 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 MR-контрастными веществами.

2. Сравнить фармакокинетические показатели полу- и одномолярных MR-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 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В основу исследования было положено проспективное наблюдение за 210 пациентами с КРР после хирургического и комбинированного лечения (104 мужчины и 106 женщин в возрасте от 27 до 83 лет) в период с 2008 по 2014 гг.

Исследования брюшной полости и малого таза проводили на магнитно-резонансных томографах General Electric Signa HDx 1.5T (США); SIEMENS AVANTO 1.5 T (Германия).

Мультипараметрическая МРТ является совокупностью нескольких методик МРТ. В нашем исследовании использовались следующие методики: «нативная» МРТ с использованием T1 и T2 последовательностей, ДВ МРТ и динамическая контрастная МРТ.

Через 3 месяца после лечения первичной опухоли проводилось базовое МРТ-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 проводилась по измененной схеме: до 2 лет после лечения рецидива – каждые 3 месяца, далее до 5 лет – каждые 6 месяцев.

Анализировались качественные показатели области МКА, стомы и культы заглушенной кишки, окружающих тканей: вид МКА, его локализация, проходимость, равномерность 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 соустья и окружающих тканях. Определяли наличие дополнительных образований в малом тазу вне области МКА. Оценивали форму и структуру лимфатических узлов в зоне выполненного оперативного вмешательства.

Для выявления патологических изменений и для осуществления дифференциального диагноза использовалась методика ДВ МРТ (n=183, 87%) с использованием b-факторов 50, 400, 800 s/mm², с построением ADC-карт.

Заключительным этапом сканирования пациента было исследование с динамическим контрастным усилением, DCE, (n=56, 26.7%). Пациенту внутривенно в периферическую вену болюсно вводился гадолинийсодержащий контрастный препарат из расчета 0.1 ммоль/кг со скоростью 3 мл/с с последующим введением 20–50 мл физиологического раствора со скоростью 3 мл/с. Использовались контрастные вещества с различной концентрацией гадолиния (0,5 и 1,0 ммоль/мл). Исследование проводилось по программе динамического сканирования с получением изображений в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы, затем проводилось отсроченное сканирование через 5 мин после введения контрастного вещества. Для количественного анализа фармакодинамики в выбранной области использовали ряд признаков: C-Type, TTP, WiR, PE, WiAUC (рисунок 1).

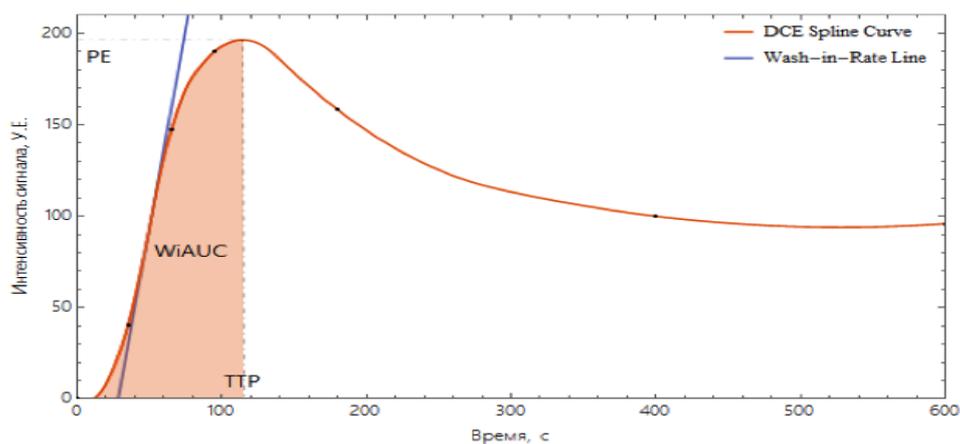


Рисунок 1. Общий вид сплайн-функции, отображающей изменение интенсивности сигнала со временем, и основные определяемые количественные признаки накопления контрастного вещества

- C-Type (Curve-Type) – «тип кривой» DCE;
- TTP (Time-To-Peak), s (сек) – «время до пика». Время, соответствующее максимальному значению интенсивности сигнала в сплайне.
- WiR (Wash-in-Rate), с.и./s (conditional unit/s) – «скорость накопления». Скорость увеличения интенсивности сигнала до пика.
- PE (Peak Enhance), с.и. (conditional unit) – «пик усиления». Максимальное значение интенсивности сигнала в сплайне.
- WiAUC (Wash-in-Area-Under-Curve), $s \times (\text{с.и.}) \times 10^3$ – «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

Заболевание одинаково часто встречалось у мужчин и женщин. 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%). МКА после оперативного лечения был сформирован в 152 случаях (68%), в остальных случаях (58 пациентов, 32%) были наложены кишечные стомы.

По результатам проведенной работы все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с выявленным локорегионарным рецидивом КРР – 98 человек (46,7%) – основная группа. У всех пациентов первой группы в качестве «золотого стандарта» для расчета показателей

диагностической эффективности мпМРТ были использованы результаты морфологических исследований операционного материала.

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. Эти пациенты образовали вторую, «контрольную» группу – 112 (53,3%) пациентов. Критериями включения в данную группу считали: негативные клиничко-инструментальные данные исследования области МКА, культы кишки, отсутствие клинических и лабораторных признаков рецидива или системного прогрессирования.

Для определения информативности качественных показателей диагностических методов определяли: чувствительность, специфичность, точность, ПЦПР, ПЦОР. Для выбора пороговых значений количественных параметров диагностических методов использовали ROC-анализ. Достоверность различий между сопоставляемыми группами оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. При сравнении использовался непараметрический критерий χ^2 для четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность и точный критерий Фишера. Для выявления независимых прогностических факторов применяли модель пропорциональных рисков (по Коксу). Значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым. 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.).

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования выявили характерные послеоперационные МР-томографические изменения у пациентов после хирургического и комбинированного лечения КРР.

Все изменения в области выполненных оперативных вмешательств 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 параколомических 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 МКА, культя кишки в виде тяжести, неоднородности – 133 случая (63.3%); неровность контуров купола культя 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/культы 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%).

Помимо качественного анализа изменений, включающего также визуальную оценку зон ограничения диффузии на ДВИ и наличие участков патологического контрастирования, определялись количественные характеристики: расчет ИКД и оценка динамики контрастирования в области выполненного оперативного лечения с построением кривых зависимости изменения интенсивности сигнала в ткани со временем.

Для нормальных, с онкологической точки зрения, послеоперационных изменений органов брюшной полости и малого таза после хирургического и комбинированного лечения КРР характерно наличие различной степени выраженности фиброзных изменений в зоне выполненных вмешательств с типичными визуальными признаками (дополнительное образование с неровными, четкими контурами, либо тяжистость, уплотнение клетчатки и тканей в зоне вмешательства), с показателями ИКД на *ADC*-картах $\leq 0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ и характерным типом контрастирования (тип кривой “hill”, рисунок 2).

Локорегионарный рецидив - это повторное возникновение опухоли в зоне первичной операции. Зона первичной операции включала в себя ложе первичной опухоли, МКА, брыжейку кишки с лимфатической системой, параколическую клетчатку, брюшину и соседние органы. Основным визуальным симптомом локорегионарного рецидива КРР является симптом “объемное образование/утолщение стенки кишки в МКА, культе кишки”. Для данного симптома на МРТ характерно наличие дополнительного мягкотканного образования в зоне первичной операции, с неровными, нечеткими контурами, неомогенной структурой (особенно крупные опухоли), гиперинтенсивным сигналом на T2 ВИ и гипоинтенсивным на T1 ВИ, с перитуморозным отеком, дислокацией и компрессией окружающих органов и структур, вовлечением в процесс окружающих тканей при инфильтративном типе роста.

На основании проведенного межгруппового сравнения пациентов с рецидивами, фиброзом и воспалительными изменениями установлено, что наиболее важным дифференциально-диагностическим параметром динамической МРТ с контрастным усилением является тип кинетической кривой накопления контрастного вещества. Графики типа «peak» и «fall» характерны для рецидивной опухоли, типа «hill» - для послеоперационных фиброзных изменений и типа «fall» - для воспалительных и грануляционных изменений (рисунок 2).

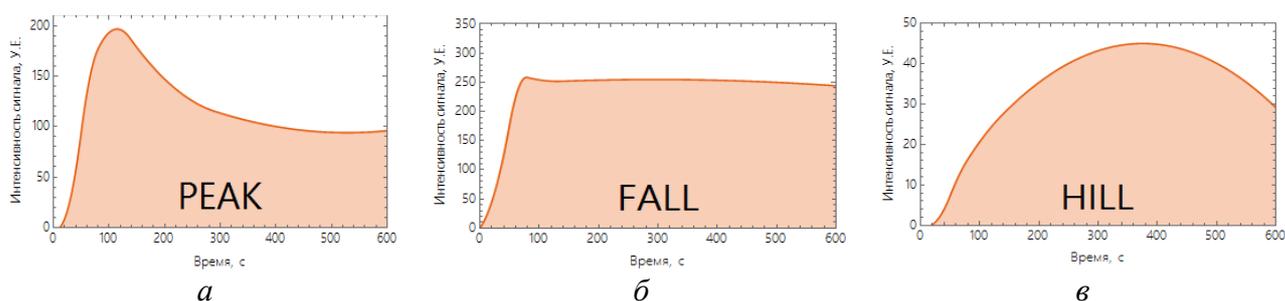


Рисунок 2. Типы кривых (С-Туре) интенсивности накопления контрастного препарата во времени. а) график вида «peak» - «пик» - кривая с ярко выраженным максимумом, быстро возрастающая до экстремума и быстро убывающая после него; б) график вида «fall» - «обрыв» - кривая, быстро возрастающая до максимума и медленно убывающая после него; в) график вида «hill» - «холм» - кривая с ярко выраженным максимумом, медленно возрастающая до экстремума и медленно убывающая после него.

Разработка надежного классификатора, основанного на данных функционального и фармакокинетического анализа, позволила найти оптимальное значение ИКД, равное $0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, позволяющее 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).

Таким образом, основными признаками местного рецидива КРР на мпМРТ являются: объемное образование в зоне первичной операции/утолщение стенки кишки в МКА или культе кишки; ограничение диффузии в очаге на ДВИ с ИКД $< 0.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (KSM), $< 0.93 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

(MLE); патологическое контрастирование очага (тип кинетической кривой peak, fall).

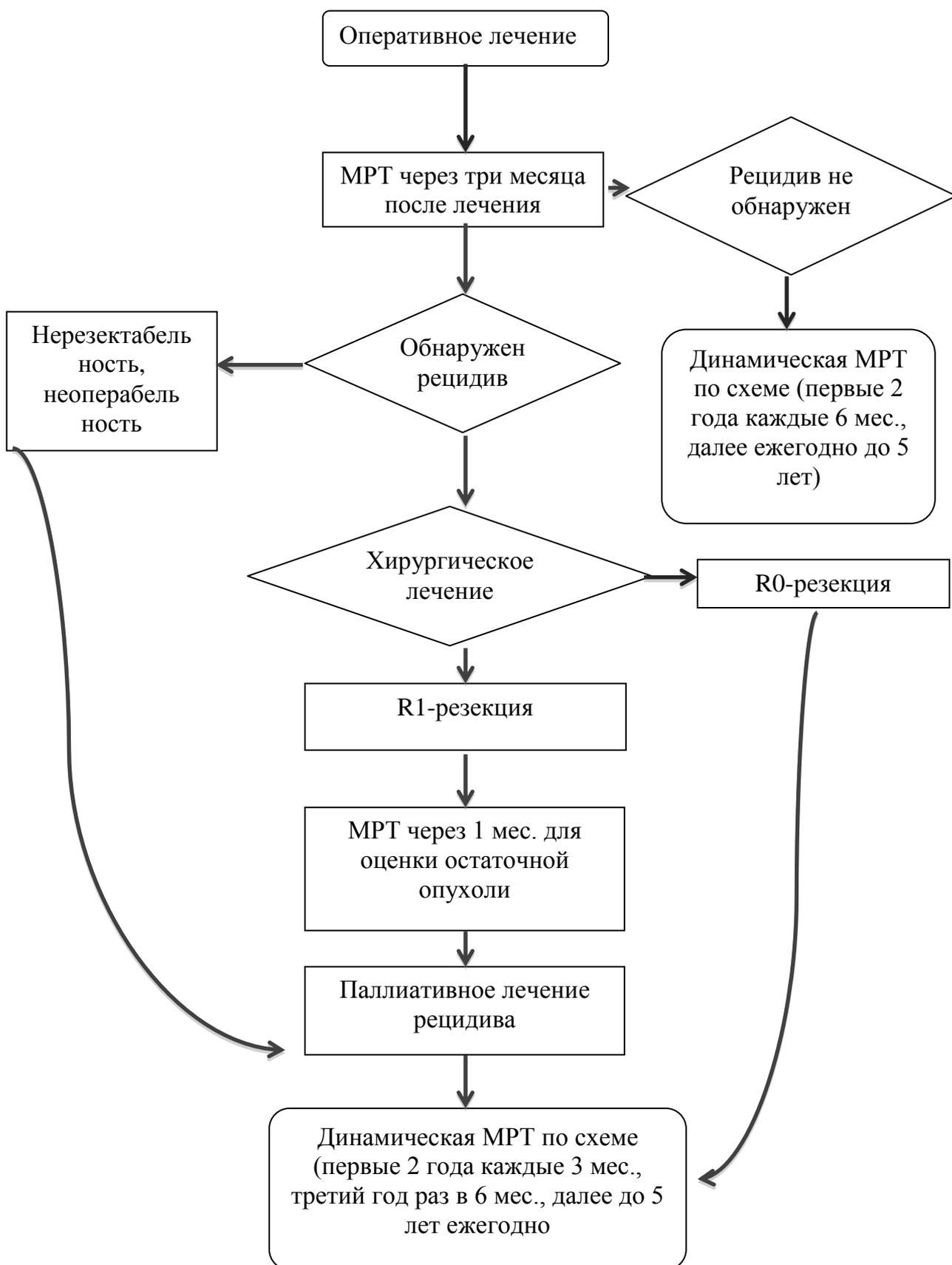
Недостаточное количество пациентов в выборке с воспалительными и грануляционными изменениями не позволили нам найти достоверные количественные классифицирующие признаки для дифференцирования данной группы пациентов с группой пациентов с рецидивами КРР. В таком случае на первое место выходит характерная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

Чувствительность нативной МРТ в выявлении рецидивов КРР составила 87,1%, специфичность 85,5%, точность 86,2%. При дополнении исследования методикой ДВ-МРТ чувствительность возрастает до 94,8%, специфичность до 93,9%, точность до 94,3%. После болюсного контрастного усиления и построения графика зависимости интенсивности накопления контрастного препарата во времени чувствительность, специфичность и точность МРТ в диагностике локорегионарных рецидивов КРР достигают 96,9%, 95,6% и 96,2% соответственно при ПЦПР 94,9% и ПЦОР 97,3%.

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. Изложенный алгоритм представлен на схеме 1.

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

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



Таким образом, мпМРТ, обладая воспроизводимостью, высокой информативностью и наглядностью, отсутствием лучевой нагрузки, является важным инструментом динамического наблюдения за пациентами после хирургического и комбинированного лечения КРР, 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 ($800-1000 \text{ s/mm}^2$), 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 *reak, 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 диффузионно-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 фармакокинетическим 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, предстательную 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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Н.А. Данько. Опыт применения магнитно-резонансной томографии в выявлении рецидивов колоректального рака/Н.А. Данько, А.В. Важенин, Н.В. Ваганов// Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №6 (48). – С. 57-61.

2. Н.А. Данько. МР-визуализация рецидивов рака у онкопациентов колопроктологического профиля/ Н.А. Данько, А.В. Важенин// Сборник научных работ «Невский радиологический форум 2011». – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2011. – С. 61.

3. Н.А. Данько. Значение магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов колоректального рака/Н.А. Данько, А.В. Важенин, Е.А. Надвикова// Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2012. – №3. – С. 28-33.

4. Н.А. Данько. Диагностика рецидивов рака толстой кишки с использованием магнитно-резонансной томографии/ Н.А. Данько, А.В. Важенин// Актуальные вопросы хирургии: сб. науч.-практ. работ по материалам международной науч.-практ. конф., 30 ноября 2012г. – Челябинск : Изд-во ООО фирма “Пирс”, 2012. – Вып. 9. – С. 132-136.

5. Н.А. Данько. МР-семиотика рецидивов рака ободочной кишки/ Н.А.Данько// Уральский мед. журн. – 2015. – №1. – С. 138-144.

Список сокращений

ADC – Apparent Diffusion Coefficient (измеряемый коэффициент диффузии)

C-Type – Curve-Type – «тип кривой» DCE

DCE – Dynamic Contrast-Enhanced (динамическое контрастное усиление)

PE – Peak Enhance – пик контрастного усиления

TNM – классификация Tumour, Node, Metastasis

TTP – Time-To-Peak – время до пика контрастирования

WiAUC – Wash-in-Area-Under-Curve – площадь под кривой за накопление

WiR – Wash-in-Rate – скорость накопления контрастного препарата

ВИ – взвешенное изображение

ДВИ – диффузионно–взвешенное изображение

ДВ МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КВ – контрастное вещество

КРР – колоректальный рак

МКА – межкишечный анастомоз

МпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

МРТ – магнитно–резонансная томография

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата