

САЛИМОВА АЛИНА АБДУЛОВНА

**ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА В КОМБИНИРОВАННОЙ ОЦЕНКЕ
КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кувшинов Юрий Павлович

Официальные оппоненты:

Веселов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения эндоскопической диагностики и хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федоров Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии №2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» октября 2026 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2026 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Колоректальный рак (КРР) по-прежнему является одним из самых распространенных злокачественных новообразований и занимает 3-е место в мире по распространенности в структуре онкологической заболеваемости, а рак прямой кишки занимает 7-е место во всем мире. На долю КРР приходится более 9 % всех случаев онкологической заболеваемости. Ежегодно отмечается тенденция к увеличению заболеваемости раком прямой кишки. В 2020 году в мире зарегистрировано 1,9 млн новых случаев колоректального рака и 930 тыс. смертей.

Несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности от КРР, развитие технологий диагностики и лечения последнего позволяют улучшить результаты лечения. Стандартом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (нижне- и среднеампулярного отделов) является комбинированный метод: химиолучевая терапия (ХЛТ) с суммарной и разовой очаговой дозой.

Лучевая терапия подавляет пролиферативную активность опухолевых клеток и приводит к их гибели. Достижение суммарной очаговой дозы (СОД) от 50 до 58 Грей (Гр) при раке прямой кишки приводит к максимальному регрессу опухолевой ткани, позволяя в дальнейшем выполнить радикальную операцию. Регрессия опухоли и гибель опухолевых клеток происходят не только в первичной опухоли, но и в пораженных (метастатических) лимфатических узлах мезоректальной клетчатки. Оценка эффекта ЛТ возможна у пациентов со «снижением» стадии, после полученной предоперационной ХЛТ. При достижении полной регрессии (ПР) опухоли после ХЛТ, отмечается отсутствие остаточной инвазивной опухоли в удаленном препарате (ypT0N0M0). Как следует из этого, оперативное лечение в таком случае, является лишним, подвергая пациентов рискам, связанным с послеоперационными осложнениями, послеоперационной смертностью, нарушениями функций мочеполовой системы, а также с риском формирования постоянной стомы.

Понятие клинический полный ответ (кПО, англоязычный термин – pCR (pathological complete response)) включает в себя отсутствие признаков инвазивной опухоли после проведенной неоадьювантной ХЛТ. Однако, многие источники трактуют это по-разному. В большей части литературы кПО оценивают по наличию так называемой «рубцовой» площадки белесоватого цвета, которая не определяется при пальцевом исследовании пациента. У некоторых пациентов, на месте ранее описанной опухоли, отмечается язвенный дефект, либо остаточный экзофитный компонент. Если язвенный дефект в некоторых случаях можно трактовать, как кПО, после выполненной биопсии во время исследования, то остаточный экзофитный компонент необходимо трактовать, как неполный клинический ответ.

Важно учитывать временной интервал между окончанием ХЛТ и оценкой эффекта после проведенного лечения. Данные большинства проспективных и ретроспективных исследований показали, что чем больше интервал между окончанием ХЛТ и контрольным исследованием с оценкой ответа опухоли на проведенную терапию, тем большему числу пациентов можно подтвердить кПО. Многочисленные наблюдения доказали, что для достижения кПО необходимо выждать, минимум 12 недель. Однако, некоторые исследователи не используют выжидательную тактику, оценивая эффект через 2-3 недели.

Таким образом, можно сделать вывод, что до конца не изучен единый подход к тактике ведения и обследования данных пациентов, что безусловно делает актуальным эндоскопическую диагностику в оценке клинического ответа больных раком прямой кишки после ХЛТ.

Цель исследования

Оценка диагностической точности эндоскопических методов исследования в диагностике полного клинического ответа после проведенного неoadъювантного лечения у больных раком прямой кишки.

Задачи исследования

1. Изучить эндоскопическую семиотику изменений после неoadъювантной ХЛТ у больных раком прямой кишки.
2. Дать оценку степени достоверности визуальных признаков при полной и частичной регрессии опухоли после химиолучевой терапии в сопоставлении с результатами биопсии.
3. Оценить наиболее специфичные МРТ-критерии для полной и частичной регрессии опухоли после неoadъювантной ХЛТ в сопоставлении с данными биопсии.
4. Провести сопоставление данных визуального эндоскопического и МРТ-исследования с данными морфологического заключения в группе больных после оперативного лечения.
5. Оценить точность эндоскопической и МРТ-диагностики в оценке степени регрессии опухоли в группе оперированных пациентов на основании результатов послеоперационного морфологического заключения.

Методология и методы исследования

В период с 2017г. по 2023г. в НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

проходили обследование и получали лечение 117 пациентов с локализованным и местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки.

Для окончательной постановки диагноза и определения стадии заболевания выполнялись такие диагностические исследования как: пальцевое ректальное исследование, тотальная колоноскопия с биопсией, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза.

Также, для исключения отдаленных метастазов обязательно выполнялись компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным(в/в) контрастированием, ультразвуковое исследование(УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, позитронно-эмиссионная компьютерная томография(ПЭТ/КТ) при подозрении на отдаленные метастатические очаги по данным КТ или МРТ.

До начала лечения всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее тотальную колоноскопию, которая включает в себя осмотр всех отделов толстой кишки и начальных отделов подвздошной кишки, с целью исключения наличия синхронных опухолей толстой кишки и полипов. При выполнении колоноскопии необходимо выполнить биопсию с целью верификации диагноза, определения гистологического типа опухоли и степени ее дифференцировки.

При выполнении МРТ-исследования основным критерием оценки распространенности опухоли прямой кишки является T2-взвешенное изображение (продольное и поперечное) опухолево-измененной кишечной стенки. Данный критерий позволяет оценить вовлечение соседних органов в опухолевый процесс, определить поражение регионарных лимфатических узлов, сосудистую инвазию, каудокраниальную протяженность опухоли, поражение тазовой брюшины и др.

Диффузно взвешенное изображение (ДВИ) применяется для выявления пораженных лимфатических узлов и является крайне информативным для выявления возобновления роста опухоли в фиброзированном ложе после неoadьювантной ХЛТ. После проведения ХЛТ всем пациентам была выполнена колоноскопия с биопсией.

Также, для того чтобы установить полную регрессию опухоли в прямой кишке, помимо эндоскопического исследования обязательно учитывается результат морфологического заключения после выполненной биопсии. В случае отсутствия в биопсийном материале инвазивной опухоли, картина классифицировалась как полный клинический регресс. И наоборот, если в биопсийном материале была выявлена остаточная инвазивная опухоль, то случай относили к категории частичному регрессу опухоли.

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные эндоскопического и МРТ-исследований были формализованы с помощью специально

разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета программы SPSS v21.

Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (95% точности).

Научная новизна

Впервые будут изучены сравнительная эффективность эндоскопических и МРТ-методов исследования больных раком прямой кишки после неоадьювантной ХЛТ для оценки степени объективности критериев полного клинического ответа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты данной диссертационной работы позволили разработать единые критерии оценки полноты клинического эффекта после неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. На основании полученных данных выработан единый оптимальный алгоритм для обоснования активной хирургической или выжидательной тактики лечения пациентов, что в свою очередь позволит избежать неоправданного оперативного вмешательства со сравнимыми отдаленными результатами и повысить качество жизни.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел анализ и систематизацию научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор самостоятельно осуществлял сбор и статистический анализ данных. Обработка, анализ и оценка результатов всех исследований, указанных в диссертации, проведены лично автором. Автором подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10. «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Совместное применение эндоскопического и магнитно-резонансного исследований позволяет с максимальной точностью оценить остаточную опухоль и выявить степень ответа на неoadъювантную ХЛТ.
2. Критерии для отбора пациентов на выжидательную тактику с динамическим контролем должны быть стандартизированы и включать обязательное сочетание эндоскопического и МРТ-исследований.
3. Для обеспечения качества диагностики, лечения и последующего наблюдения, пациентов с полным клиническим ответом необходимо наблюдать в специализированных референсных центрах.
4. Даже при подтверждённом полном ответе рака прямой кишки после ХЛТ на основании эндоскопического и МРТ-исследований, основанием для операции могут быть желание пациента выполнить оперативное вмешательство и/или подтвержденный рост опухоли после ХЛТ.

Внедрение результатов исследования

На основании полученных в диссертационном исследовании данных разработаны единые критерии оценки полноты клинического эффекта после неoadъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. Выработан единый оптимальный алгоритм для обоснования активной хирургической или выжидательной тактики лечения пациентов, что в свою очередь позволит избежать неоправданного оперативного вмешательства со сравнимыми отдаленными результатами и повысить качество жизни. Полученные результаты апробированы и используются в клинической практике отделения эндоскопического консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. (акт о внедрении результатов кандидатской диссертационной работы от «27» января 2025 года).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 14 февраля 2025 года на совместной научной конференции отделения эндоскопического, отделения абдоминальной онкологии №1, отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии), отделения абдоминальной онкологии №4 (эндокринной хирургии), отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова, патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра федерального

государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных научно-практических конференциях в России, и на ежегодном V Международном форуме «Инновационная онкология» 6 сентября 2024 года.

Публикации

Соискатель – автор 5 публикаций. Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 публикациях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 109 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 113 источников, и 6 приложений. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 14 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа основана на проспективном анализе результатов диагностики и лечения 117 больных с локализованным и местно-распространенным раком прямой кишки (сT2-4N1-2M0), которым в отделениях радиотерапевтическом, химиотерапевтическом и колопроктологическом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период 2017-2023гг. была проведена неoadъювантная химиолучевая с последующей оценкой эффекта лечения путем выполнения колоноскопии со взятием биопсии и МРТ-исследования.

В исследование включены 61 (52,1%) мужчина и 56 (47,9%) женщин. Соотношение мужчин/женщин было 1,1:1. Возраст пациентов варьировал от 31 до 85 лет, средний возраст $60,4 \pm 11,4$ лет, медиана возраста 62 [55;68] года. Время наблюдения за пациентами составило $26,6 \pm 15,2$ мес. (от 5,1 до 66,2 мес., медиана 24 мес.).

Распределение пациентов по полу и возрасту показано на рисунке 1 и в таблице 1.

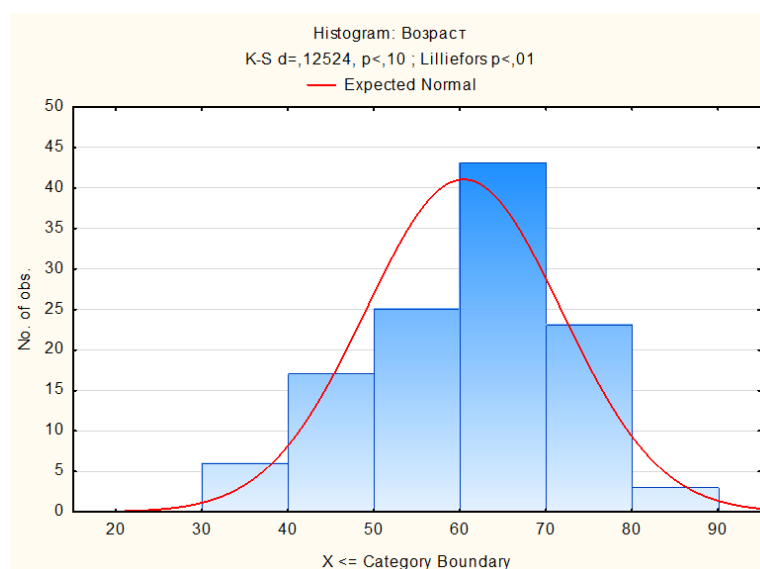


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возраст	Пол		p	Всего (n=117)
	Мужчины (n=61)	Женщины (n=56)		
	абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)
30-39 лет	5 (8,2%)	1 (1,8%)	0,124	6 (5,1%)
40-49 лет	6 (9,8%)	6 (10,7%)	0,557	12 (10,3%)
50-59 лет	26 (42,6%)	4 (7,1%)	0,00001	30 (25,6%)
60-69 лет	12 (19,7%)	31 (55,4%)	0,0001	43 (36,8%)
70 и старше	12 (19,7%)	14 (25,0%)	0,319	26 (22,2%)
Медиана возраста, лет.	59 [53;65]	64 [61;69,5]	0,0008	62 [55;68]

Дизайн исследования

Материалом для представленного проспективного исследования послужили результаты комплексного лечения 117 пациентов с локализованным и местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки, проходивших обследование и лечение в НИИ КО им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2023 г..

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

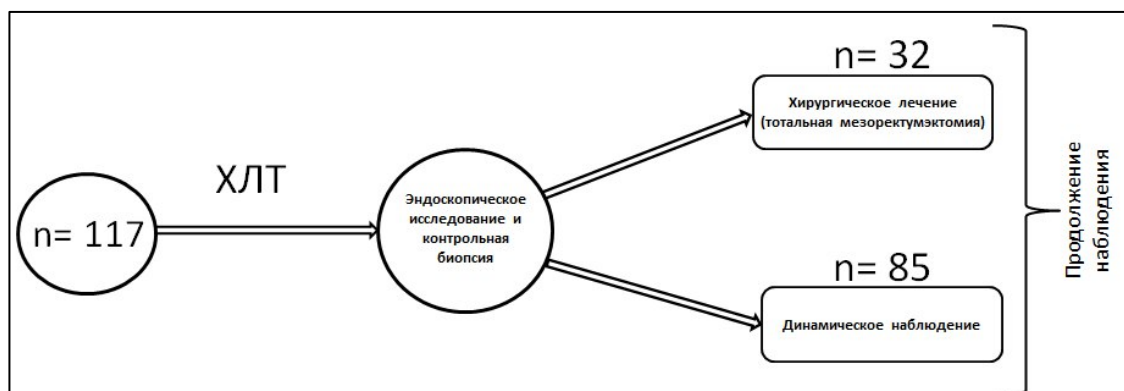


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Критерии включения в исследуемую группу:

- Гистологически подтвержденный рак прямой кишки (аденокарцинома G1-G3);
- Локализация опухоли в нижне- и/или среднеампулярном отделах прямой кишки (дистальная граница опухоли определяется не выше 10 см от анальной складки);
- Эндоскопическая картина полного клинического ответа после ХЛТ в виде: небольшого язвенного дефекта, линейного белесоватого рубца, отека и гиперемии слизистой оболочки в зоне, где ранее определялась опухоль;
- Отсутствие отдаленных метастатических очагов на момент контрольного комплексного обследования пациента.
- Отсутствие синхронных/метахронных очагов поражения в толстой кишке;
- Соматический статус ECOG 0-2.

В рамках исследования обязательным являлось выполнение всем пациентам колоноскопии с биопсией и МРТ-исследования органов малого таза на старте и в конце проведенного лечения.

В исследование были включены медицинские данные только тех больных, которые прошли все лечебные этапы и наблюдались непосредственно в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Это позволило осуществить наиболее точный подбор параметров и как следствие, исключить разночтения в стадировании опухолевого процесса.

Критерии исключения:

- Диссеминированные формы рака прямой кишки;
- Первично-множественные злокачественные опухоли;
- Соматический статус ECOG 3-4;
- Возрастная категория пациентов моложе 18 лет и старше 80 лет.

Алгоритм обследования пациентов

До начала лечения все пациенты были комплексно обследованы. Всем пациентам выполнялась тотальная колоноскопия, которая включает в себя осмотр всех отделов толстой кишки и начальных отделов подвздошной кишки с целью исключения наличия синхронных опухолей толстой кишки и полипов. При выполнении колоноскопии обязательно необходимо выполнить биопсию с целью верификации диагноза, определения гистологического типа опухоли и степень ее дифференцировки. При помощи биопсийных щипцов, которые проводятся через биопсийный канал эндоскопа, выполнялся забор ткани в количестве 3-6 кусочков, размерами 1 x 2 мм в наибольшем измерении.

Во всех случаях при микроскопическом исследовании биопсийного материала врачом-патологоанатомом использовалась номенклатура Классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (до 2019 года – в редакции 2010г., далее – редакция 2019г.). Вырезка, макроскопическая и микроскопическая морфологическая оценка препарата ТМЭ после неoadъювантной терапии проводилась в соответствии со стандартной операционной процедурой патологоанатомического отделения, сформированной на основе рекомендаций международных профессиональных сообществ. Оценка выраженности лечебного патоморфоза первичной опухоли и регионарных метастазов выполнялось с использованием шкалы Mandard, представленной в таблице 3.

Таблица 3 – Шкала оценка выраженности лечебного патоморфоза по Mandard

Степень патоморфоза	Критерий оценки
TRG-1	Полная регрессия, без обнаружения опухолевых клеток
TRG-2	Преобладает фиброз с содержанием редких опухолевых клеток.
TRG-3	Фиброз и опухолевые клетки с преобладанием фиброза.
TRG-4	Фиброз и опухолевые клетки с преобладанием опухолевых клеток.
TRG-5	Опухолевая ткань без признаков регрессии.

При первичном обследовании всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование прямой кишки выполнялась ректороманоскопия. Данное исследование отличается от проведения тотальной колоноскопии тем, что, в отличие от стандартного гибкого

колоноскопа прямой тубус ректоскопа с установленными по передней его поверхности метками позволяет с шагом в один сантиметр точно измерить в сантиметрах расстояние от анального края до опухоли.

Для окончательной постановки диагноза и определения стадии заболевания выполнялись такие диагностические манипуляции и исследования как: пальцевое ректальное исследование, колоноскопия с биопсией (при невозможности выполнения тотальной колоноскопии – ирригоскопия), ректороманоскопия, МРТ-исследование.

Также для исключения отдаленных метастазов обязательно выполнялись: КТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, ПЭТ-КТ всего тела с 18ФДГ при подозрении на отдаленные метастатические очаги по данным КТ или МРТ.

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных в зависимости от характеристики первичной опухоли, пораженных лимфатических узлов, степени злокачественности опухоли, расстоянии опухоли от анальной складки

Параметры		Частота	
		абс.	%
Т	1	10	8,5%
	2	46	39,3%
	3	56	47,9%
	4a	3	2,6%
	4b	2	1,7%
N	0	98	83,8%
	1	11	9,4%
	2	6	5,1%
	2b	2	1,7%
G	1	50	42,7%
	2	58	49,6%
	3	9	7,7%
Расстояние до ануса	1-5 см	90	76,9%
	6-10 см	27	23,1%

Непосредственные результаты лечения пациентов раком прямой кишки с визуальной эндоскопической картиной полного клинического ответа

После проведения ХЛТ всем пациентам была выполнена колоноскопия с биопсией. Эндоскопическая картина клинического ответа на ХЛТ имела следующий вид: небольшой язвенный дефект, линейный белесоватый рубец, отечность и гиперемия слизистой оболочки в зоне ложе опухоли.

Эндоскопические признаки полного или частичного лечебного патоморфоза определялись по результатам морфологического заключения после выполненной биопсии. По результатам прицельной биопсии полная регрессия опухоли была выявлена у 89 (76,1%) пациентов, частичная – у 28 (23,9%). Во всех случаях данные заключения коррелировали с гистологическим заключением.

Из таблицы 5 видно, что при полной регрессии опухоли достоверно чаще регистрировали отек слизистой оболочки (28 пациентов, 23,9%) и плоский рубец (47 пациентов, 40,2%), а при частичной – язвенный дефект (17 пациентов, 14,5%).

Таблица 5 – Эндоскопическая семиотика выраженности регрессии опухоли после химиолучевой терапии

Эндоскопические признаки регресса опухоли	Выраженность морфологического регресса при исследовании операционного материала		p	Всего (n=117)
	Полный патоморфоз (n=89)	Частичный патоморфоз (n=28)		
	абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)
Отек слизистой оболочки	25 (28,1%)	3 (10,7%)	0,023	28 (23,9%)
Язвенный дефект	6 (6,7%)	11 (39,3%)	0,0001	17(14,5%)
Плоский рубец	39 (43,8%)	8 (28,6%)	0,058	47 (40,2%)
Гиперемия слизистой оболочки	19 (21,3%)	6 (21,4%)	0,293	25 (21,4%)

Также можно сделать вывод, что, несмотря на визуальное отсутствие видимой опухолевой инфильтрации при эндоскопическом исследовании, окончательно сказать о том, что случай соответствовал полному клиническому ответу на проведенное лечение можно только

после получения результатов морфологического исследования. Наиболее часто полный ответ после ХЛТ был подтвержден при визуальной эндоскопической картине отека слизистой оболочки (23,9%), плоского рубца (40,2%) и гиперемии слизистой оболочки (21,4%) (Рисунок 3).

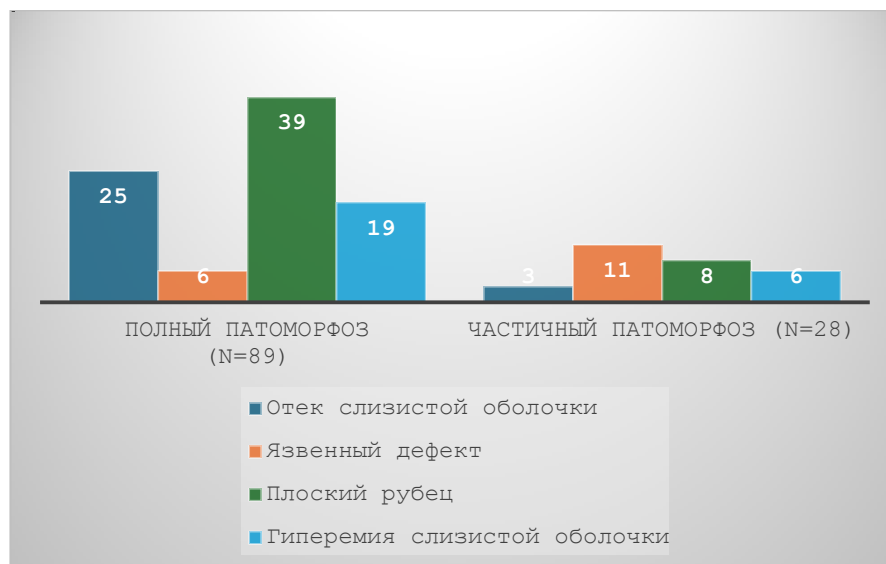


Рисунок 3 – Частота встречаемости эндоскопических признаков в группе полного и частичного лечебного патоморфоза

Стоит отметить корреляцию выраженности регресса опухоли после ХЛТ в зависимости от ее расположения в прямой кишке (Таблица 6). Коэффициент корреляции между эндоскопическим эффектом от ХЛТ и расстоянием от ануса в см составил $R=0,31$, $p=0,016$

Таблица 6 – Эндоскопическая семиотика выраженности регресса опухоли после химиолучевой терапии в зависимости от ее расположения

	Расстояние от ануса		Всего
	1-5 см (n=90)	6-10 (n=27)	(n=117)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Отек слизистой оболочки	23 (85,2%)	4 (14,8%)	27 (23%)
Язвенный дефект	12 (66,7%)	6 (33,3%)	18 (15%)
Плоский рубец	39 (79,6%)	10 (20,4%)	49 (42%)

Гиперемия слизистой оболочки		19 (82,6%)	4 (17,4%)	23 (20%)
Эффект химиолучевой терапии	Полный эффект	75 (83,3%)	14 (51,9%)	89 (76,1%)
	Частичный эффект	15 (16,7%)	13 (48,1%)	28 (23,9%)

Полный ответ статистически значимо чаще ($p=0,001$) регистрировали у пациентов с опухолью, расположенной на 1-5 см от ануса (нижнеампулярный отдел прямой кишки).

Из таблицы 7 можно отметить, как коррелируют параметры, полученные при МРТ-исследовании у пациентов, после ХЛТ с полной, либо частичной регрессией опухоли. Наиболее часто на срезах МРТ-исследований при полной регрессии опухолевой ткани можно увидеть фиброз с неровными краями (50,5% случаев) и тонкий слой фиброзной ткани (21,7% случаев), тогда как при визуальной МРТ-картине утолщения стенки толстой кишки в 65 % случаев был отмечен частичный регресс опухоли на проведенное химиолучевое лечение.

Таблица 7 – МРТ-картина после химиолучевой терапии в зависимости от степени регрессии опухоли

После МРТ	Эффект химиолучевой терапии		p	Всего (n=117)
	Полная регрессия (n=97)	Частичная регрессия (n=20)		
	абс. (%)	абс. (%)		абс. (%)
Нормальная стенка кишки	1 (1.0%)	–	0,829	1 (0,9%)
Фиброз с неровными краями	49 (50.5%)	3 (15,0%)	0,003	52 (44,4%)
Тонкий слой фиброзной ткани	21 (21.7%)	1 (5,0%)	0,069	22 (18,8%)
Утолщение стенки кишки	11 (11.3%)	13 (65,0%)	<0,001	24 (20,5%)
Полное замещение фиброзной тканью	8 (8.3%)	–	0,212	8 (6,8%)
Процент фиброзной ткани, %	74,3±9,1	56,8±6,7	<0,001	71,3±11,0

Корреляция эндоскопического и морфологического исследования

Хирургическое лечение выполнено 32 пациентам, у которых по данным хотя бы одного из методов исследования (колоноскопия или МРТ-исследование) выявлены признаки наличия остаточной опухоли. По данным эндоскопического исследования с биопсией частичная регрессия опухоли выявлена у 28 пациентов (23,9%), однако у 12 из них МРТ-исследование оценило эффект терапии как, соответствующий полной регрессии. У 16 пациентов заключения двух методов о частичном терапевтическом эффекте совпали.

По данным МРТ-исследования частичная регрессия опухоли выявлена у 20 пациентов (17,1%), у 16 из которых заключения двух методов о частичном эффекте совпали. У 4 пациентов полный эффект, установленный по данным колоноскопии, при МРТ-исследовании подтвержден не был. Таким образом, оперативное вмешательство выполнено 32 пациентам – у 12 пациентов наличие остаточной опухоли имелось по данным эндоскопического исследования с биопсией, у 4 – по данным МРТ и у 16 – обоих методов.

По данным гистологического исследования операционного материала полный лечебный патоморфоз опухоли (Mandard – TRG-1) установлен у 10 (31,3%) пациентов, у 9 (28,1%) – частичный патоморфоз TRG-3, у 13 (40,6%) – слабый патоморфоз TRG-4. Ни один из гистологически исследованных операционных препаратов не был отнесен к категориям TRG-2 (резко выраженные признаки регрессии) или TRG-5 (отсутствие признаков регрессии) (Таблица 8).

Таблица 8 – Сопоставление результатов эндоскопического и МРТ исследований с гистологической оценкой лечебного патоморфоза опухоли

Эффект химиолучевой терапии		Лечебный патоморфоз (Mandard)		
		TRG 1 (n=10)	TRG 3 (n=9)	TRG 4 (n=13)
		абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Эндоскопия	Полный клинический ответ	4 (40,0%)	–	–
	Частичный клинический ответ	6 (60,0%)	9 (100%)	13 (100%)
МРТ	Полный клинический ответ	4 (40,0%)	5 (55,6%)	3 (23,1%)
	Частичный клинический ответ	6 (60,0%)	4 (44,4%)	10 (76,9%)

Не совпали	22 (68,7%)	8 (80,0%)	7 (77,8%)	7 (53,8%)
Совпали	10(31,3%)	2 (20,0%)	2 (22,2%)	6 (46,2%)

Из таблицы 9 видно, что наиболее часто при частичной регрессии опухоли по данным эндоскопического исследования в послеоперационном морфологическом исследовании лечебный патоморфоз соответствовал TRG-4 (46,4%) и TRG-3 (32,2%), тогда как во всех случаях полной эндоскопической регрессии, гистологически лечебный патоморфоз соответствовал полному регрессу (TRG-1).

Таблица 9 – Распределение по степени лечебного патоморфоза, выставленного при эндоскопическом исследовании с биопсией

Лечебный патоморфоз по Mandard	Эффект химиолучевой терапии	
	Полная регрессия (n=4)	Частичная регрессия (n=28)
	абс. (%)	абс. (%)
TRG-1	4 (100%)	6 (21,4%)
TRG-3	–	9 (32,2%)
TRG-4	–	13 (46,4%)

Для оценки информативности методов эндоскопии и МРТ мы сопоставили результаты данных методов и гистологического исследования, используя понятия ИП, ИО, ЛП и ЛО (Таблица 10).

Анализ данных, представленных в таблице 10 показывает, что эндоскопическое исследование демонстрирует более высокую диагностическую ценность в оценке выраженности лечебного патоморфоза после ХЛТ по сравнению с МРТ. В то же время МРТ продемонстрировала низкие показатели специфичности и точности, сопровождаемая существенным количеством как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений. Таким образом, эндоскопическое исследование может рассматриваться как более надёжный метод подтверждения полного ответа, тогда как оптимальный алгоритм ведения пациентов требует комбинированной оценки с привлечением МРТ и, при необходимости, морфологической верификации.

Таблица 10 – Точность оценки выраженности терапевтического регресса после химиолучевой терапии при эндоскопии и МРТ в сравнении с результатами гистологического исследования

	Метод исследования			
	Эндоскопия		МРТ	
	Полный лечебный патоморфоз	Частичный лечебный патоморфоз	Полный лечебный патоморфоз	Частичный лечебный патоморфоз
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Истинно положительный	4(12,5%)	22 (68,8%)	4 (12,5%)	14 (43,8%) **0,039
Истинно отрицательный	22(68,8%)	4 (12,5%)	14 (43,8%) *0,039	4 (12,5%)
Ложно положительный	0	6 (18,7%)	8 (25,0%) *0,002	6 (18,7%)
Ложно отрицательный	6(18,7%)	0	6 (18,7%)	8 (25,0%) **0,002

*статистически значимые различия по сравнению с полным эффектом по данным эндоскопии, $p < 0,05$

**статистически значимые различия по сравнению с частичным эффектом по данным эндоскопии, $p < 0,05$

Видно, что при МРТ имеет место гипердиагностика (25% ложноположительных результатов) при определении полного лечебного патоморфоза. Частота ложноотрицательных ответов для полного патоморфоза и, соответственно, ложноположительных ответов для частичного патоморфоза у обоих методов совпадает (18,7%). Выявлены статистически значимые различия между числом ИО и ЛП результатов между данными методами при определении полного эффекта ХЛТ и между ИП и ЛО - при определении частичного эффекта.

Из данных таблицы 11 следует, что чувствительность при выявлении полной регрессии опухоли остаётся ограниченной и составляет 40 % для эндоскопического исследования и лишь 40 % для МРТ, тогда как специфичность эндоскопии достигает 100 % против 63,6 % для МРТ. При анализе частичной регрессии чувствительность эндоскопии достигает 100 % при специфичности 40 % и точности 81,3 %, что значительно превосходит показатели МРТ (чувствительность 54,5 %, специфичность 20 %, точность 43,8 %). В клинической практике важнее выявить наличие остаточной опухоли, которое влияет на тактику дальнейшего лечения

пациентов, поэтому мы также рассмотрели информативность при выявлении частичной регрессии. Чувствительность эндоскопии достигает 100% при специфичности 40% и точности 81,3%, что существенно превышает показатели МРТ, при чувствительности 63,6% при специфичности 40% и точности 56,3%.

Таблица 11 – Информативность эндоскопии и МРТ при выявлении полной и частичной регрессии опухоли

	Метод исследования			
	Эндоскопия		МРТ	
	Полная регрессия (%)	Частичная регрессия (%)	Полная регрессия (%)	Частичная регрессия (%)
Чувствительность	40	100	40	63,6
Специфичность	100	40	63,6	40,0
Точность	81,3	81,3	56,3	56,3
Пр+	100	78,6	33,3	70,0
Пр-	78,6	100	70,0	33,3

Эндосонография после ХЛТ выполнена 18 пациентам. Распределение проанализированной группы больных по стадиям представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Стадия опухолевого процесса до и после проведенного лечения по данным эндосонографии

Стадия после ПХТ	Клиническая стадия до начала лечения			
	T1N0M0 (n=5)	T2N0M0 (n=4)	T3N0M0 (n=1)	T3N1M0 (n=8)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
T1N0M0	0	0	0	1 (12,5%)
T2N0M0	2 (40,0%)	3 (75,0%)	1 (100%)	3 (37,5%)
T2N1M0	0	1 (25,0%)	0	1 (12,5%)
T3N0M0	1 (20,0%)	0	0	1 (12,5%)
T3N1M0	2 (40,0%)	0	0	2 (25,0%)

По данным эндосонографии у 5 пациентов (27,8%) после ПХТ стадия не изменилась, у 7 пациентов (38,9%) – уменьшилась, у 6 (33,3%) – увеличилась

Отдаленные результаты

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 27,4 месяца [19,2;37,7] (от 7 до 82,6). За время наблюдения умерло с прогрессированием 3 пациента (2,6%). Прогрессирование выявлено у 41 (35,0%) больного: у 36 пациентов (30,7%) – местный рецидив, у 5 пациентов (4,3%) – отдаленные метастазы (в печени, легких или по брюшине). Статус пациентов на момент окончания наблюдения представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Статус пациентов на момент окончания наблюдения

Статус пациентов	Количество (n; %)
Живы без прогрессирования	76; 65,0%
Живы с прогрессированием	38; 32,5%
Умерли с прогрессированием	3; 2,5%

Показатели 1-, 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости представлены на рисунках 4 и 5.

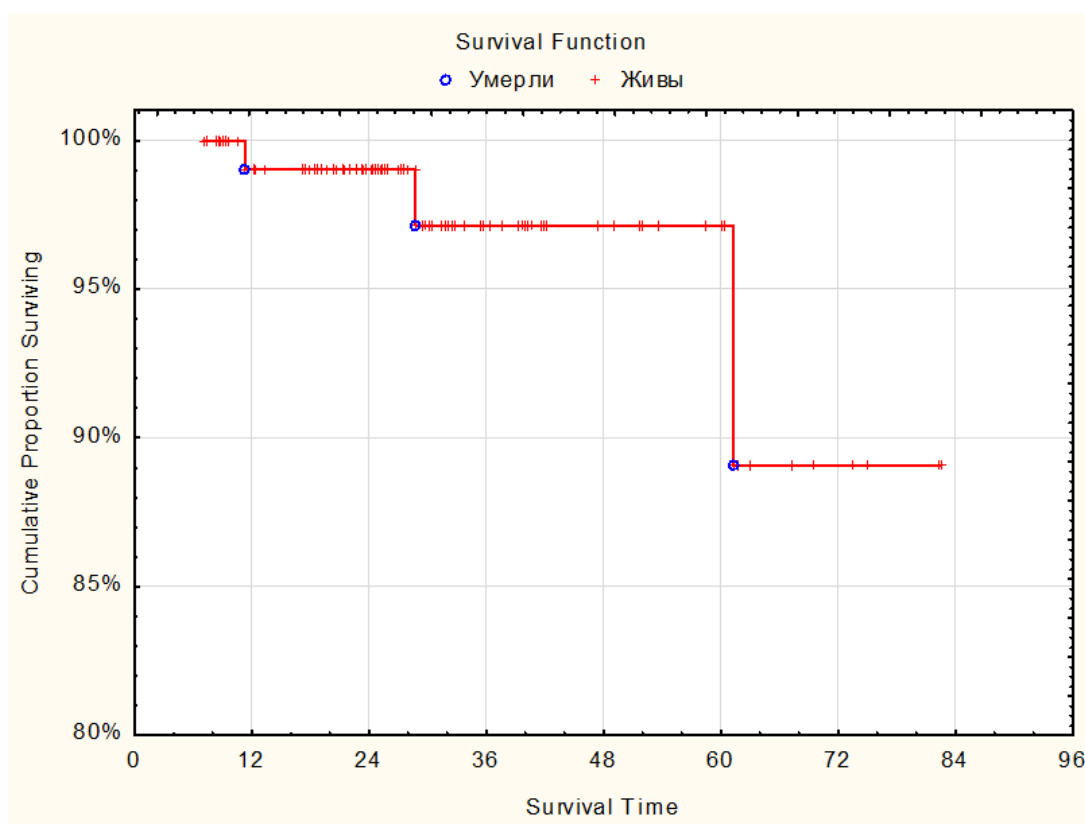


Рисунок 4 – Общая выживаемость пролеченных пациентов

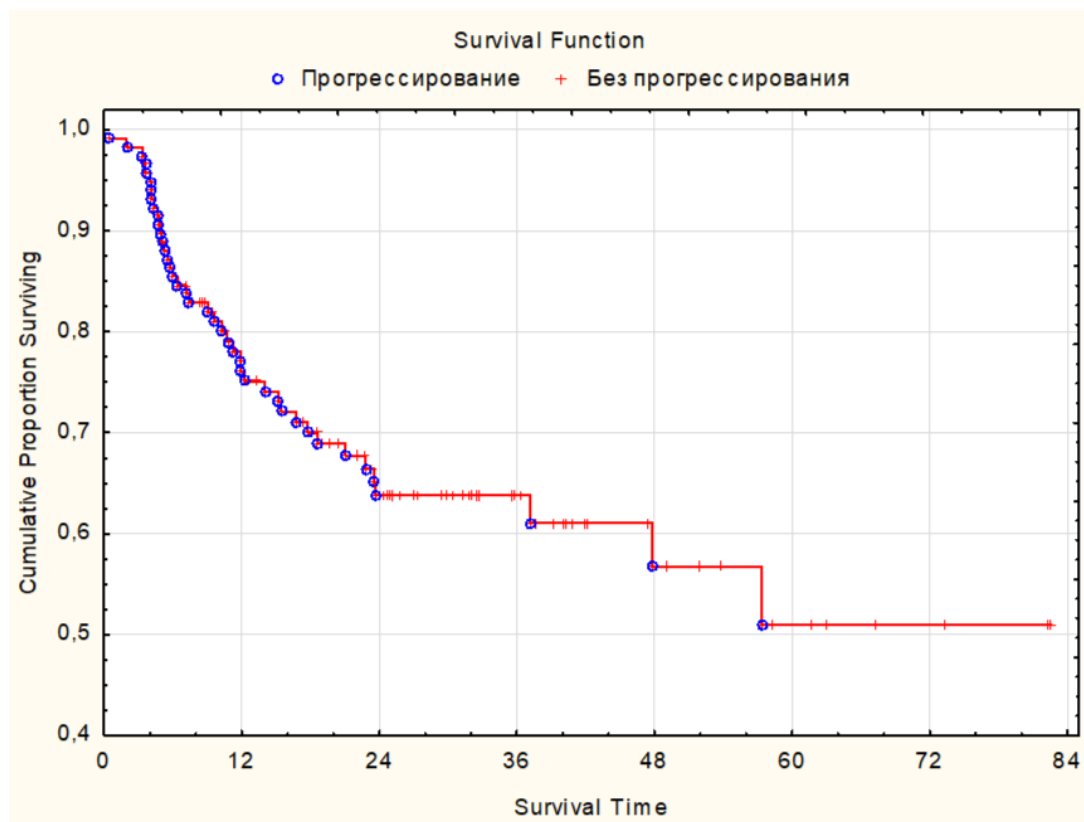


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость пролеченных пациентов

ВЫВОДЫ

1. Изменения после ХЛТ, результаты которой расцениваются как полный клинический ответ, визуализируется в виде: отека слизистой оболочки, плоского рубца, гиперемии слизистой оболочки. Частичный ответ в виде язвенного дефекта.

2. При анализе специфичности эндоскопической картины после ХЛТ установлено, что наиболее характерными визуальным признаком полной регрессии опухоли является отек слизистой оболочки (90,3%), второй по частоте признак-плоский рубец (83% случаев), далее следует эндоскопическая картина гиперемии слизистой оболочки – 71% наблюдений. При наличии плоской язвы, преобладает частичная регрессия – 59% наблюдений.

3. По данным МРТ-исследований наиболее специфичным признаком полного клинического ответа является фиброз с неровными краями (50,5%), второй по частоте признак – тонкий слой фиброзной ткани (21,7%), и третий наиболее часто встречаемый – утолщение кишечной стенки (11,3%)

4. Сопоставление данных эндоскопического и МРТ-исследований с результатами морфологического исследования операционного материала показало, что при выявлении полной регрессии чувствительность как эндоскопического метода, так и МРТ-исследования невысокая

и составляет соответственно 40% и 20%, однако при этом специфичность эндоскопии статистически достоверно выше и достигает 100% против 54,5% по данным МРТ.

5. При морфологически подтвержденной частичной регрессии чувствительность эндоскопии достигает 100% при специфичности 40% и точности 81,3%, что существенно превышает показатели МРТ.

6. Таким образом, при выявлении эндоскопических признаков остаточной опухоли достоверность составляет 78,6%. При отсутствии эндоскопических признаков остаточной опухоли достоверность достигает 100%, что делает разработанный алгоритм эффективным в отборе пациентов для консервативной тактики динамического наблюдения и позволяет избежать неоправданных оперативных вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При оценке полного клинического ответа рака прямой кишки на проведенное химиолучевое лечение необходимо выполнение комплексного эндоскопического и МРТ-исследований по разработанному на основании сравнительного анализа алгоритму с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики – осмотр в режиме белого света(WLI), узкоспектральной визуализации(NBI). Эндоскопическое исследование обязательно должно сопровождаться взятием биопсийного материала для последующей морфологической верификации диагноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение макроскопической эндоскопической картина ответа опухоли прямой кишки на проведенное химиолучевое лечение требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжать изучение особенностей макроскопической и морфологической картины опухоли прямой кишки после химиолучевого лечения с целью поиска новых статистически-значимых эндоскопических критериев, характерных для данной группы неопластических изменений;

- оценивать эффективность разработанного алгоритма комплексного эндоскопического и МРТ-исследований в диагностике ответа рака прямой кишки после проведенного химиолучевого лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможность эндоскопических методов в оценке радикальности химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки./ Салимова А.А., М.В.Макарова, М.Ю.Курданова, Ю.П.Кувшинов, И.А.Карасев, Т.С.Давыдкина// Хирургия и онкология. — 2024. — Т.14. — №2. — С. 48-53.

2. Возможность эндоскопических и магнитно-резонансных методов диагностики в оценке радикальности химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки./ Салимова А.А., Н.С.Бесова, Ю.П.Кувшинов, И.А.Карасев// Фарматека. — 2024. — Т.31. — №7. — С. 82-88.