



## МРТ-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПОЛНОМ ОТВЕТЕ ОПУХОЛИ НА НЕОАДЪЮВАНТНОЕ ХИМИЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Т.П.Березовская, С.А.Мозеров, Я.А.Дайнеко, А.А.Невольских, З.Н.Шавладзе, С.А.Иванов, А.Д.Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить закономерности формирования МРТ-картины полного патоморфологического ответа (pCR) рака прямой кишки после неоадъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) на основе сопоставлений с патоморфологической картиной.

**Пациенты и методы.** Среди 130 больных местнораспространенным раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение с НХЛТ в клинике МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2012 по 2017 гг., для включения в исследование были отобраны 13 больных, у которых, по данным патоморфологического исследования операционных препаратов, достигнут pCR. Всем больным до НХЛТ и после окончания (через 6–10 нед) лечения было проведено МРТ-исследование. Мы анализировали данные заключений МРТ из историй болезни (проспективная оценка) о степени регрессии опухоли (mrTRG) по пятибалльной шкале. У десяти из этих пациентов МРТ-исследования были доступны для повторного пересмотра (ретроспективная оценка), что позволило провести качественную оценку интенсивности сигнала в режиме T2 по номинальной шкале, согласно которой выделяли: низкий, средний, умеренно повышенный и высокий МР-сигнал, определена локализация сигнала относительно просвета кишки с условным выделением внутреннего и наружного слоя стенки и дана характеристика наружного контура (ровный или неровный за счет гипоинтенсивных спикул). Полученные данные о локализации МР-сигнала различной интенсивности сопоставляли с данными патоморфологического описания операционных препаратов.

**Результаты.** Проспективная МРТ-оценка pCR в 77% случаев соответствовала TRG2 и в 92% — у N0. Макроскопический pCR у всех пациентов имел вид язвенного дефекта стенки кишки, которому на T2-ВИ в 80% случаев соответствовал умеренно повышенный МР-сигнал внутренней части стенки, обусловленный некротическими изменениями и грануляциями, и в 100% случаев — низкий МР-сигнал наружного слоя стенки кишки, обусловленный более зрелой соединительной тканью, наружный контур в 50% случаев был тяжистым за счет десмопластической реакции; отложениям извести соответствовали гипоинтенсивные включения, а «слизистым озерам» — включения с высокой интенсивностью сигнала и четкими контурами.

**Заключение.** Особенности формирования МРТ-картины pCR обусловлены совокупностью проявлений лучевого патоморфоза, включающей деструктивные, регенераторные и воспалительные процессы в строме опухоли.

### Ключевые слова:

МРТ, полный ответ опухоли, неоадъювантная химиолучевая терапия, рак прямой кишки

### Оформление ссылки для цитирования статьи

Березовская Т.П., Мозеров С.А., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Шавладзе З.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. МРТ-патоморфологические параллели при полном ответе опухоли на неоадъювантное химиолучевое лечение рака прямой кишки. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(2): 40-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-4

### Для корреспонденции

Дайнеко Яна Александровна, научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 249031, Российская Федерация, Калужская область, Обнинск, ул. Королёва, д. 4

E-mail: vorobeyana@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

**Информация о финансировании.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.02.2019 г., принята к печати 03.06.2019 г.

## MRI-PATHOLOGICAL PARALLELS WITH THE COMPLETE TUMOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMORADIATION TREATMENT OF RECTAL CANCER

T.P.Berezovskaya, S.A.Mozerov, Ya.A.Dayneko, A.A.Nevolskikh, Z.N.Shavladze, S.A.Ivanov, A.D.Kaprin

A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

### Abstract

**Purpose of the study.** To study the patterns of forming an MRI picture of a complete pathological morphological response (pCR) of colorectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy (NHLT) based on comparisons with the pathomorphological picture.

**Patients and methods.** Among 130 patients with locally advanced colorectal cancer who received a combined treatment with NHL at A. Tsyb MRRC clinic — a Branch of HMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation within the period 2012–2017 thirteen patients were selected for the study, in whom pCR was achieved, according to the pathological analysis of surgical specimen. MRI was performed on all patients before the NHLT and after the end (after 6–10 weeks) of treatment. We analyzed the MRI findings from case histories (prospective assessment) on degree of tumor regression (mrTRG) using a five-point grading scale. Ten of these patients had MRI examinations available for re-review (retrospective assessment), which allowed for a qualitative assessment of the signal intensity in T2 mode on a nominal scale, according to which low, medium, moderately elevated and high MR signals were discerned; signal localization was determined relative to the intestinal lumen with conditional selection of the inner and outer layer of the wall, and the outer contour was characterized (smooth or uneven due to hypointense spicules). The obtained data on the localization of the MR signal of varying intensity were compared with the data of the pathological description of the operating drugs.

**Results.** A prospective MRI assessment of pCR in 77% of cases corresponded to TRG2 and in 92% —  $\gamma$  N0. Macroscopically, the pCR in all patients had an appearance of an ulcerative defect of the intestinal wall, to which on T2-WI in 80% of cases corresponded to a moderately elevated MR signal from the inside of the wall, due to necrotic changes and granulations, and in 100% of cases — a low MR signal from the outer layer of the intestinal wall, caused by a more mature connective tissue, the outer contour in 50% of cases was tight due to the desmoplastic reaction; hypo-intensive inclusions corresponded to lime deposits, and “mucous lakes” — inclusions with high signal intensity and clear contours.

**Conclusion** The features of forming MRI picture of the pCR are due to a range of radiation pathomorphosis manifestations, including destructive, regenerative and inflammatory processes in the tumor stroma.

### Keywords:

MRI, pathologic complete response, neoadjuvant chemoradiation therapy, rectal cancer

### For citation

For citation: Berezovskaya T.P., Mozerov S.A., Dayneko Ya.A., Nevolskikh A.A., Shavladze Z.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D. MRI-pathological parallels with the complete tumor response to neoadjuvant chemoradiation treatment of rectal cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(2): 40-50. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-2-4

### For correspondence

Yana A. Dayneko, research fellow, A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 4 Koroleva str., Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russian Federation

E-mail: vorobeyana@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

**Information about funding.** No funding of this work has been held.

**Conflict of interest.** Authors report no conflict of interest.

The article was received 21.02.2019, accepted for publication 03.06.2019

Колоректальный рак является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований как во всем мире, так и в России [1]. Современным стандартом лечения больных раком прямой кишки с неблагоприятным прогнозом является неoadъювантная химиолучевая терапия (НХЛТ) с последующим хирургическим вмешательством в объеме тотальной мезоректум-эктомии (ТМЭ). Было установлено, что на этапе неoadъювантного лечения у 10–30% больных удается достичь полной регрессии опухоли, т.е. получить патоморфологический полный ответ (pCR) [2, 3]. Высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости при достижении pCR позволяют рекомендовать этой группе больных менее интенсивную и более краткосрочную программу наблюдения после завершения комбинированного лечения [4]. Более того, у этих пациентов появляется возможность избежать радикального хирургического вмешательства и связанного с ним риска осложнений и послеоперационной летальности. Опубликованы результаты исследований, подтверждающие эффективность безоперационного подхода для пациентов, у которых при клиническом обследовании признаков опухоли не было обнаружено, т.е. получен клинический полный ответ (cCR) [5]. Однако отказ от агрессивного хирургического лечения, особенно, полный отказ от хирургического вмешательства в пользу стратегии активного наблюдения, требует тщательного отбора пациентов и высокой точности диагностики cCR. Как правило, клиническая оценка ответа опухоли, наряду с пальцевым ректальным исследованием и ректоскопией, включает методы визуализации, среди которых предпочтение отдается МРТ. Существуют различные способы МРТ-оценки ответа опухоли, однако наиболее эффективным считается определение степени регресса опухоли (mrTRG) в соответствии с адаптированными патоморфологическими классификациями (по Mandard, Dworak или другими) [6–8]. Характеристика степени регрессии базируется на визуальной оценке опухоли до и после НХЛТ, однако существуют трудности интерпретации МРТ-картины после НХЛТ, связанные с дифференциацией остаточной опухолевой ткани от постлучевых изменений. В связи с этим большое значение приобретают МРТ-патоморфологические параллели, позволяющие понять закономерности формирования МР-картины при pCR.

**Цель исследования.** Изучить закономерности формирования МРТ-картины pCR рака прямой кишки после НХЛТ на основе сопоставлений с патоморфологической картиной.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинике МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2012 по 2017 гг. 130 больным с прогностически неблагоприятным раком прямой кишки было проведено комбинированное лечение, включавшее лучевую терапию в режиме традиционного фракционирования в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в сочетании с химиотерапией препаратами капецитабин или капецитабин и оксалиплатин (по стандартным схемам) с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЭ. Всем больным до начала НХЛТ и повторно, после ее окончания перед операцией, было выполнено МРТ-исследование с целью определения местной распространенности опухоли и оценки эффекта НХЛТ. Исследование выполняли на 1,5 Т МР-томографе с получением T2-ВИ (взвешенных изображений) высокого разрешения, ориентированных перпендикулярно и вдоль длинной оси кишки на уровне опухоли. МРТ-оценку ответа опухоли после НХЛТ проводили по шкале mrTRG, предложенной исследовательской группой MERCURY [9]. Согласно этой шкале, основанной на визуальной оценке соотношения между остаточной опухолевой тканью и фиброзом на T2-ВИ, выделяют 5 степеней регрессии: наименьшему значению шкалы (mrTRG1) соответствует максимальная выраженность ответа, наибольшему (mrTRG5) — его отсутствие. При mrTRG1 признаки патологических изменений в ложе опухоли полностью отсутствуют. При mrTRG2 сигнал средней интенсивности от опухоли полностью или практически полностью замещен низким сигналом, изоинтенсивным скелетным мышцам и соответствующим фиброзной ткани. При mrTRG3 наряду с участками фиброза сохраняется значительное количество опухолевой ткани, которая при mrTRG4 преобладает над фиброзом. При mrTRG5 признаки фиброза отсутствуют.

Патоморфологическое исследование операционных препаратов проводилось в соответствии со стандартным протоколом и завершалось макро- и микроскопическим описанием операционного препарата. При оценке химиолучевого патоморфоза в гистологических препаратах определяли соотношение клеток опухоли и фиброза, считая достижением pCR отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток с замещением опухолевой ткани некрозом с элементами соединительной ткани.

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов, из 130 больных pCR был зарегистрирован у 13 (10%). Эти пациенты были включены в дальнейшее исследование для изуче-

ния МРТ-картины полного ответа. Медиана промежутка между НХЛТ и операцией у них составила 8 нед (в интервале 6–10 нед), медиана промежутка МРТ–операция — 5 дней (в интервале 3–17 дней).

Для анализа МРТ-картины рСР использовали результаты как проспективной оценки (т.е. значения TRG из протоколов МРТ-исследования в историях болезни), так и повторного (ретроспективного) пересмотра архивных МРТ-изображений, который был доступен для 10 из 13 случаев рСР. Для последующего сопоставления с патоморфологическими данными и установления МРТ-патоморфологических параллелей при повторном пересмотре этих случаев было проведено детальное описание МР-картины рСР с использованием качественной оценки интенсивности сигнала в режиме T2 по номинальной шкале, согласно которой выделяли: низкий, средний, умеренно повышенный и высокий МР-сигнал. Низким считали сигнал, изоинтенсивный сигналу от скелетных мышц, средним — сиг-

нал, характерный для первичной опухоли, не содержащей муцина; высокий сигнал соответствовал сигналу жидкости и определялся при наличии муцина; сигнал промежуточной интенсивности между средним и высоким классифицировали как умеренно повышенный. Отмечали также локализацию сигнала относительно просвета кишки, условно выделяя внутренний и наружный слои стенки. Наружный контур характеризовали как ровный или неровный за счет гипоинтенсивных спикул.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ответ опухоли на НХЛТ был оценен как mrTRG1 — в 1 случае (8%), mrTRG2 — в 10 случаях (77%), mrTRG3 — в 2 случаях (15%). Таким образом, проспективная оценка МРТ-картины рСР в большинстве случаев соответствовала mrTRG2.

Изображение узлового экстрамурального компонента опухоли при рСР не исчезало полностью,

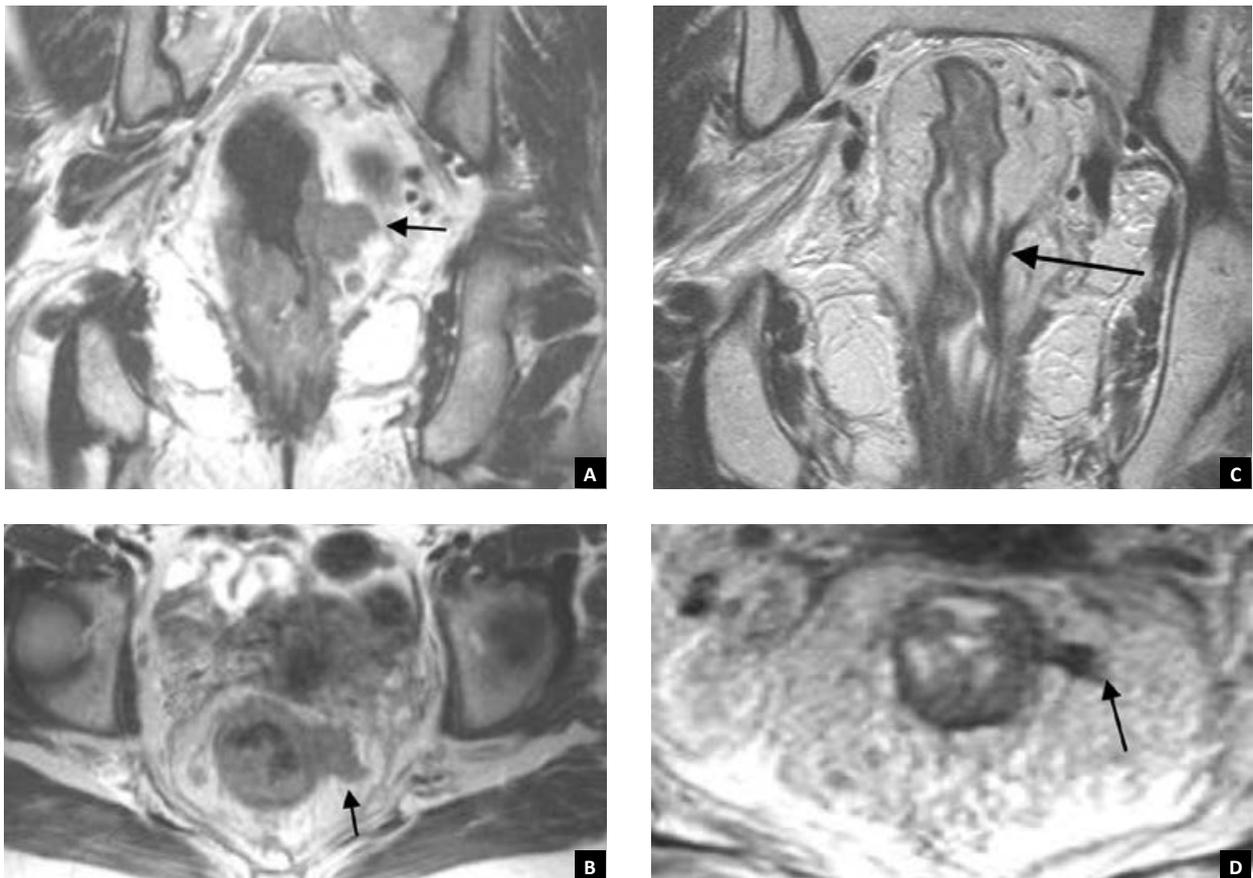


Рис. 1. Данные МРТ через 9 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом, T2-ВИ в коронарной и аксиальной плоскостях: а) и б) до лечения; с) и д) после лечения. Стрелкой отмечен экстрамуральный компонент опухоли.

Fig. 1. The MRI data 9 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response, T2-VI in the coronary and axial planes: a) and b) – before treatment; c) and d) – after treatment. The arrow marks the extramural component of the tumor.

но сокращалось в размерах и замещалось низким сигналом фиброза, распространение которого в мезоректуме в виде узкого фиброзного тяжа могло достигать мезоректальной фасции с ее втяжением (рис. 1).

MPT-картина pCR проспективно была оценена как mrTRG 3 дважды: в случае слизистой карциномы и в случае опухоли, осложненной, по данным первичного стадирования, параканкротическим абсцессом, остаточные воспалительные изменения в области которого после НХЛТ имели среднюю интенсивность сигнала, симулировавшую опухолевую ткань.

Регионарные мезоректальные лимфоузлы на момент первичного MPT-стадирования визуализировались у 7 из 13 больных; после НХЛТ они полностью регрессировали у 6 больных, в связи с чем у 12/13 больных (92%) была установлена категория yN0 (рис. 2). В одном случае сохранившиеся на уровне опухоли лимфатические узлы имели высокий МР-сигнал в центре, которому при ги-

стологическом исследовании соответствовала кистозная трансформация с некротическим детритом (рис. 3).

По данным патоморфологического исследования операционных препаратов, макроскопическая картина pCR в сроки от 6 до 10 нед после окончания НХЛТ у всех пациентов была представлена язвенным дефектом диаметром от 0,4 см до 3 см. При микроскопическом исследовании опухолевые клетки в операционных препаратах отсутствовали. В дне и стенках язвенного дефекта определялись некротические массы, в стенке кишки — грануляционная ткань различной степени зрелости и фиброз.

Результаты ретроспективной оценки T2-ВИ при pCR приведены в таблице.

При ретроспективной MPT-оценке pCR в большинстве случаев (8/10) была отмечена неоднородная интенсивность сигнала на уровне язвенного дефекта с умеренно повышенным сигналом от внутреннего слоя стенки кишки и низким сигналом

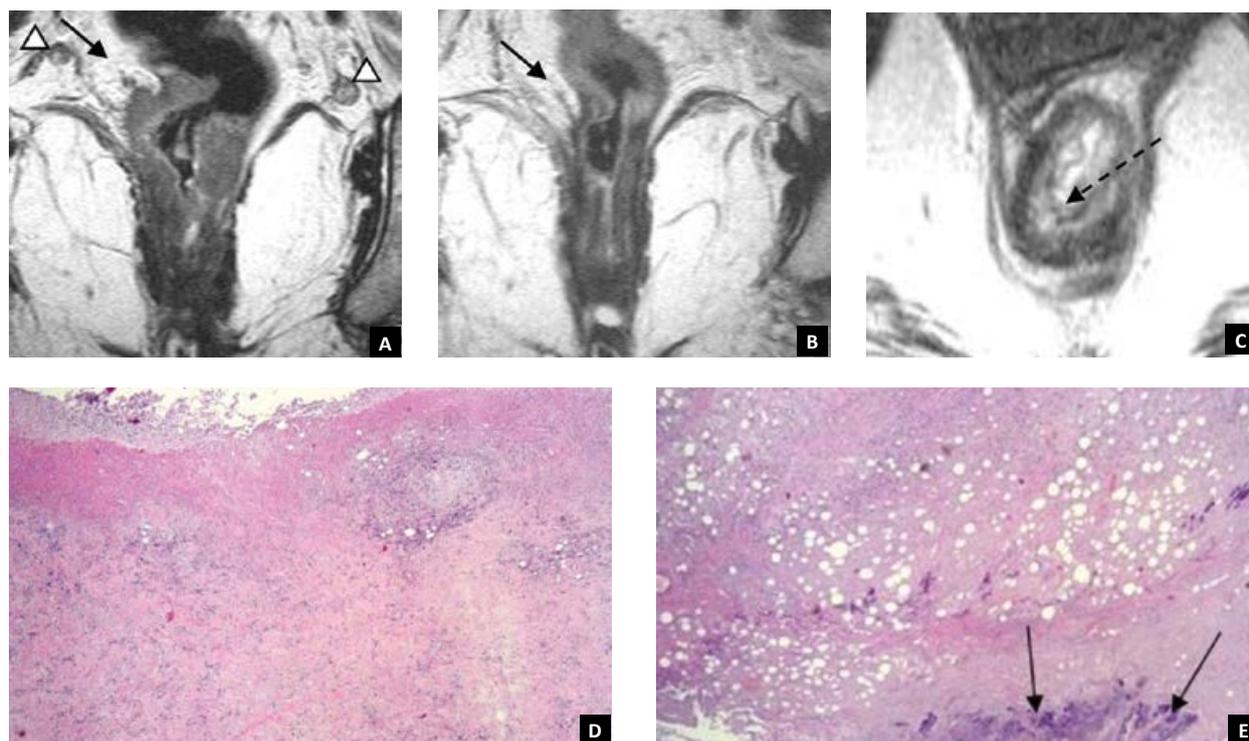
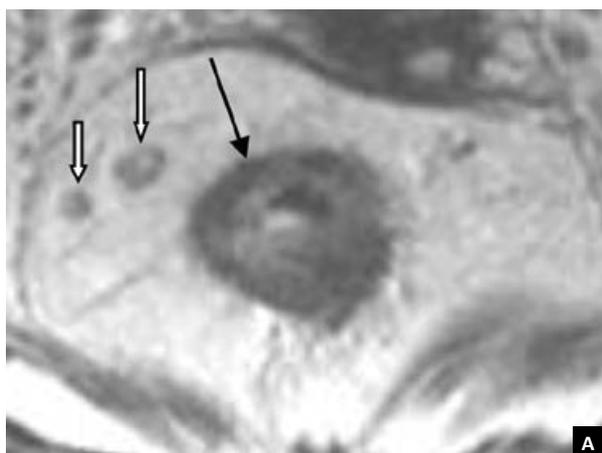


Рис. 2. Данные MPT через 10 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом. T2-взвешенные изображения: а) опухоль до лечения с экстрамуральным распространением (стрелка) и метастазами в латеральные тазовые лимфоузлы (головки стрелок); б) после лечения, опухоль и экстрамуральный компонент замещены фиброзом (стрелка), регрессия лимфоузлов; в) гипоинтенсивные включения в местах отложения солей кальция (пунктирная стрелка). Гистологическая картина стенки прямой кишки (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ): д) некроз в области краев и дна хронической язвы, фиброзная ткань с очагами лимфоидной инфильтрации; е) петрификаты (стрелки).

Fig. 2. MRI data 10 weeks after NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response. T2-VI: a) a tumor before treatment with extramural spread (arrow) and metastases to the lateral pelvic lymph nodes (head of arrows); b) – after treatment, the tumor and the extremum component are replaced by fibrosis (arrow), lymph node regression; c) hypo-intense inclusions in places where calcium salts are deposited (dotted arrow). Histological picture of the rectal wall (hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 40$ ): d) necrosis in the region of the edges and bottom of the chronic ulcer, fibrous tissue with foci of lymphoid infiltration; e) petrification (arrows).



по периферии, и в половине случаев — наличие по наружному контуру коротких спикул с низкой интенсивностью сигнала. Интенсивность сигнала исходной опухоли была ниже, чем у внутреннего слоя стенки, и выше, чем у наружного слоя. При гистологическом исследовании в этих случаях дно и стенки язвенного дефекта были покрыты фибриноидным некрозом и грануляционной тканью, постепенно переходящей в фиброзную ткань по мере углубления в толщу стенки. По наружному контуру стенки наблюдалась десмопластическая реакция в виде тяжей фиброзной ткани, идущих от мышечной оболочки в мезоректальную клетчатку (рис. 4).

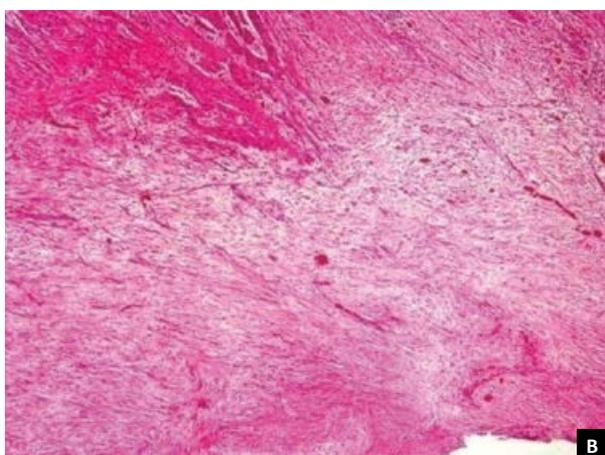


Рис. 3. Данные МРТ через 7 недель после неоадъювантной химиолучевой терапии у больного раком среднеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом: а) T2-ВИ, хроническая язва (черная стрелка), некротизированные мезоректальные лимфоузлы (белые стрелки); гистологическая картина стенки прямой кишки и мезоректального лимфоузла (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ); б) фиброз в ложе опухоли с распространением в мышечную оболочку стенки прямой кишки; в) кистозная трансформация лимфатического узла с некротическим детритом (фигурные стрелки).

Fig. 3. MRI data 7 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the mid-rectal section of the rectum with a confirmed complete response: a) T2-CI, chronic ulcer (black arrow), necrotic mesorectal lymph nodes (white arrows); histological picture of the rectal wall and mesorectal lymph node (hematoxylin-eosin stain, magnification  $\times 40$ ); b) fibrosis in the tumor bed with the rectal wall spreading into the muscle membrane; c) cystic transformation of the lymph node with necrotic detritus (curly arrows).

**Таблица. Характеристика МРТ-изображения подтвержденного полного ответа опухоли прямой кишки на неоадъювантной химиолучевой терапии ( $n = 10$ )**

**Table. Characterization of MRI images of a confirmed complete response of a rectal tumor to NHLT ( $n = 10$ )**

Локализация/Localization	Интенсивность сигнала на T2-ВИ, n%/Signal intensity at T2-WI (n /%)			
	низкая/ low	средняя/ average	выше среднего/ above average	высокая/ high
Внутренний слой стенки кишки/The inner layer of the intestinal wall	2/20	–	8/80	–
Наружный слой стенки кишки/Outer layer of the intestinal wall	10/100	–	–	–
Отдельные фокусы в стенке/Individual foci in the wall	1/10	–	–	1/10
Тяжи по наружному контуру/Fiber bands on an external contour	5/50	–	–	–

При гистологическом исследовании переход от некротических масс и грануляционной ткани к фиброзу характеризовался снижением числа капилляров, увеличением количества коллагеновых волокон, что проявлялось на МР-томограммах изменением умеренно повышенного МР-сигнала на низкий (рис. 3 а).

Импregnация солями кальция в очагах некроза отображалась на МР-томограммах гипоинтенсивными включениями (рис. 2с).

Коллоидный ответ мы наблюдали в случае опухоли с муцинозными включениями, патоморфологически он характеризовался скоплениями муцина, на МР-томограммах опухоль была замещена чередующимися участками фиброза и высокого сигнала, изоинтенсивного жидкости (рис. 5). Учитывая сложность дифференциации жизнеспособной муцинпродуцирующей опухоли и скоплений муцина

в некротизированной опухолевой ткани, степень регрессии опухоли в этом случае проспективно была оценена как TRG3.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Достижение полного исчезновения опухоли после НХЛТ местнораспространенного рака прямой кишки, то есть достижение pCR, дает возможность индивидуализировать дальнейшую лечебную тактику вплоть до полного отказа от хирургического лечения. Так, для пациентов, не имеющих клинических признаков опухоли, то есть с cCR, была предложена стратегия активного динамического наблюдения (Watch & Wait), дающая результаты, по крайней мере, не уступающие радикальному хирургическому лечению [10]. Однако эта стратегия требует тщательного клинического отбора па-

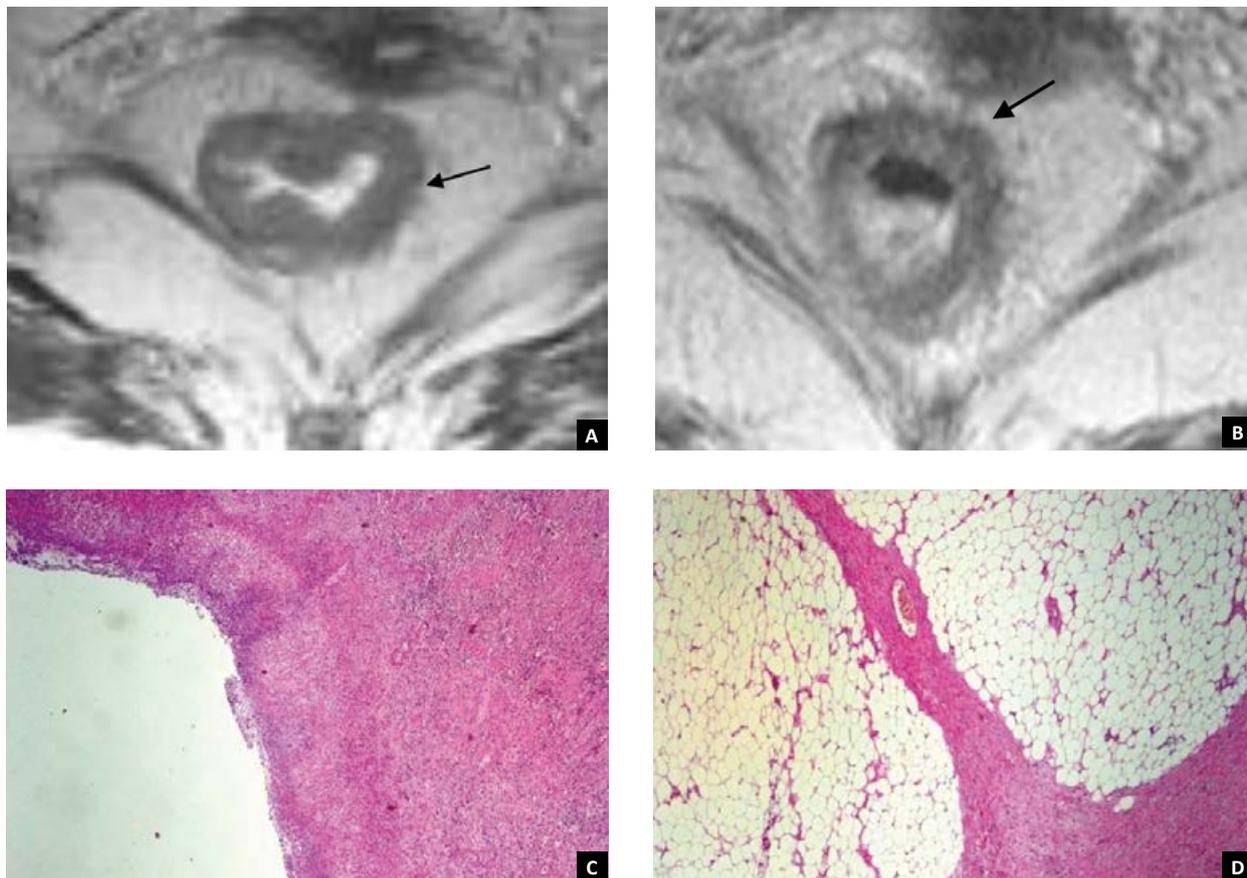


Рис. 4. Данные МРТ через 9 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с подтвержденным полным ответом. Т2-взвешенных изображениях: а) опухоль (стрелка) до лечения; б) хроническая язва после лечения (стрелка); гистологическая картина стенки прямой кишки (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ); с) фибринозно-лейкоцитарные массы и грануляции по поверхности язвенного дефекта; d) фиброзная ткань с десмопластической реакцией по наружному контуру мышечной стенки.

Fig. 4. MRI data 9 weeks after the NHLT in a patient with cancer of the lower ampullae of the rectum with a confirmed complete response. T2-VI: a) a tumor (arrow) before treatment; b) chronic ulcer after treatment (arrow); histological picture of the rectal wall (hematoxylin-eosin stain, magnification  $\times 40$ ); c) fibrin-leukocyte mass and granulation on the surface of the ulcer; d) fibrous tissue with a demoplastic reaction along the outer contour of the muscular wall.

циентов, единое мнение об оптимальных сроках и объеме которого до настоящего времени не выработано. основоположница стратегии Wach & Wait Анжелита Хабр-Гамма считала критериями cCR отсутствие остаточной язвы при ректоскопии или отрицательный результат биопсии [11]. Современные подходы к оценке cCR варьируются, так, по данным литературы только в Великобритании существует более 70 вариантов определения полного клинического ответа, включающих различные методы визуализации [12]. Существенно различаются и сроки оценки эффекта НХЛТ: от 4–6 нед до 24 нед после ее окончания. В объем клинического обследования, как правило, включают пальцевое ректальное исследование, ректоскопию, ТРУЗИ/МРТ и, в некоторых случаях, — эндоскопию с биопсией [13]. В этом контексте особую роль приобретают возможности методов визуализации, в частности

МРТ, в оценке результата НХЛТ. Поскольку в МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации на протяжении многих лет успешно сочетаются экспериментальные исследования и их клиническое применение [14], нами был проведен детальный анализ формирования МРТ-картины pCR на основании МРТ-патоморфологических сопоставлений, который должен способствовать выработке адекватных МРТ-критериев диагностики cCR.

По нашим данным, проспективная МРТ-оценка на сроке 6–10 нед после окончания НХЛТ в 77% случаев pCR соответствовала mrTRG2. При гистологическом исследовании макроскопическая картина pCR на этом сроке во всех случаях имела вид более или менее крупного язвенного дефекта. Микроскопические изменения состояли в полном исчезновении паренхиматозных элементов опухоли и развитии в ее стро-

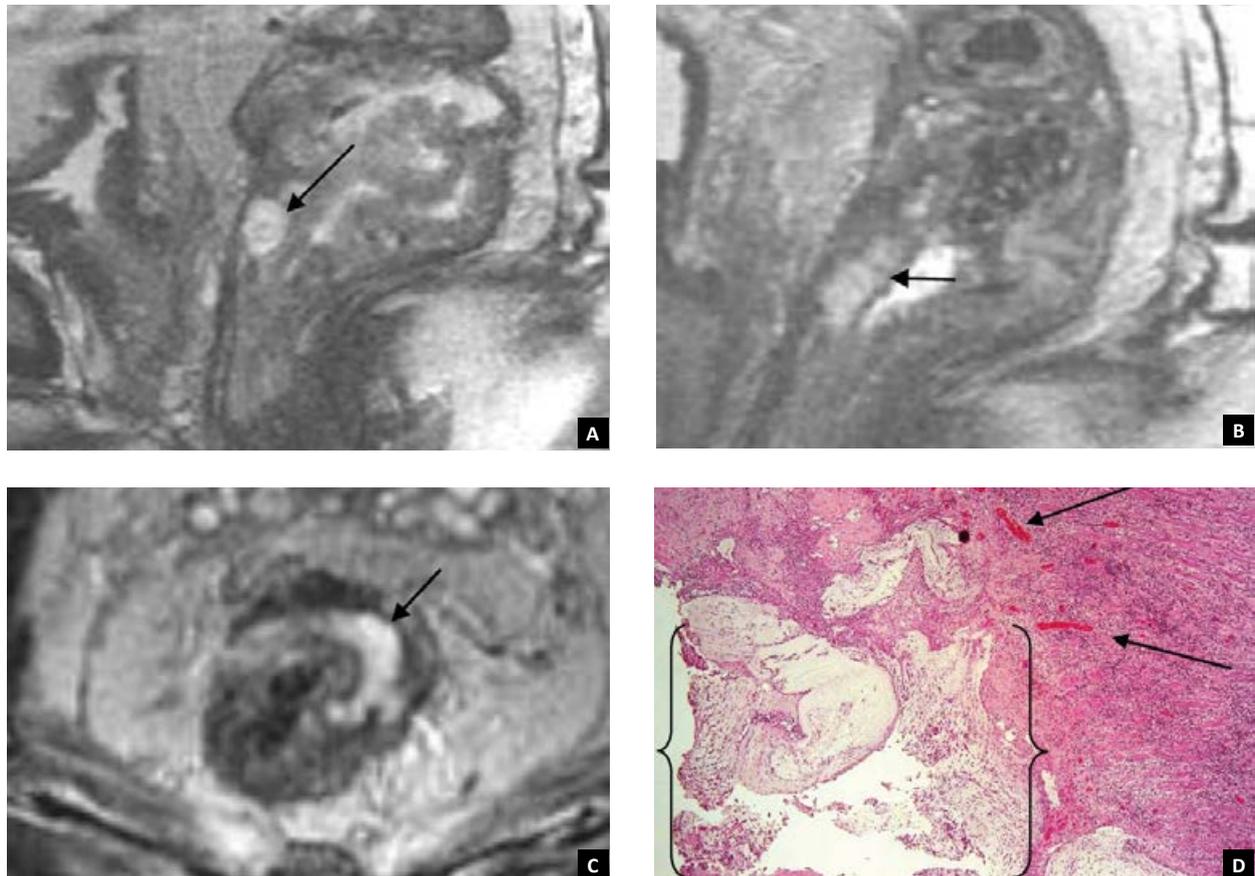


Рис. 5. Данные МРТ при подтвержденном полном ответе слизеобразующей опухоли через 8 недель после неoadъювантной химиолучевой терапии у больного раком среднеампулярного отдела прямой кишки: T2-взвешенные изображения на уровне опухоли, стрелкой отмечено скопление муцина: а) до лечения; б) и в) после лечения; д) гистологическая картина в области язвенного дефекта (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 40$ ) — обширные «озера» слизи (фигурные скобки) и грануляционная ткань (стрелки) в пределах слизистой оболочки и подслизистой основы.

Fig. 5. MRI data with a confirmed complete response to a mucous-forming tumor 8 weeks after NHLT in a patient with cancer of the mid-rectal section of the rectum: T2-Cl at the tumor level, the arrow indicates the accumulation of mucin: a) before treatment; b) and c) — after treatment; d) a histological picture of the ulcerative defect (hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 40$ ) — extensive “lakes” of mucus (braces) and granulation tissue (arrows) within the mucous membrane and submucosa.

мальном компоненте процессов дистрофии, некроза, воспаления, нарушения крово- и лимфообращения, иногда с формированием внеклеточных скоплений муцина и петрификатов. Итогом эффективного лечения являлось разрастание на месте опухоли соединительной ткани. Данные литературы свидетельствуют, что совокупность проявлений лучевого патоморфоза изменяется в зависимости от длительности интервала между завершением НХЛТ и его патоморфологической оценкой, т. е. операцией [15, 16]. По мере увеличения интервала между НХЛТ и операцией отмечается нарастание фиброзных изменений в виде очагового и диффузного разрастания соединительной ткани и формирования фиброзной капсулы вокруг опухоли. Все эти процессы находят отображение на T2-ВИ в виде изменения интенсивности сигнала первичной опухоли. Проведенное нами МРТ-патоморфологическое сопоставление в сроки 6–10 нед после НХЛТ позволило установить, что МР-картину полного ответа опухоли на T2-ВИ в большинстве случаев формировал низкий сигнал фиброза в периферических отделах стенки, распространяющийся и на экстрамуральный компонент в мезоректальной клетчатке, и умеренно повышенный сигнал некротических масс по внутренней поверхности стенки, в области язвенного дефекта. Наличие кальцинатов в этом слое приводило к фокальному снижению МР-сигнала. Достаточно часто при pCR на МР-томограммах наблюдалась гипоинтенсивная тяжесть по наружному контуру мышечной стенки, которой при гистологическом исследовании соответствовали тяжи из пролиферирующих миеоэпителиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток.

Гистологическая многокомпонентность pCR находила отражение на МР-томограммах в локальных неоднородностях МР сигнала, что может затруднить диагностику полного ответа на основе T2-ВИ высокого разрешения, снижая, в первую очередь, ее чувствительность, поскольку не всегда можно надежно дифференцировать интенсивность сигнала воспалительно-некротических и коллоидных изменений от остаточной опухоли.

#### Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32 (15):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3769

Таким образом, в ходе исследования были уточнены наиболее типичная МР-картина pCR и патоморфологические основы ее формирования, однако для оценки возможностей использования этой МРТ-картины, при отборе пациентов с cCR, мы планируем продолжение исследования с целью определения ее специфичности. Кроме того, ограничением исследования является невозможность включения в него МР-диффузии, так ее начали использовать в нашем Центре с декабря 2016 г., в результате чего данные МР-диффузии отсутствуют у большинства пациентов, включенных в исследование. В дальнейшем исследование будет продолжено с включением результатов МР-диффузии.

#### ВЫВОДЫ

1. Проспективная МРТ-оценка pCR рака прямой кишки на НХЛТ на основе T2-ВИ высокого разрешения в 77% случаев соответствовала TRG2 и в 92% — yN0.
2. МРТ-картина pCR рака прямой кишки формировалась за счет стромальных изменений на месте опухоли и была обусловлена совокупностью признаков лучевого патоморфоза, включающих проявления деструктивных, регенераторных и воспалительных процессов, что определяло ее многообразие.
3. При pCR в сроки 6–10 нед после окончания полихимиотерапии у всех пациентов определялся язвенный дефект, которому на T2-ВИ в 80% случаев соответствовал умеренно повышенный МР-сигнал внутренней части стенки прямой кишки, обусловленный некротическими изменениями и грануляциями, и во всех случаях — низкий МР-сигнал наружного слоя стенки кишки от более зрелой соединительной ткани, наружный контур в 50% случаев был тяжистым за счет десмопластической реакции; отложениям извести соответствовали гипоинтенсивные включения, а «слизистым озерам» — включения с высокой интенсивностью сигнала и четкими контурами.

3. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahé MA, et al. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015 May;115 (2):246–52. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.003
4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy:

long-term results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240 (4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32

5. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29 (35):4633–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176

6. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068

7. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 7;22 (37):8414–8434. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414

8. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Южаков В.В., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Опухолевый ответ на неoadъювантную терапию при колоректальном раке. *Здоровье и образование в XXI веке.* 2018;20 (4):99–108

9. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.

10. Li J, Li L, Yang L, Yuan J, Lv B, Yao Y, Xing S. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Jul 12;7 (28):44857–44870. DOI: 10.18632/oncotarget.8622

11. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum.* 2009 Dec;52 (12):1927–34. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ba14ed

12. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis.* 2010 Apr;12 (4):327–33. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01962.x

13. Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis.* 2015 Jun;30 (6):769–74. DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2

14. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск.* 2017;26 (2):26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40

15. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg.* 2013 Jun;100 (7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112

16. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Mar;17 (1):13–24. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.012

## References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. (editor) The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. (In Russian).

2. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 20;32 (15):1554–62. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3769

3. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahé MA, et al. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol.* 2015 May;115 (2):246–52. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.003

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004 Oct;240 (4):711–7; discussion 717–8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32

5. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 10;29 (35):4633–40. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176.

6. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068

7. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, Chand M, West NP, Abulafi AM, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 7;22 (37):8414–8434. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414

8. Mozerov SA, Komin YuA, Novikov NYu, Yuzhakov VV, Pashkin SB, Mozerova ES. Tumor response to neoadjuvant therapy in colorectal cancer. *Health & Education Millemmium.* 2018;20 (4):99–108. (In Russian).

9. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MER-

CURY experience. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29 (28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.

10. Li J, Li L, Yang L, Yuan J, Lv B, Yao Y, Xing S. Wait-and-see treatment strategies for rectal cancer patients with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 12;7 (28):44857–44870. DOI: 10.18632/oncotarget.8622

11. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009 Dec;52 (12):1927–34. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181ba14ed

12. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML. Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis*. 2010 Apr;12 (4):327–33. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2009.01962.x

13. Smith RK, Fry RD, Mahmoud NN, Paulson EC. Surveillance

after neoadjuvant therapy in advanced rectal cancer with complete clinical response can have comparable outcomes to total mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jun;30 (6):769–74. DOI: 10.1007/s00384-015-2165-2

14. Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiation and Risk*. 2017;26 (2):26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (In Russian).

15. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Jun;100 (7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112

16. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17 (1):13–24. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.10.012

#### Информация об авторах:

Березовская Татьяна Павловна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник клинико-морфологического отдела Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. RCIID <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Мозеров Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, заведующий клинико-морфологическим отделом Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

Дайнеко Яна Александровна, научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Невольских Алексей Алексеевич, д. м. н., заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Шавладзе Зураб Николаевич, к. м. н., заведующий отделом лучевой диагностики Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8232-3422>

Иванов Сергей Анатольевич, д. м. н., директор Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

#### Information about authors:

Tatiana P. Berezovskaya, MD, PhD, DSc, professor, chief researcher, clinical and morphological department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Sergey A. Mozzerov, MD, PhD, DSc, professor, head of clinical and morphological department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2168-2616>

Yana A. Dayneko, research fellow A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Aleksey A. Nevolskikh, MD, PhD, DSc, deputy director for clinical care, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Zurab N. Shavladze, MD, PhD, head of radiation diagnostics, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8232-3422>

Sergey A. Ivanov, MD, PhD, DSc, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin, academician of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>