



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

Втора катедра по вътрешни болести
УС по гастроентерология, хепатология и хранене

Роля на ендоскопията при оценка на отговора след неоадювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на

Д-р Александър Димитров Трифонов

Научна специалност „Гастроентерология“

Научен ръководител

Доц. д-р Александър Каменов Златаров, д.м.

Официални рецензенти

Проф. д-р Крум Сотиров Кацаров, д.м.н.

Проф. д-р Петко Иванов Карагъзов, д.м.

Варна, 2026

Дисертационният труд е представен в 139 страници и съдържа 22 фигури и 32 таблици. Библиографията обхваща общо 113 литературни източника, от които 4 на кирилица и 109 на латиница. Всички включени в дисертацията изследвания са извършени в УМБАЛ „Света Марина“-Варна.

Дисертационният труд е обсъден на открито заседание на Катедрения съвет на катедра „Втора катедра по Вътрешни болести“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна (Протокол № 102-3328 / дата: 19.12.2025 г.) и е приет и насочен за публична защита пред Научно жури в състав:

Външни членове:

- 1. Проф. д-р Крум Сотиров Кацаров, д.м.н.** – хабилитиран в професионално направление 7.1. Медицина, Военномедицинска академия – гр. София
- 2. Проф. д-р Петко Иванов Карагъзов, д.м.** – хабилитиран в професионално направление 7.1. Медицина, УМБАЛ Токуда ЕАД – гр. София
- 3. Доц. д-р Зорница Веселинова Горчева, д.м.** – хабилитирана в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет– гр. Плевен

Резервен външен член:

- 1. Доц. д-р Александър Крумов Кацаров, д.м.** – хабилитиран в професионално направление 7.1. Медицина, Военномедицинска академия – гр. София

Вътрешни членове:

- 1. Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.** – хабилитирана в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет– гр. Варна
- 2. Проф. д-р Антония Йорданова Атанасова, д.м.н.** – хабилитирана в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет– гр. Варна

Резервен вътрешен член:

- 1. Доц. д-р Петар Стамов, д.м.** – хабилитиран в професионално направление 7.1. Медицина, Медицински университет– гр. Варна

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 08.04.2026 г. от 12:30 часа хибридно в зала 1101 в УМБАЛ „Св. Марина“, ет. 11, Клиника по Гастроентерология и онлайн в платформата „Webex”.

СЪДЪРЖАНИЕ:

1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
2.1 Цел.....	8
2.2 Задачи	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	9
3.1 Материали	9
3.2 Методи.....	9
3.2.1 Дизайн на проучването	9
3.2.2 Включващи критерии.....	9
3.2.3 Изключващи критерии.....	9
3.2.4. Клиничен преглед.....	10
3.2.5. Туморни характеристики.....	10
3.2.5.1 Стадий на заболяването	10
3.2.5.2 Локализация и обхват на тумора	10
3.2.5.3 МРТ-характеристики на тумора	10
3.2.5.4. Ендоректална ехография	11
3.2.5.5. 18F-FDG ПЕТ/КТ	11
3.2.6 Лабораторни изследвания.....	12
3.2.7. Неoadювантна лъчехимиотерапия.....	12
3.2.7.1. Предписание на дозата и фракциониране.....	13
3.2.7.2. Дозиметрично планиране	13
3.2.7.3 Химиотерапевтичен режим	13
3.2.8. Ендоскопска биопсия	13
3.2.9. Оценъчни скали	13
3.2.9.1. Ендоскопска класификация на клиничния отговор съгласно Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).....	13
3.2.9.2. Магнитнорезонансна оценка на посттерапевтичния туморен регрес (mrTRG)	14
3.2.9.3. Патологоанатомична оценка на хирургичен резектат.....	15

3.2.9.3.1. Определяне на урТ	16
3.2.9.3.2. Определяне на урN.....	16
3.2.9.3.3. Определяне степента на туморен регрес по Dworak	17
3.2.10. Хирургични техники.....	17
3.2.10.1. Ниска предна резекция (LAR).....	17
3.2.10.2. Абдоминоперинеална резекция (APR).....	17
3.2.11. Статистически методи	18
3.2.11.1 Описателна статистика	18
3.2.11.2 Анализ на асоциации между категориални променливи	18
3.2.11.3 Сравнение на количествени показатели между групи	19
3.2.11.4 Корелационен анализ	19
3.2.11.5 Анализ на преживяемостта.....	19
3.2.11.6 Графична визуализация	19
3.2.11.7 Ниво на статистическа значимост	19
3.2.12. Етични аспекти	20
3.2.12.1. Етично одобрение.....	20
3.2.12.2. Защита на личните данни	20
4. РЕЗУЛТАТИ	21
4.1 Състав на извадката.....	21
4.2. Описателна статистика на извадката.....	21
4.3. Резултати по задача 1: Да се анализират демографските, клиничните, образните и патологичните характеристики на изследваната кохорта пациенти с ректален карцином, провели неоадювантна лъчехимиотерапия (нЛХТ).....	29
4.4. Резултати по задача 2: Да се дефинират прогностичните фактори, асоциирани с постигане на клиничен пълен отговор (сCR) след нЛХТ.	36
4.5. Резултати по задача 3: Да се изследва асоциацията между степента на клиничен отговор, определена ендоскопски (сCR, nCR, iCR) с образни и туморни характеристики след нЛХТ.....	38
4.6. Резултати по задача 4: Да се извърши сравнителен анализ между пациентите с добър клиничен отговор (сCR+nCR) и тези с непълен клиничен отговор (iCR).....	41

4.7. Резултати по задача 5: Да се оцени влиянието на времевия интервал до първата контролна ендоскопия върху патологичния туморен отговор след неоадювантна лъчехимиотерапия.....	42
4.8. Резултати по задача 6: Да се анализира асоциацията между клинични, ендоскопски и образни показатели и вероятността за постигане на патологичен пълен отговор (pCR).....	44
5. ДИСКУСИЯ.....	47
5.1. Обобщение на основните резултати.....	47
5.2. Съпоставка с данните от литературата	48
5.2.1. Характеристики на кохортата и честота на отговор.....	48
5.2.2. Прогностични фактори за клиничен пълен отговор.....	49
5.2.3. Връзка между ендоскопски, образни и патологични показатели	50
5.2.4. Локализация на тумора и клиничен отговор	51
5.2.5. Интервал до първата контролна оценка.....	51
5.3. Методологични особености и ограничения на проучването	52
5.4. Клинично приложение и значение на ендоскопията в мултимодалната оценка	53
5.5. Перспективи за бъдещи изследвания	54
6. ИЗВОДИ	55
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	56
8. ПРИНОСИ.....	58
8.1. Научни приноси.....	58
8.2. Научно-приложни приноси	58
ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	60

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

КТ	Компютърна томография
МРТ	Магнитнорезонансна томография
нЛХТ	Неoadювантна лъчехимиотерапия
ПЕТ/КТ	Позитронна емисионна томография/компютърна томография

На латиница:

APR	Abdominoperineal resection – абдоминоперинеална резекция
CBCT	cone beam CT – компютърна томография с конусовиден сноп
cCR	Clinical complete response – клиничен пълен отговор
CEA	Carcinoembryonic antigen – карциноембрионален антиген
ctDNA	Circulating tumor DNA – циркулиращо туморно ДНК
DWI	Diffusion-weighted imaging – дифузионно-зависима визуализация
EMR	Endoscopic mucosal resection – ендоскопска мукозна резекция
EMVI	Extramural venous invasion – екстрамурална венозна инвазия
ERUS	Endorectal ultrasound – ендоректална ехография
eFTR	Endoscopic Full Thickness Resection – ендоскопска пълнослойна резекция
ESD	Endoscopic submucosal dissection – ендоскопска субмукозна дисекция
ESMO	European Society for Medical Oncology – Европейско дружество по медицинска онкология
iCR	incomplete response – непълен клиничен отговор
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy – интензивно модулирана радиотерапия
KV-imaging	Kilovoltage Imaging – киловолтажни изображения
MERCURY	Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence
MRF	mesorectal fascia – мезоректалната фасция
mrTRG	MRI-based tumor regression grade – степен на регресия по МРТ
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NBF	neutral buffered formalin – неутрален буфериран формалин
nCR	Near-complete response – почти пълен отговор
OPRA	Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma – име на клинично проучване
OR	odds ratio – коефициент на шансовете
pCR	Pathologic complete response – патологичен пълен отговор
SD	standart deviation – стандартно отклонение
SUV	Standardized uptake value – стандартизирана стойност на усвояване
TME	Total mesorectal excision – тотална мезоректална ексцизия
TNT	Total neoadjuvant therapy – тотална неoadювантна терапия
TRG	Tumor regression grade – степен на регресия на тумора
uT stage	ultrasound-based T staging – ултразвуково определен Т-стадий
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy – обемно ротационно интензитет-модулирано лъчелечение
W&W	“watch and wait” – стратегия „наблюдение и изчакване“
ypN	Post-treatment nodal status (ypN) – патологичен N-стадий след лечение
ypT	Post-treatment primary tumor (ypT) – патологичен T-стадий след лечение

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Заболяванията на ректума и в частност злокачествените такива са проблем с огромна здравна и социална значимост. Това произхожда от няколко факта- на първо място големия брой засегнати в световен мащаб, на второнарастващия дял сред тях на млади хора в трудоспособна възраст и накрая, но не на последно място- от анатоомофизиологичните особености на зоната, превръщащи терапевтичните интервенции в истинско предизвикателство. Потенциалното нарушение в качеството на живот е толкова значимо, че все по-голям дял от пациентите са готови дори на компромис с онкологичните резултати в името на съхранение интегритета и функцията на органа. Както казва американският проктолог Уолтър Карл Борнемайер (Walter C. Bornemeier) в своя фундаментална статия, посветена на сфинктер предпазваща хемороидектомия *„Казват, че човекът е успял там, където животните са се провалили, благодарение на умелото използване на ръцете си, но в сравнение с ръцете аналният сфинктер е далеч по-съвършен. Ако в шепите си държите смес от течност, твърда материя и газ и през малък отвор на дъното се опитате да изпуснете само газа, ще се провалите. А аналният сфинктер го може. Изглежда, че той прави разлика между твърда материя, течност и газ. Изглежда, че „знае“ дали собственикът му е сам или с някого, дали стои прав или е седнал, дали е с панталони или без. Нито един друг мускул в тялото не е толкова верен пазител на човешкото достойнство и в същото време толкова готов да се притече на помощ. Мускул като този си заслужава да бъде пазен.“*(1) Това налага непрекъснатото развитие в сферата, довело до революционни успехи и продължаващи неспирни усилия в борбата с рака на ректума.

През последните две десетилетия неoadювантната лъчехимиотерапия (нЛХТ) и тоталната неoadювантна терапия (Total neoadjuvant therapy, TNT) доведоха до значимо подобряване на локалния контрол, резектабилността и честотата на органосъхраняващо лечение.

Прецизната оценка на терапевтичния отговор е ключова за стратификацията на риска, вземането на решения за радикална операция срещу стратегии за запазване на органа (вкл. „наблюдение и изчакване“) и за прогнозата. Ендоскопията заема централно място в този процес – от първичната диагностика и локалното стадиране, през оценката на клиничния отговор, до дългосрочното наблюдение – но има методологични ограничения, които изискват мултимодален подход, комбиниращ клинично изследване, магнитнорезонансна томография (МРТ) и при нужда други техники.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1 Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се извърши ретроспективно наблюдателно едноцентрово кохортно проучване при пациенти над 18-годишна възраст с ректален карцином, подложени на неoadювантна лъчехимиотерапия, насочено към определяне ролята на ендоскопията при оценка на отговора към проведеното лечение.

2.2 Задачи

С оглед изпълнението на поставената цел се формулират следните задачи:

1. Да се анализират демографските, клиничните, образните и патологичните характеристики на изследваната кохорта пациенти с ректален карцином, провели неoadювантна лъчехимиотерапия (нЛХТ).
2. Да се дефинират прогностичните фактори, асоциирани с постигане на клиничен пълен отговор (cCR) след нЛХТ.
3. Да се изследва асоциацията между степента на клиничен отговор, определена ендоскопски (cCR, nCR, iCR) с образни и туморни характеристики след нЛХТ.
4. Да се извърши сравнителен анализ между пациентите с пълен или почти пълен клиничен отговор (cCR+nCR) и тези с непълен клиничен отговор (iCR).
5. Да се оцени влиянието на времевия интервал до първата контролна ендоскопия върху патологичния туморен отговор след неoadювантна лъчехимиотерапия.
6. Да се анализира асоциацията между клинични, ендоскопски и образни показатели и вероятността за постигане на патологичен пълен отговор (pCR).

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Материали

В рамките на настоящото проучване бяха анализирани данни от медицинската документация на общо 157 пациенти със злокачествени новообразувания на ректума, подложени на неоадювантна лъчехимиотерапия в Клиниката по лъчелечение към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна, за периода 2019–2024 г. Всички включени в изследването пациенти са на възраст над 18 години.

3.2 Методи

Извърши се ретроспективен анализ на данните, налични в специализирания болничен софтуер Gamma CodeMaster и SC DICOM PACS Viewer. Медицинската писмена и фотодокументация, както и изображенията от осъществените образни методи бяха ревизирани и подложени на стандартизирано описание.

3.2.1 Дизайн на проучването

Беше проведено ретроспективно, наблюдателно, едноцентрово кохортно проучване при пациенти над 18 години с ректален карцином, лекувани с неоадювантна лъчехимиотерапия в Клиниката по лъчелечение към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна, за периода 2019–2024 г.

3.2.2 Включващи критерии

- Пациенти с диагноза злокачествено новообразование на ректума (МКБ-10: C20);
- Пациенти с хистологично потвърден аденокарцином на ректума.
- Пациенти с инвазивен ректален карцином (T2-T4);
- Пациенти провели неоадювантна лъчехимиотерапия в Клиниката по лъчелечение към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна;
- Пациенти на възраст над 18 години;
- Пациенти с налична писмена, фотодокументация и изображения от клинични, ендоскопски и образни изследвания от периода на проследяване след лечение.

3.2.3 Изключващи критерии

- Пациенти с други хистологични варианти на злокачествени тумори на ректума (неепителни неоплазми, анален карцином и др.);
- Пациенти с ректален аденокарцином в метастатичен стадий при диагнозата (M1);

- Пациенти със синхронно или метакронно злокачествено заболяване;
- Пациенти, които не са завършили пълния курс неoadювантна лъчехимиотерапия;
- Пациенти на възраст под 18 години;
- Пациенти, при които липсва необходимата за целите на изследването медицинска документация.

3.2.4. Клиничен преглед

Клиничната оценка включваше ректално туше, чрез което се определяха наличието или отсъствието на палпируема туморна формация, нейната консистенция, подвижност и приблизително отстояние от аналния ръб. Изследването се използваше като част от комплексната оценка на терапевтичния отговор след неoadювантната лъчехимиотерапия и за класифициране на клиничния отговор (сCR, nCR, iCR).

3.2.5. Туморни характеристики

3.2.5.1 Стадий на заболяването

На анализ бяха подложени данните от медицинска документация на пациенти с ректален карцином в неметастатичен стадий II/III (T2-4;N0-2;M0) спрямо TNM-класификацията. Определянето на стадия на заболяването се осъществи чрез МРТ на малък таз, КТ с интравенозно контрастно усилване на гръден кош и абдомен и 18F-FDG ПЕТ/КТ.

3.2.5.2 Локализация и обхват на тумора

Спрямо дистанцията си от аналния ръб ректалните карциноми бяха класифицирани като ниско (0-6см), средно (7-11см) и високо (12-15см) разположени.

Определи се циркумферентният обхват на формацията, като се обособиха четири групи, съответно- 0-25% от циркумференцията, 25-50%, 50-75% и над 75%.

Измери се и максималния туморен диаметър, определен в сантиметри.

Изследванията са осъществени чрез флексибилна колоноскопия със система Olympus Exera III и Olympus Evis X1.

3.2.5.3 МРТ-характеристики на тумора

Чрез МРТ-T2-претеглени изображения (T2-MRI) и DWI-MRI бяха оценени локалните туморни характеристики, както следва- екстрамурална венозна инвазия (Extramural Venous Invasion, EMVI), наличие на болестно ангажирани лимфни възли (N), отношение на формацията към мезоректалната фасция (Mesorectal Fascia, MRF) (свободна/ангажирана/застрашена). За

застрашена се отчете при разстояние между туморната маса и фасцията <1мм. Изследванията са проведени на апарат за магнитнорезонансна томография Siemens Magnetom Verio 3T.

3.2.5.4. Ендоректална ехография

Необходимо условие за качествено изследване е оптималната подготовка на пациентите, което осъществихме с помощта на осмотичен лаксатив на основата на макрогол в деня на ендоскопското изследване.

След подписване на информирано съгласие за изследването, пациентите се позиционираха в ляво странично положение. Изследването се извършваше с радиален ендоректален трансдюсер с честотен диапазон 3-15MHz. Трансдюсерът се покриваше със стерилен презерватив, след което внимателно се въвеждаше през ануса на пациента над туморната формация и се сканираше последователно от аналния канал към ректосигмоидния преход. Определяше се ултразвуково определения Т-стадий (Ultrasound-based T stage, uT-stage, uT-стадий) и наличието на позитивни лимфни възли в зоната - размер над 5мм, нерегулярни контури и хипоехогенност.

Основни ограничения на методиката са трудните за достъп формации в горен ректум и пострадиационните фиброзни промени, понякога невъзможни за интерпретация.

3.2.5.5. 18F-FDG ПЕТ/КТ

Пациентите, подложени на 18F-FDG ПЕТ/КТ, бяха инструктирани да се въздържат от интензивна физическа активност в продължение на няколко дни преди изследването и да не приемат храна и напитки, съдържащи захар в рамките на 6 часа преди процедурата. Непосредствено преди инжектирането на радиофармацевтика се изследваше нивото на кръвна захар, поради влошеното натрупване на препарата в тъканите при хипергликемия.

Преди провеждане на изследването пациентите отстраняваха металните предмети, които биха могли да доведат до артефакти и подписваха информирано съгласие.

Инжектираше се радиофармацевтик 18F-флуорозехозоксиглюкоза (18F-FDG) в доза 3–5 MBq/kg телесна маса. Пациентите се оставяха в покой за около час за разпределение на препарата в организма.

Самото образно изследване се състоеше от 2 фази- КТ- за анатомична корелация и ПЕТ-част заснемане на метаболитната активност, отнемащо приблизително 20-40 минути.

Впоследствие се извършваше сливане на образите и интерпретацията им чрез нивото на стандартизирана стойност на усвояване (Standardized uptake

value, SUV). За патологични находки се приемаха зони с надфонова метаболитна активност. $SUV > 2.5-3$ в нефизиологични области като мозък, сърце и черен дроб се разглеждаха като потенциално патологична.

Първичният ректален карцином обичайно демонстрираше SUV 5-15. Лимфните възли се интерпретираха като патологично ангажирани при $SUV > 2.5-3$, а далечните метастази - при $SUV > 3$.

Интерпретацията на резултатите се извършваше в контекста на клиничните находки, данните от други образни и лабораторни изследвания, поради риска от фалшиво положителни находки при възпалителни процеси.

Приложението на ПЕТ/КТ в настоящото проучване се свеждаше до няколко важни индикации. На първо място детекцията на метаболитно активни вторични лезии в отдалечени органи с цел предотвратяване на ненужна хирургична интервенция. В допълнение ПЕТ/КТ намираше място като допълнителна модалност при посттерапевтичната оценка на отговора и рестадирането.

Редуцирането на размера на първичния тумор и негативирането на първоначално метаболитно активни лимфни възли се приемаха като индикатори за добър терапевтичен отговор.

Отбеляза се, че при някои специфични хистологични подтипове, като пръстеновидноклетъчен аденокарцином, възможностите за детекция чрез ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ бяха силно ограничени, поради слаба глюкозна метаболитна активност на този тип туморни клетки.

3.2.6 Лабораторни изследвания

При всички включени пациенти беше изследван серумният туморен маркер СЕА като част от рутинната клинична оценка преди започване на неoadювантната терапия и при последващото проследяване след нейното завършване.

Определянето на СЕА се извършваше чрез двуантителен „sandwich“ хемилуминисцентен имуноанализ с автоматизирана аналитична система ADVIA Centaur (Siemens).

Резултатите се изразяваха в ng/mL , като за горна граница на нормата се приемаше стойност $\leq 5.0 \text{ ng/mL}$ съгласно референтните стандарти на използваната лаборатория.

В статистическия анализ стойностите на СЕА бяха използвани като непрекъсната променлива при оценката на асоциацията им с клиничния и патологичния отговор към неoadювантната лъчехимиотерапия.

3.2.7. Неoadювантна лъчехимиотерапия

3.2.7.1. Предписание на дозата и фракциониране

При пациентите бяха използвани два стандартни режима на фракциониране:

- 28 фракции по 1.8Gy до обща огнищна доза 50.4Gy
- 25 фракции по 2.0 Gy до обща огнищна доза 50Gy

Облъчването се провеждаше с линеен ускорител Varian Clinac IX (Varian Medical Systems).

По време на целия курс на лъчелечението ежедневно се извършваше образна верификация на позицията на пациента и тумора чрез:

- компютърна томография с конусовиден сноп (cone beam CT, CBCT)
- планарни спрегнати KV (kilovoltage) графии за костна верификация

3.2.7.2. Дозиметрично планиране

Дозиметричното планиране се осъществяваше с използване на съвременни техники за лъчелечение:

- IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy, интензитет-модулирано лъчелечение)
- VMAT (Volume-Modulated Arc Therapy, образно ръководено лъчелечение) с цел оптимално покритие на таргетните обеми и максимално щадене на околните здрави тъкани.

3.2.7.3 Химиотерапевтичен режим

При всички пациентите едновременно с лъчелечението беше прилагана конкомитантна химиотерапия с Capecitabine, таблетки от 500 mg.

Дозировката беше по протокол, 825mg/m² два пъти дневно, приемана перорално в дните на облъчване през целия курс на лъчелечението.

3.2.8. Ендоскопска биопсия

По време на ендоскопското изследване се вземаха множество биопсии от зоната на интерес, като впоследствие материалът се фиксираше в 10% неутрален буфериран формалин (Neutral Buffered Formalin, NBF), вграждаше се в парафин, микротомираше се и се оцветяваше с хематоксилин-еозин.

Така изготвените трайни препарати се подлагаха на патоморфологично изследване за наличие на остатъчни малигнени клетки след проведеното лечение.

3.2.9. Оценъчни скали

3.2.9.1. Ендоскопска класификация на клиничния отговор съгласно Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Ендоскопската оценка на терапевтичния отговор се извършваше в рамките на 6-8 седмици след края на нЛХТ с високорезолуционна апаратура Olympus Exera III (HD) и Olympus Evis X1 (4K). Изследването се провеждаше при оптимална подготовка на пациента, дефинирана като Boston Bowel Preparation Scale (BBPS) = 3 в този сегмент, постигната чрез осмотични лаксативи на основата на макрогол.

Извършваше се тотална колоноскопия във всички случаи, когато това беше възможно. Пациентите участващи в проучването бяха изследвани както в будно състояние, така и под краткотрайна венозна анестезия с Propofol, без това да е оказало съществено влияние върху диагностичния процес.

Ендоскопската находка беше документирана чрез подробна фотодокументация и писмен протокол от изследването, съхраняван в дигитален и хартиен формат.

Съгласно въведената от MSKCC ендоскопска класификация за оценка на отговора след неoadювантна терапия при ректален карцином, бяха обособени три групи, съответно: клиничен пълен отговор (cCR), клиничен почти пълен отговор (pCR) и клиничен непълен отговор (iCR).

Критериите за всяка група са както следва:

cCR- бял цикатрикс и телеангиектазии на фона на нормална лигавица, без остатъчни туморни нодули и улцерации

pCR- минимални остатъчни изменения- еритем, фибринов налеп, малки улцерации или нодули, без оформена туморна маса

iCR- язва, туморна маса или ясно отграничим нодул, стеноза на лумена, инфилтрирана плътна видимо ирегулярна лигавица, ясни макроскопски белези за остатъчен тумор.

При анализирането на фотодокументацията от ендоскопските процедури изследователят беше заслепен спрямо писмените протоколи от изследването.

3.2.9.2. Магнитнорезонансна оценка на посттерапевтичния туморен регрес (mrTRG)

Магнитнорезонансната оценка на туморния регрес се извършваше в рамките на 6-8 седмици след завършване на нЛХТ, по време на хоспитализацията за първа контролна ендоскопия. За провеждането на МРТ и определяне на mrTRG не се изискваше специална чревна подготовка, както при ендоскопското изследване. Магнитнорезонансното изследване се осъществяваше в деня след ендоскопското.

Чрез МРТ-T2-претеглени изображения се определяше съотношението между фиброза и остатъчен тумор при пациенти след проведената

неoadювантна лъчехимиотерапия. Резултатите се класифицираха в петстепенна ординална скала, въведена в резултат на проучването MERCURY (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence) като МРТ-аналог на патологичната степен на туморен регрес по Mandard.

Оценяваха се Т2-изображения в равнини ориентирани по оста на тумора. Резултатите се базираха на основния принцип, че фиброзната тъкан се характеризира с нискоинтенсен сигнал (признак на туморен регрес), докато интермедиерните степени на сигнален интензитет свидетелстват за остатъчна неоплазия.

Степените на туморен отговор бяха дефинирани както следва:

mrTRG1- пълен отговор: липса на туморен сигнал, наличие единствено на нискоинтенсен сигнал на топичното място на предходния тумор.

mrTRG2- добър отговор: над 75% от лезията е за сметка на плътна фиброза с нискоинтенсен сигнал. Липса на обособена маса с интермедиерен интензитет, възможно е наличието на пръснати остатъчни туморни гнезда.

mrTRG3- умерен отговор: фиброзната компонента превалира, но има наличие на ясно отграничени зони с интермедиерен сигнал

mrTRG4- лош отговор: наличие на значима маса с интермедиерен интензитет, превалираща над нискоинтенсната зона на фиброза

mrTRG5- липса на отговор: сигналят е без съществена промяна спрямо образа преди лечение, липсват зони на хипоинтенсен сигнал, свидетелстващи за фиброза.

За целите на част от анализите променливата mrTRG беше дихотомизирана, като се обособиха група с добър отговор (mrTRG1+mrTRG2) и група с лош отговор (mrTRG3-5), с оглед запазване на статистическата мощност на анализа.

Всички магнитнорезонансни изследванията бяха проведени на апарат Siemens Magnetom Verio 3T.

3.2.9.3. Патологоанатомична оценка на хирургичен резектат

Материалът получен след оперативна интервенция, била тя абдоминоперинеална резекция (APR) или ниска предна резекция (LAR) беше изпращан за хистопатологично изследване с оглед патологично стадиране и оценка на туморния регрес.

Резецираните препарати се фиксираха в 10% неутрален буфериран формалин (10% NBF) и се подлагаха на стандартно макроскопско описание, включващо размер, локализация на тумора и отстоянието му от проксималния,

дисталния и циркуферентния резекционен ръб. Мезоректумът се дисецираше за лимфни възли.

Зоната на макроскопски видимия тумор или мястото, където е бил установен при предходните диагностични процедури се разрязваше през цялата дебелина на чревната стена, включваше се в парафин, микротомираше се и се оцветяваше стандартно с хематоксилин-еозин. Всички срезове на туморното ложе се използваха едновременно за оценка степента на туморен регрес по Dworak, урТ и урN.

3.2.9.3.1. Определяне на урТ

Степента на туморна инфилтрация след нХЛТ, оценена патологично по TNM-критериите се основаваше на най-голямата дълбочина на инфилтрация на жизнеспособни малигнени клетки в чревната стена както следва:

урТ0 – липса на остатъчен първичен тумор (съответства на pCR; Dworak 4);

урТis – наличие на тумор само в ламина проприя без инфилтрация в субмукозата;

урТ1 – наличие на туморна инфилтрация в субмукозата;

урТ2 – наличие на туморна инфилтрация в мускуларис проприя;

урТ3 – туморна инфилтрация през мускуларис проприя в периректалната мастна тъкан;

урТ4a – туморна инфилтрация до повърхността на висцералния перитонеум (приложимо за формации в горна трета на ректума, където има перитонеална обвивка);

урТ4b – туморна инвазия в съседни органи или структури.

Локалният посттерапевтичен патологичен стадий се определяше според най-голямата дълбочина, на която са откриват жизнеспособни туморни клетки, независимо дали подлежащите слоеве са туморно ангажирани или заети от фиброза.

3.2.9.3.2. Определяне на урN

Последователно и методично се дисецираше мезоректума за откриване на лимфни възли. Всеки лимфен възел поотделно беше измерен и фиксиран в отделен парафинов блок за последващо микротомиране и оцветяване с хематоксилин-еозин.

За стандарт е прието да се изследват над 12 броя лимфни възли, но след нЛХТ те често са с дистрофични изменения, малки и фибротични, което става причина за трудното им отдиференциране и изследване.

3.2.9.3.3. Определяне степента на туморен регрес по Dworak

Степента на туморен регрес след нЛХТ се оценяваше чрез петстепенна ординална скала по Dworak (TRG 0-4), оценяваща съотношението между остатъчния жизнеспособен тумор и фиброзната тъкан в туморното ложе.

Степените се определяха както следва:

TRG 0 – липса на регресия: туморна маса, без видими фиброзни или регресивни промени;

TRG 1 – минимален отговор: превалира туморна маса, налична, но ограничена фиброза и пострадиационни промени;

TRG 2 – умерен отговор: фиброзата и регресивните промени са доминиращи. Все още има лесно откриваеми единични или групирани туморни клетки в рамките на фиброзата;

TRG 3 – почти пълен отговор: фиброзата почти напълно замества първоначалния тумор. Наличие само на отделни, трудно откриваеми микроскопични огнища от туморни клетки, често разпръснати във фибротичната тъкан;

TRG 4 – пълен отговор: липсват жизнеспособни туморни клетки в туморното ложе. Наблюдава се само фиброзна тъкан.

3.2.10. Хирургични техники

Хирургичното поведение се определяше индивидуално спрямо локализацията на тумора, отношението му към сфинктерния апарат и възможността за осигуряване на адекватна резекционна линия (R0-резекция) при запазване на континенцията.

3.2.10.1. Ниска предна резекция (LAR)

Този тип хирургична техника се прилагаше при тумори отстоящи на повече от 5–6 cm от аналния ръб, при съхранен сфинктер и възможност за сигурна дистална резекционна линия на $\geq 1-2$ cm.

Основната цел на методиката е запазване на аналния сфинктер и възстановяване на чревната проходимост чрез колоректална или колоанална анастомоза.

3.2.10.2. Абдоминоперинеална резекция (APR)

Екстирпация на ректума бе наложителна при тумори локализирани на < 5 cm от аналния ръб, при инфилтрация на аналния сфинктер или musculus levator ani, при формации, засягащи аналния канал или невъзможност за постигане на R0 резекция със запазване на сфинктерната функция. Последствие от операцията е дефинитивната колостома.

3.2.11. Статистически методи

Статистическите методи в настоящото изследване бяха приложени с цел осигуряване на надеждна, научно обоснована и репрезентативна интерпретация на клиничните, ендоскопските, образните и патологичните показатели при пациенти с ректален карцином, преминали неoadювантна лъчехимиотерапия. Приложените техники включваха описателни, сравнителни, корелационни и времеви модели, които в своята съвкупност позволиха цялостна количествена оценка на изследваната кохорта.

Анализите бяха извършени чрез два специализирани статистически софтуера – Jamovi версия 2.6.3 и IBM SPSS Statistics версия 25. Jamovi бе използван основно за описателни и сравнителни анализи, χ^2 тестове, непараметрични сравнения, корелации и графични визуализации на категориални разпределения. SPSS бе използван за Kaplan–Meier анализи на преживяемостта, моделиране на времеви зависимости и създаване на графично представяне на кривите на преживяемост.

3.2.11.1 Описателна статистика

Описателната статистика в изследването имаше за цел да характеризира основните клинични, демографски и образни показатели на пациентите. Категориалните променливи, като степента на ендоскопски оценен клиничен отговор (cCR, nCR, iCR), наличие на EMVI, статус на лимфните възли, оценени чрез MPT, mrTRG, Dworak, ypT, ypN, както и степента на циркуферентно ангажиране и локализацията на тумора, бяха представени чрез абсолютни и относителни честоти.

Количествените променливи, като интервалът от края на неoadювантната лъчехимиотерапия до първата контролна ендоскопия и максималният туморен диаметър, поради липса на нормално разпределение, бяха представени чрез медиана, междуквартилен интервал (Interquartile Range, IQR), минимални и максимални стойности. Тези описателни характеристики формираха аналитичната рамка за последващите сравнителни и корелационни анализи.

3.2.11.2 Анализ на асоциации между категориални променливи

За оценка на статистически значими зависимости между категориални променливи беше използван χ^2 тест за независимост. Този подход бе приложен при анализа на връзките между ендоскопски оценен клиничен отговор и различни образни и патологични показатели, включително mrTRG, наличието на EMVI, степента на циркуферентно ангажиране на ректалната стена и патологично променените лимфни възли. Когато структурата на данните позволяваше, към χ^2 анализа допълнително бяха изчислявани коефициент на

шансовете (Odds Ratio, OR) и 95% доверителни интервали, което количествено описваше силата на асоциация между изследваните фактори.

3.2.11.3 Сравнение на количествени показатели между групи

Сравнението на количествени показатели между независими групи, например максималния туморен диаметър между различните групи на ендоскопски оценен клиничен отговор, беше извършено чрез непараметричния тест на Kruskal–Wallis. Този метод беше избран поради несиметричното разпределение на данните, наличието на крайни стойности и различния размер на сравняваните групи.

3.2.11.4 Корелационен анализ

За оценка на зависимостите между времеви показатели и патологични характеристики беше използван коефициентът на линейна корелация на Пийрсън. Този метод позволява да се определи силата и посоката на линейната връзка между количествени променливи, включително връзката между интервала до първата ендоскопска контрола и Dworak регресионния градиент.

3.2.11.5 Анализ на преживяемостта

Ключов методологичен компонент представляваше анализът на преживяемост по Kaplan–Meier, използван за определяне на оптималния интервал между края на неoadювантната терапия и първата контролна ендоскопия. За целите на този анализ времето до събитие беше дефинирано като броя дни от края на нЛХТ до първата контролна оценка. За събитията се считаха неблагоприятни патологични резултати (Dworak 0–2, ypT \geq 2 или ypN \geq 1), докато наблюдения с липсваща или благоприятна хистологична информация се третираха като цензурирани. Kaplan–Meier анализът беше използван поради неговата способност да включва цензурирани наблюдения и да описва времеви зависимости в онкологични популации. Тъй като анализът е еднокомпонентен, лог-ранг тест не беше използван.

3.2.11.6 Графична визуализация

Графичният анализ, осъществен чрез Jamovi v.2.6.3 и IBM SPSS v.25, включваше криви на преживяемост, бар диаграми, boxplot графики и визуални представяния на категориалните асоциации. Тези графични методи допринесоха за по-доброто разбиране на структурните зависимости в данните и подпомогнаха интерпретацията на резултатите.

3.2.11.7 Ниво на статистическа значимост

Всички статистически тестове бяха двустранни, а прагът за статистическа значимост беше определен на $\alpha = 0.05$. Стойности под този праг се

интерпретираха като статистически значими, докато р-стойности между 0.05 и 0.10 се разглеждаха като тенденция.

3.2.12. Етични аспекти

3.2.12.1. Етично одобрение

Настоящото проучване е проведено в съответствие с етичните принципи за медицински изследвания с участие на хора, формулирани в Декларацията от Хелзинки, и действащото национално законодателство. Изследването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна с протокол № 23 от 25.11.2025 г.

Поради ретроспективния характер на проучването, липсата на директен контакт с пациентите и използването на съществуваща медицинска документация, не е било изисквано допълнително индивидуално информирано съгласие за участие.

3.2.12.2. Защита на личните данни

Всички данни, използвани в настоящото ретроспективно проучване, са обработвани при спазване на общоприетите етични принципи за защита на личната информация и поверителност на медицинските данни.

Достъпът до първичната медицинска документация е бил ограничен до изследователския екип. Преди статистическата обработка всички директни идентификатори на пациентите са били премахнати и заменени с уникални кодове, което не позволява индивидуална идентификация.

Данните са съхранявани в защитена електронна среда и са използвани единствено за целите на настоящото научно изследване. Резултатите са представени в обобщен вид, без възможност за разпознаване на отделни участници.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Състав на извадката

В справката от отдел „Медицинска статистика“ на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна по нозологични единици за периода 2019-2024г. първоначално бяха включени 157 пациенти. След прилагане на изключващи критерии, като подходящи за целите на изследването бяха определени 103 души, които впоследствие бяха разделени в три групи спрямо ендоскопски оцененния клиничен отговор.

Процесът на подбор на участниците е илюстриран схематично на Фигура 1.

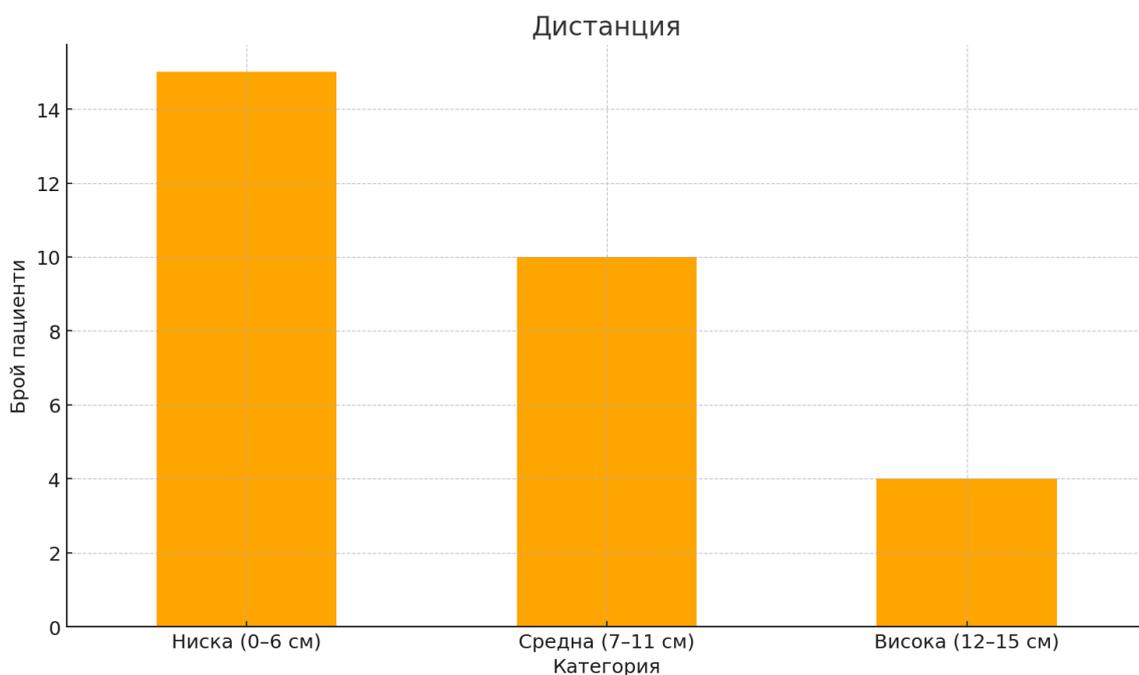


Фигура 1. Схема на включването и изключването на пациентите в проучването.

4.2. Описателна статистика на извадката

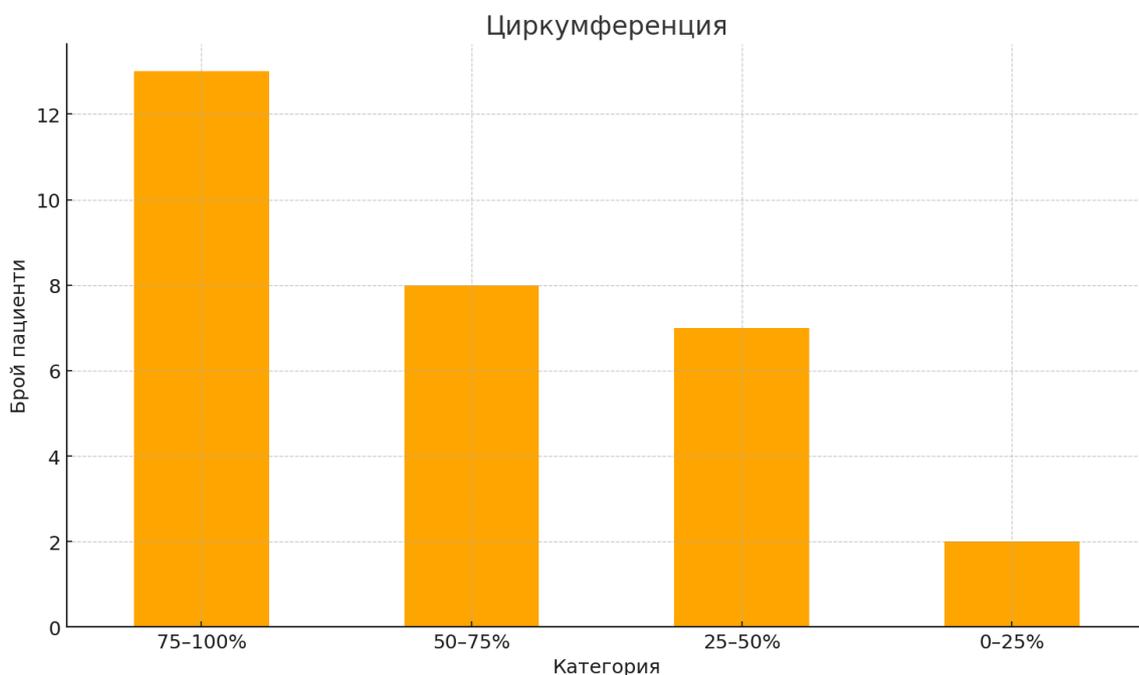
В окончателния анализ бяха включени 103 пациенти с ректален карцином, преминали неoadjuvantна лъчехимиотерапия.

Най-голям дял от туморите бяха локализиращи в ниския ректум (51,7%), следвани от средна трета (34,5%) и високния ректум (13,8%).



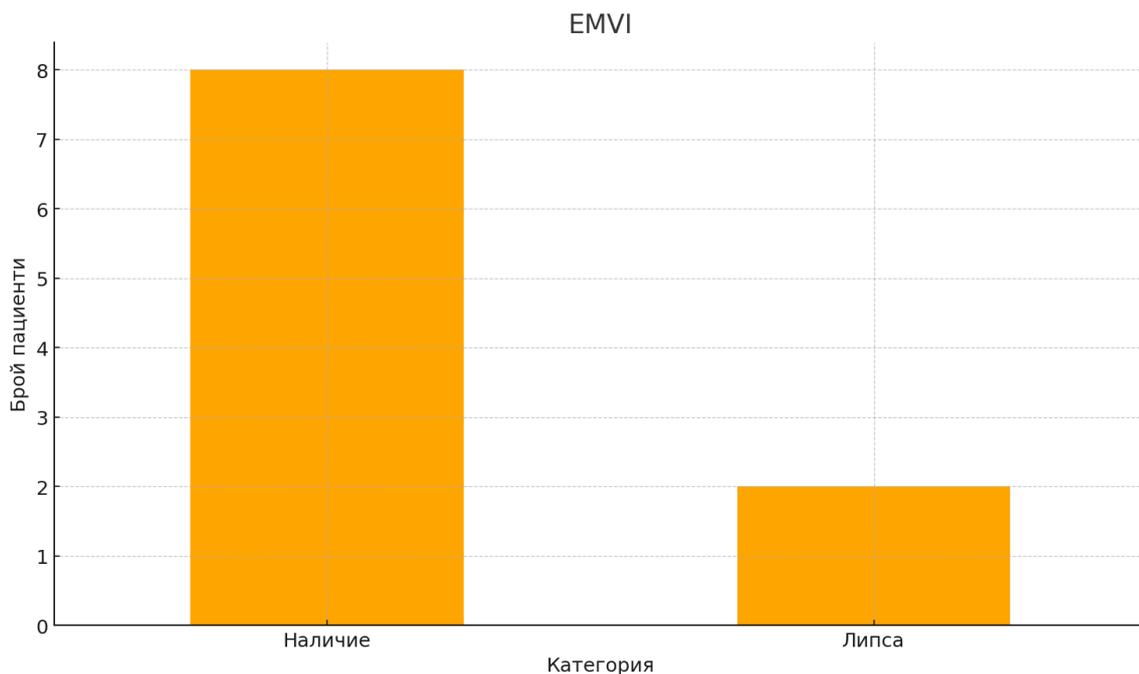
Фигура 2. Дистанция на туморите от аналния ръб

По отношение на циркуферентния обхват на туморната формация, най-често се установяваше ангажиране на 75-100% от обиколката на ректалната стена (43,3%), последвано от 50-75% (26,7%) и 25-50% (23,3%). Само 6,7% от пациентите попаднаха в групата с минимален обхват (0-25%).



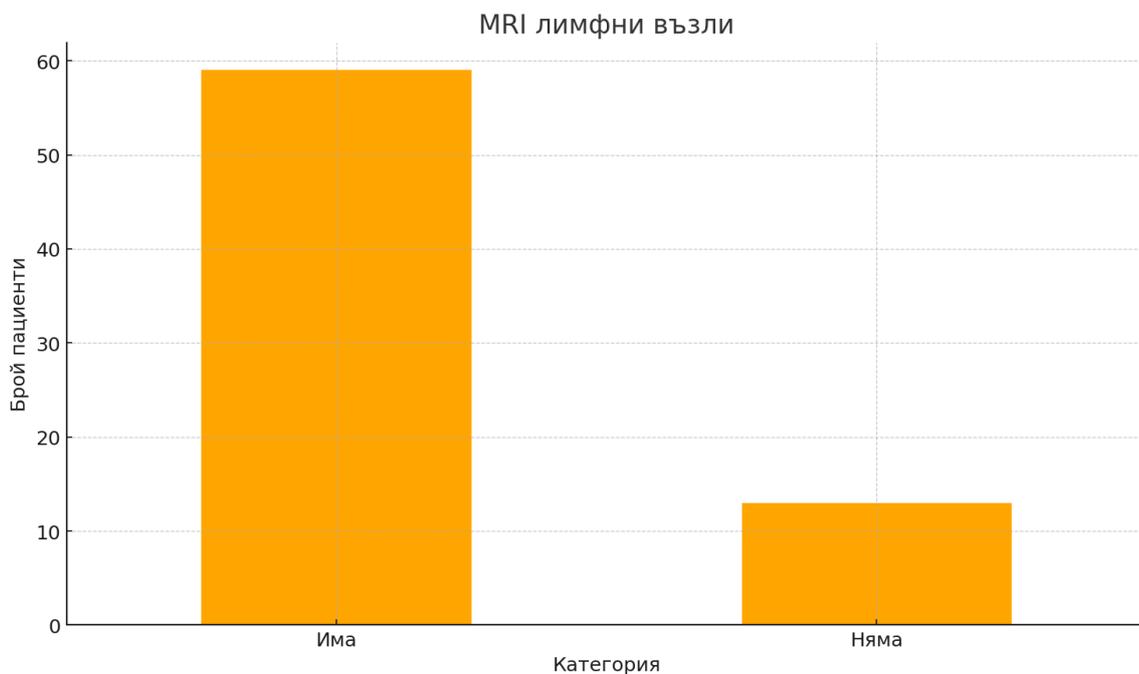
Фигура 3. Циркуферентен обхват на туморите

Наличие на екстрамурална венозна инвазия (EMVI) се установи при 80% от пациентите.

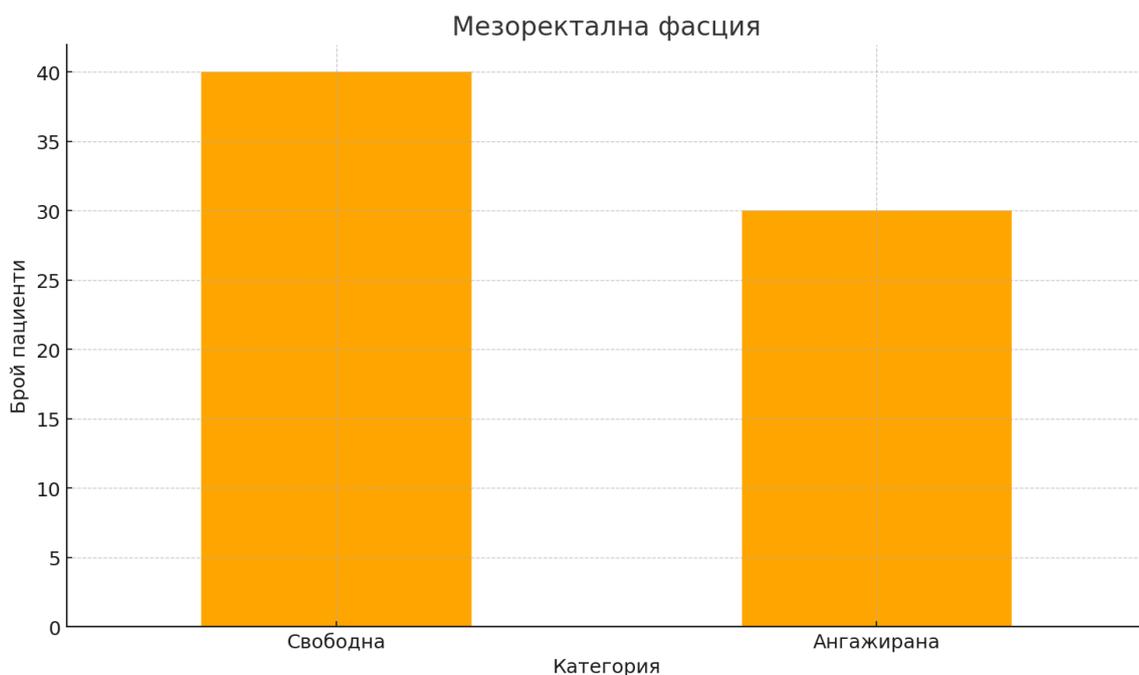


Фигура 4. Екстрамурална венозна инвазия

Болестно ангажирани лимфни възли, установени чрез МРТ, бяха налични при 81,9% от случаите. Мезоректалната фасция беше свободна при 57,1% и ангажирана при 42,9% от пациентите.

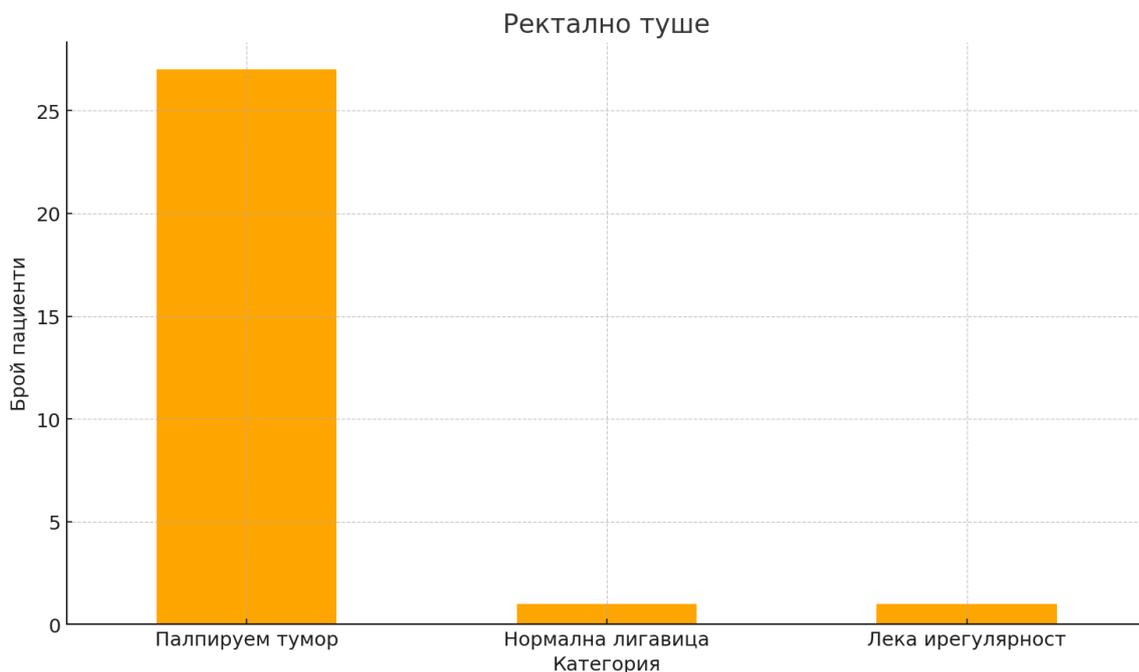


Фигура 5. МРТ-установени позитивни лимфни възли



Фигура 6. Ангажиране на мезоректалната фасция

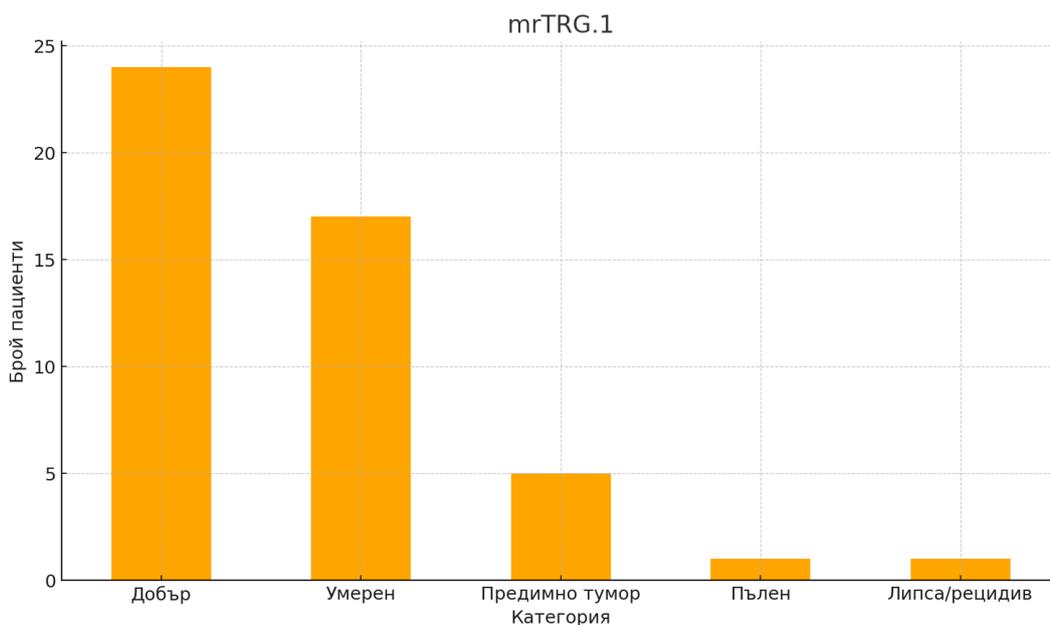
Данни за палпируема туморна формация в ректума се установиха при 93,1% от пациентите при клиничния преглед.



Фигура 7. Физикална находка при клиничния преглед

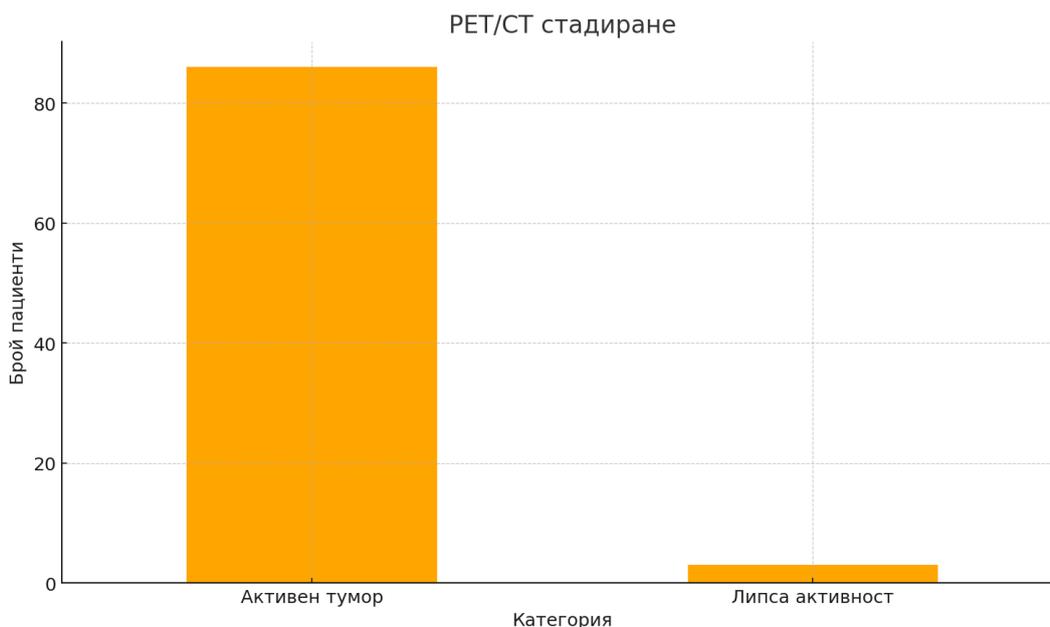
Туморният регрес, оценен чрез МРТ, при първа визита след завършване на нЛХТ (mrTRG.1) беше класифициран като е добър (mrTRG2) при 47,2%, умерен (mrTRG3) при 34,0%, предимно туморна маса се установи (mrTRG4)

при 11,2%, а на пациентите с пълен (mrTRG1) или липсващ отговор (mrTRG5) се падаха съответно по 3,8%.

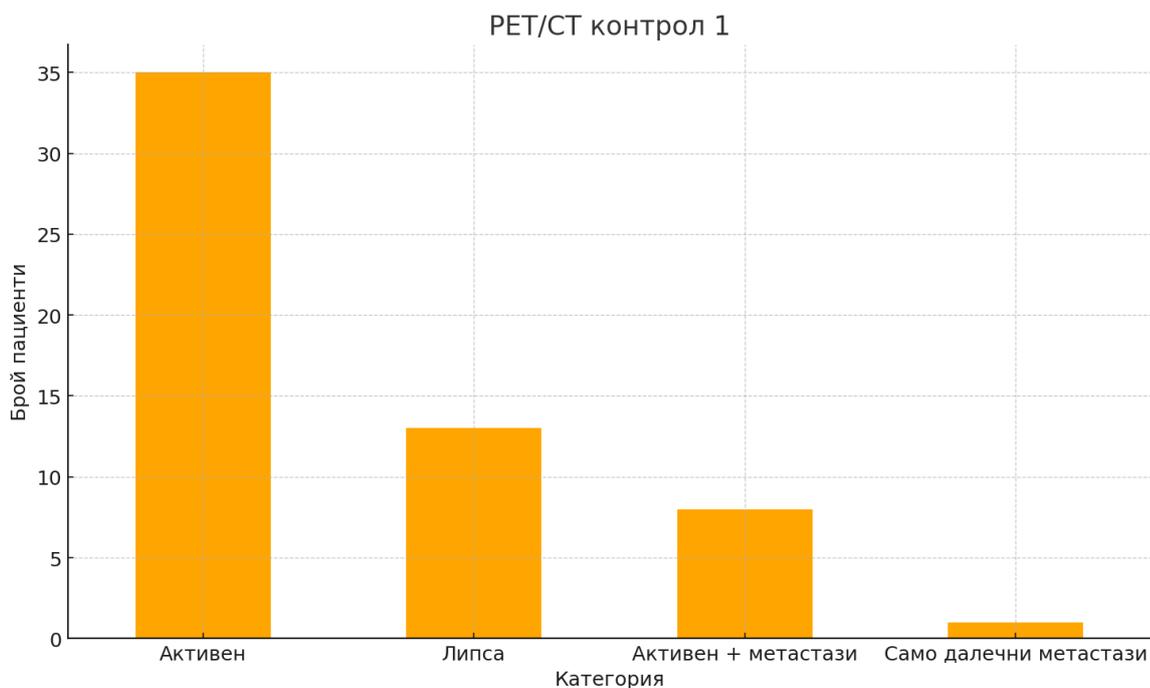


Фигура 8. mrTRG

При стадиращия ПЕТ/КТ наличието на метаболитно активен тумор се наблюдава при 95,6% от пациентите. При първото контролно изследване след проведеното лечение при 59% се регистрира персистираща туморна метаболитна активност, при 23% липсваха данни за патологичен метаболизъм, 14,8% показаха метаболитно активен първичен тумор и новопоявили се далечни метастази и 3,3%- само далечни метастази.



Фигура 9. Находка при стадиращ ПЕТ/КТ



Фигура 10. Находка при първа контролна ПЕТ/КТ

При първоначално извършената ендоректална ехография най-често дефинираният стадий беше uT3 (53,8%). След неoadювантна терапия делът на пациенти с uT3 и тези с неопределим стадий поради пострадиационни промени бе еднакъв- по 31,2%.

Отчете се ръст и на пациентите с прогресия в установената чрез ендоректална ехография степен на туморна инвазия.

Таблица 1. Ендоректален ултразвук при поставяне на диагнозата и стадиране

ERUS.1	Брой	Относителен дял в %
uT3	7,0	53,8
Неопределимо	3,0	23,1
uT1	1,0	7,7
uT2	1,0	7,7
uT4	1,0	7,7

Таблица 2. Ендоректален ултразвук след нЛХТ

ERUS.2	Брой	Относителен дял в %
uT3	5,0	31,2
Неопределимо	5,0	31,2
uT4	3,0	18,8
uT2	2,0	12,5
uT1	1,0	6,2

При хистологичното изследване на ендоскопските биопсии, взети при първото проследяващо изследване, при 51,6% от пациентите не се установиха малигнени клетки, докато при останалите 48,4% бяха открити белези на остатъчен жизнеспособен тумор.

Таблица 3. Ендоскопска биопсия при първа контролна ендоскопия

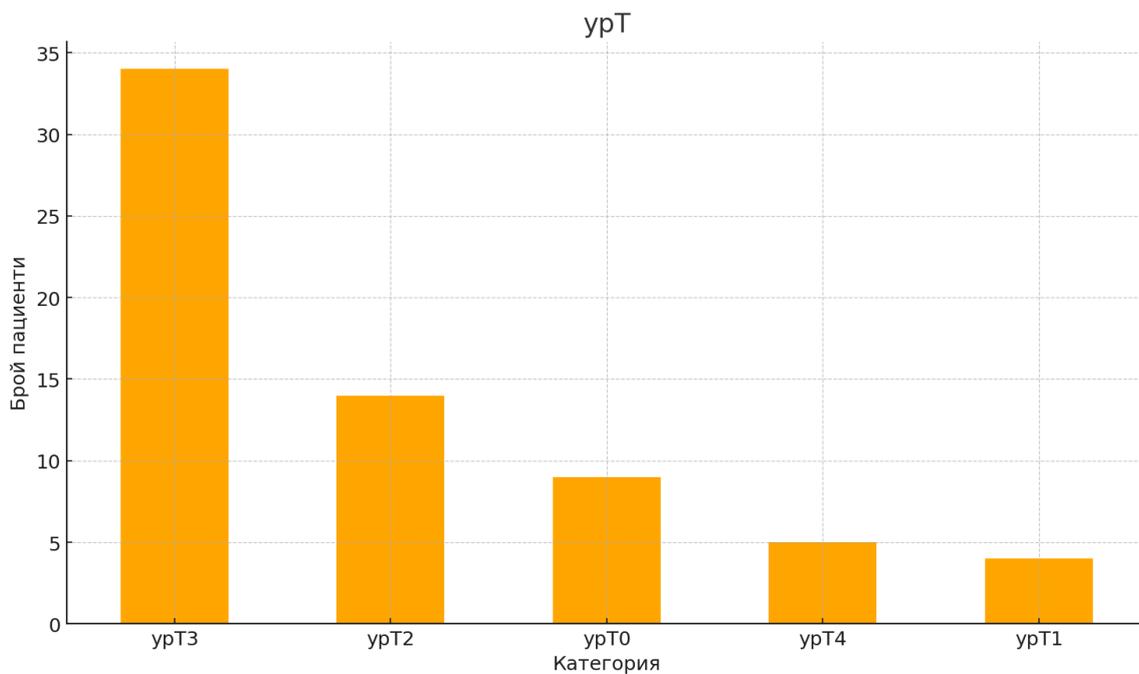
Биопсия 1	Брой	Относителен дял в %
Без малигнени	49,0	51,6
Малигнени	46,0	48,4

Ендоскопски оцененият клиничен отговор беше непълен при 62,1% от пациентите, а данни за клиничен пълен отговор се установиха при 5,8% от случаите.

Таблица 4. Ендоскопски оценен клиничен отговор

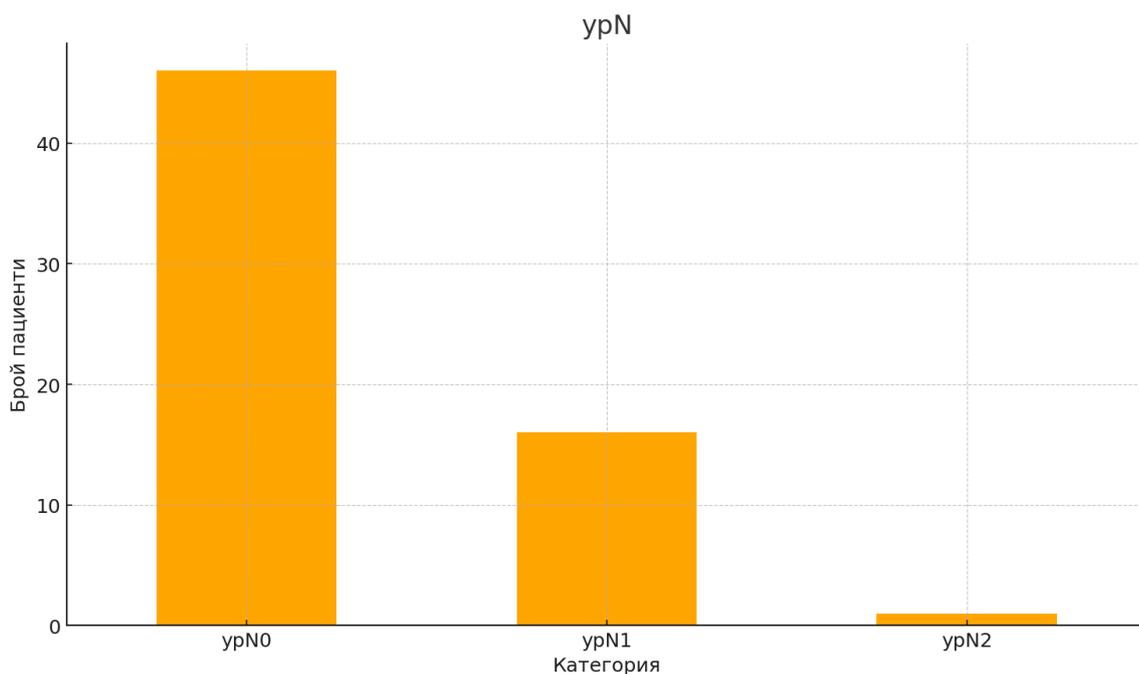
Ендоскопски отговор 1	Брой	Относителен дял в %
Непълен	64,0	62,1
Без рецидив	12,0	11,7
Почти пълен	11,0	10,7
С рецидив	10,0	9,7
Пълен	6,0	5,8

Най-често установяваният патологичен T-стадий след лечението беше урТ3 (51,5%).



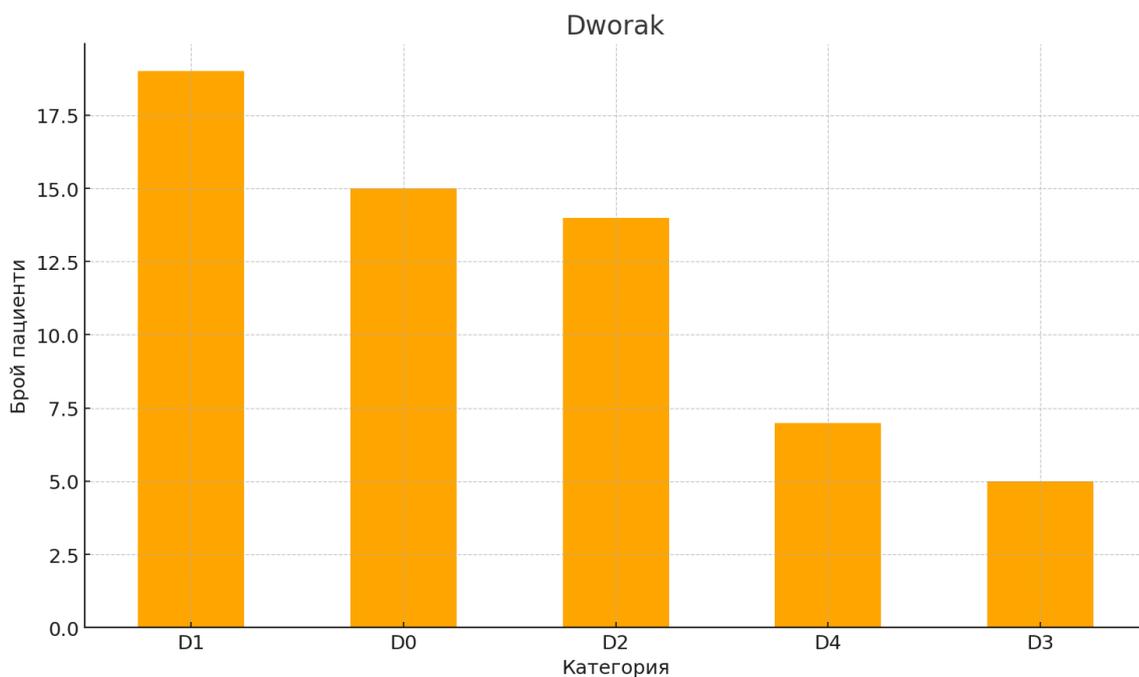
Фигура 11. Патологичен Т-стадий след лечение

След провеждане на лечение, 73% от пациентите бяха без данни за болестно ангажиране на лимфните възли



Фигура 12. Патологичен N-стадий след лечение

Степента на туморен регрес, оценена по Dworak, в хирургичните резектати след неoadювантна терапия се разпредели както следва: най-голям дял от пациентите са с Dworak 1 (31,7%), следвани от Dworak 0 (25%) и Dworak 2 (23,3%).



Фигура 13. Патологичен туморен регрес

4.3. Резултати по задача 1: Да се анализират демографските, клиничните, образните и патологичните характеристики на изследваната кохорта пациенти с ректален карцином, провели неoadювантна лъчехимиотерапия (нЛХТ).

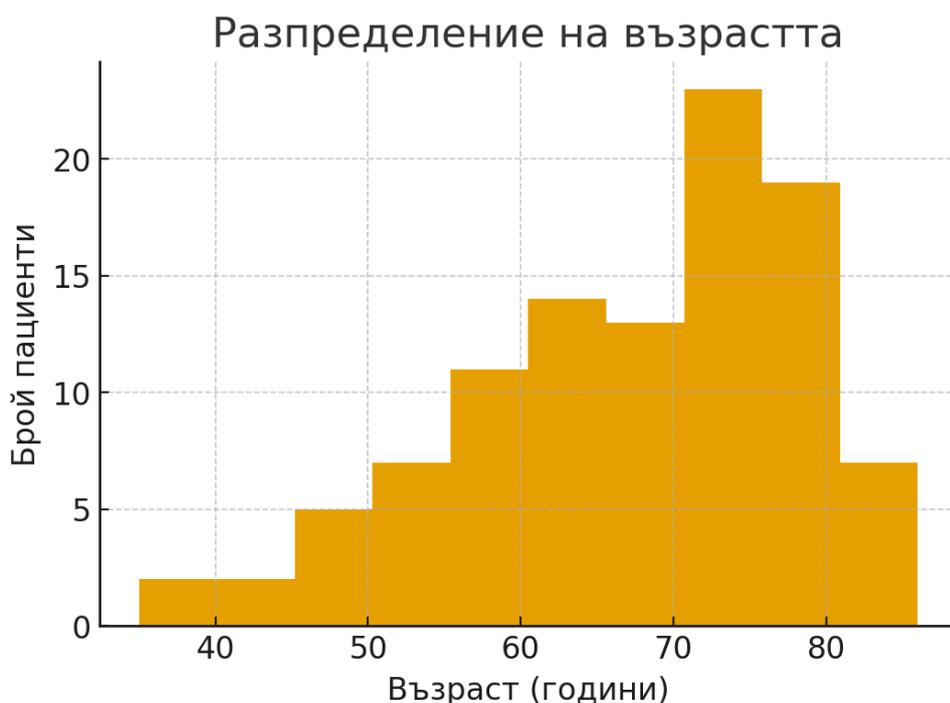
Демографски характеристики

В изследваната кохорта се наблюдава превес на мъжкия пол- 60 пациенти (58,3%) спрямо 43 жени (41,7%).

Таблица 5. Разпределение на пациентите в извадката по пол

Пол	Брой	Относителен дял в %
Мъже	60	58,3
Жени	43	41,7

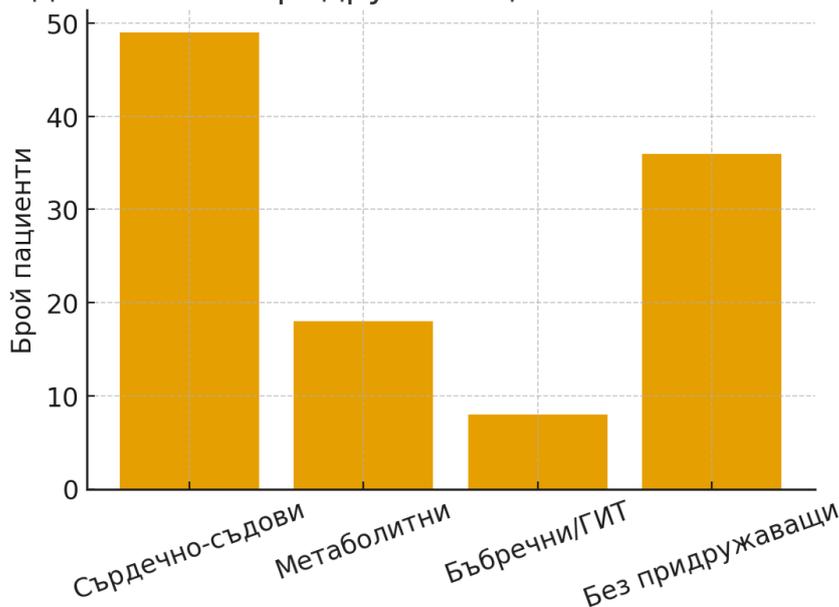
Средната възраст на пациентите беше 67,1 години (Standart Deviation, SD = 10,8), с вариране между 35 и 86 години, като преобладаваха пациентите в по-напреднала възраст.



Фигура 14. Разпределение по възраст

Придружаващи заболявания бяха установени при 65,0% от пациентите. Най-често се наблюдаваше сърдечно-съдова патология, следвана от метаболитни нарушения (захарен диабет и дислипидемия) и бъбречни и гастроинтестинални заболявания. При 35,0% от пациентите не бяха документирани съпътстващи заболявания.

Разпределение на придружаващите заболявания по групи



Фигура 15. Придружаващи заболявания

Клинични и туморни характеристики

Данни за точна туморна локализация спрямо аналния рѳб бяха налични при 29 пациенти. Ниска локализация (0–6 cm от аналния рѳб) бе установена при 51,7%, средна (7–11 cm) – при 34,5%, а висока (12–15 cm) – при 13,8% от тях.

Таблица 6. Разпределение на пациентите по локализация на тумора (в cm от аналния рѳб)

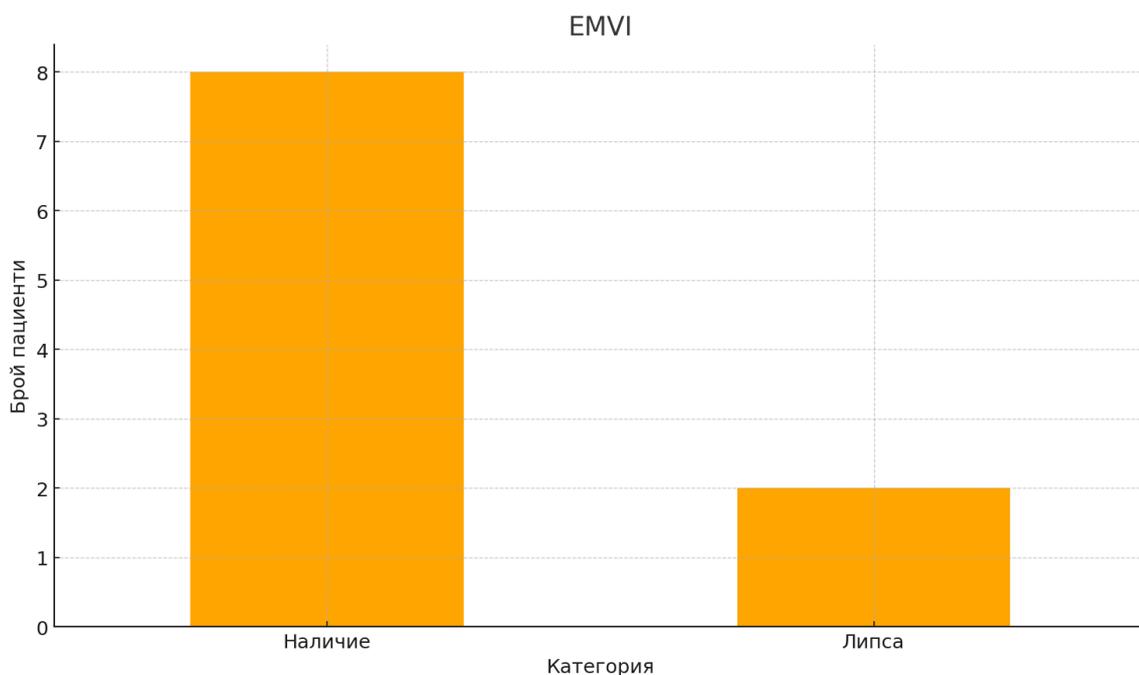
Локализация	Брой	Относителен дял в %
Ниска (0–6 cm)	15	51,7
Средна (7–11 cm)	10	34,5
Висока (12–15 cm)	4	13,8

Циркумферентният туморен обхват (наличен при 30 пациенти) най-често беше между 75–100% (43,3%), следван от 50–75% (26,7%) и 25–50% (23,3%), като ангажиране под 25% се наблюдава при 6,7%.

Таблица 7. Разпределение на пациентите по циркумферентен обхват на тумора

Процент от циркумференцията	Брой	Относителен дял в %
75–100%	13	43,3
50–75%	8	26,7
25–50%	7	23,3
0–25%	2	6,7

Наличие на EMVI се установи при 80,0% от пациентите с налична МРТ-оценка (n=75).



Фигура 16. EMVI-статус

Позитивни лимфни възли по МРТ бяха установени при 81,9% от пациентите с проведено изследване (n=72).

Таблица 8. Наличие на МРТ-установени болестно ангажирани лимфни възли

Показател	Категория	Брой	Относителен дял в %
МРТ лимфни възли	Има	59	81,9
МРТ лимфни възли	Няма	13	18,1

Мезоректалната фасция беше оценена като свободна при 57,1% и ангажирана при 42,9% от пациентите с налични данни (n=70).

Таблица 9. Отношение на тумора спрямо мезоректалната фасция

Мезоректална фасция	Брой	Относителен дял в %
Свободна	40,0	57,1
Ангажирана	30,0	42,9

При клиничния преглед с ректално туше (описан при 29 пациенти) в 93,1% от случаите се палпира туморна формация.

Таблица 10. Физикална находка при клиничен преглед (ректално туше)

Ректално туше	Брой	Относителен дял в %
Палпируем тумор	27,0	93,1
Нормална лигавица	1,0	3,4
Лека ирегулярност	1,0	3,4

Обазни характеристики след неoadювантна терапия

Първата МРТ-оценка на туморния регрес (mrTRG.1, налична при 53 пациенти) показва добър образен отговор (mrTRG2) при 47,2% от пациентите, умерен (mrTRG3) при 34,0%, преобладаваща туморна маса (mrTRG4) при 11,3%, пълен отговор (mrTRG1) при 3,8% и липса на отговор/рецидив (mrTRG5) при 3,8%.

Таблица 11. Степен на туморен регрес, оценена чрез МРТ (mrTRG)

mrTRG.1	Брой	Относителен дял в %
Добър	25,0	47,2
Умерен	18,0	34,0
Предимно тумор	6,0	11,3
Пълен	2,0	3,8
Липса/рецидив	2,0	3,8

При първоначалното ПЕТ/КТ стадиране (n=91) метаболитно активен първичен тумор беше установен при 95,6% от пациентите. При първия контролен ПЕТ/КТ (n=61) при 59% се регистрира персистираща туморна матаболитна активност, при 23% липсваха данни за патологичен метаболизъм, при 14,8% се установи активен първичен тумор с новопоявили се далечни метастази, а при 3,3%-само далечни метастази.

Таблица 12. Метаболитна активност, оценена чрез ПЕТ/КТ при стадиране

ПЕТ/КТ стадиране	Брой	Относителен дял в %
Активен тумор	87,0	95,6
Липса активност	4,0	4,4

Таблица 13. Метаболитна активност, оценена чрез ПЕТ/КТ след нЛХТ

ПЕТ/КТ контрол 1	Брой	Относителен дял в %
Активен	36,0	59,0
Липса	14,0	23,0
Активен + метастази	9,0	14,8
Само далечни метастази	2,0	3,3

Стадиращата ендоректална ехография (ERUS.1, n=13) най-често определяше стадий uT3 (53,8%). При контролната ехография след лечение (ERUS.2, n=16) най-чести бяха uT3 и случаи дефинирани като неопределими по стадии, на фона на пострадиационни изменения, съответно по 31,2%.

Таблица 14. Ендоректален ултразвук при поставяне на диагнозата и стадиране

ERUS.1	Брой	Относителен дял в %
uT3	7,0	53,8
Неопределимо	3,0	23,1
uT1	1,0	7,7
uT2	1,0	7,7
uT4	1,0	7,7

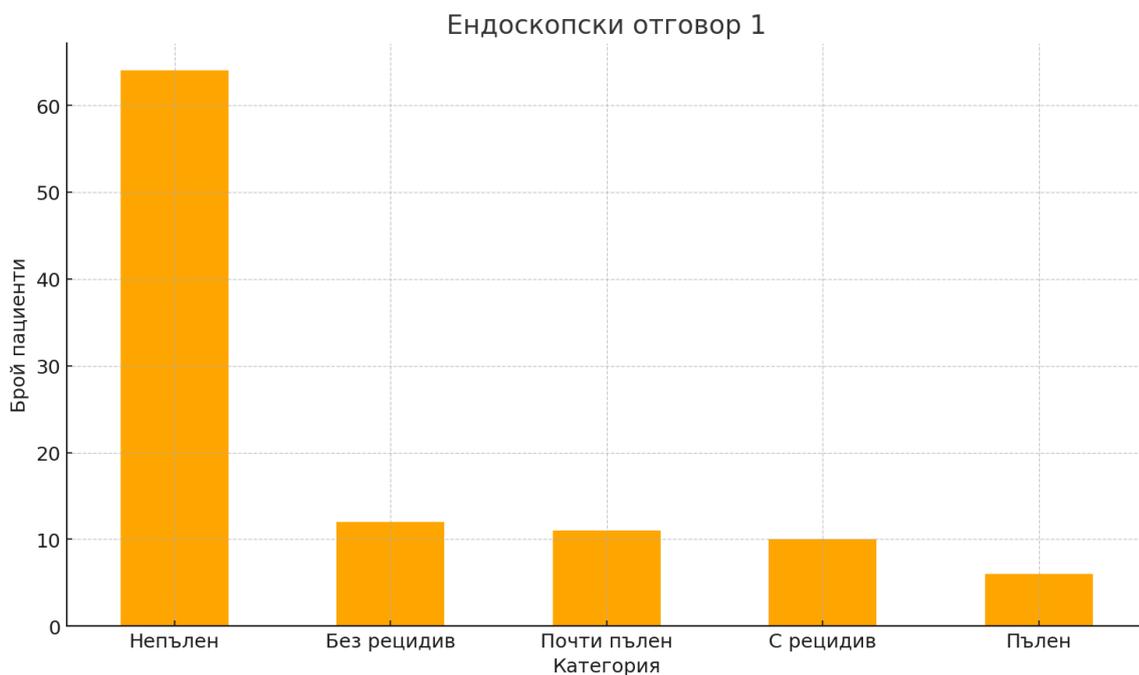
Таблица 15. Ендоректален ултразвук след нЛХТ

ERUS.2	Брой	Относителен дял в %
uT3	5,0	31,2
Неопределимо	5,0	31,2
uT4	3,0	18,8
uT2	2,0	12,5
uT1	1,0	6,2

Ендоскопски и хистологични находки

Биопсичният материал придобит по време на първата ендоскопска контрола (n=95) разкри наличие на малигнени клетки при а 48,4% от случаите и липса на такива при останалите 51,6%.

Ендоскопски оцененият клиничен отговор беше окачествен като непълен при 62,1% от пациентите, почти пълен при 10,7%, без рецидив при 11,7%, с локален рецидив при 9,7%, а данни за клиничен пълен отговор бяха установени при 5,8% от случаите.



Фигура 17. Ендоскопски отговор при първа контрола

Патологични характеристики

Патологоанатомичното изследване на хирургичните резектати след терапия (n=66) показва, че най-често се установява урТ3 стадий (51,5%), следван от урТ2 (21,2%) и урТ0 (13,6%). Негативните лимфни възли (урN0) се установиха при 73,0% от пациентите.

Таблица 16. Патологичен Т-стадий след лечение

урТ	Брой	Относителен дял в %
урТ3	34,0	51,5
урТ2	14,0	21,2
урТ0	9,0	13,6
урТ4	5,0	7,6
урТ1	4,0	6,1

Таблица 17. Патологичен N-стадий след лечение

ypN	Брой	Относителен дял в %
ypN0	46,0	73,0
ypN1	16,0	25,4
ypN2	1,0	1,6

Според класификацията на Dworak над половината пациенти бяха с лош патологичен отговор на проведеното лечение (Dworak 0-1; 56,7%), докато почти пълен или пълен отговор (Dworak 3-4) се наблюдава при 20%.

Таблица 18. Патологичен туморен регрес след лечение, оценен по Dworak

Dworak	Брой	Относителен дял в %
D1	19,0	31,7
D0	15,0	25,0
D2	14,0	23,3
D4	7,0	11,7
D3	5,0	8,3

4.4. Резултати по задача 2: Да се дефинират прогностичните фактори, асоциирани с постигане на клиничен пълен отговор (сCR) след нЛХТ.

В групата с ендоскопски пълен клиничен отговор (сCR) бяха включени 6 пациенти (5,8%), а в групата без пълен клиничен отговор (non-cCR = nCR + iCR) – 97 пациенти.

Медианната възраст в групата с сCR беше 71 години [68,0-74,0], а в групата без сCR – 68 години [60,0-76,0], като разликата не достигна статистическа значимост ($p = 0,426$). Максималният туморен диаметър бе по-малък в групата с сCR (медиана 4,0 cm [4,0-4,0]) в сравнение с non-cCR групата (6,0 cm [5,0-7,0]), но без статистически значима разлика ($p = 0,218$). Аналогично, изходните стойности на серумния СЕА бяха по-ниски при пациентите с сCR (1,2 ng/mL [0,9–1,5] срещу 2,4 ng/mL [1,3–5,8]), но също без значима асоциация ($p = 0,243$).

Разпределението по пол беше сходно между двете групи – мъжете представляват 50,0% от пациентите с сCR и 58,8% от тези без сCR ($p = 0,692$). Ниска туморна локализация (0–6 cm от аналния ръб) беше налице при 16,7% от пациентите с сCR и при 13,4% от пациентите без сCR ($p = 1,000$).

Обхващане на повече от 50% от циркумференцията на ректалната стена се наблюдава само при пациенти без cCR (19,6% срещу 0,0%) без статистически значима разлика; $p = 0,590$).

Екстрамурална венозна инвазия не се установи в групата с cCR, докато при non-cCR пациентите тя беше налична при 8,2% ($p = 1,000$).

Таблица 19. Прогностични фактори, асоциирани с постигане на клиничен пълен отговор (cCR) след нЛХТ

Променлива	cCR (n=6)	non-cCR (n=97)	P
Възраст (години)	71,0 [68,0–74,0]	68,0 [60,0–76,0]	0,426
Максимален диаметър на тумора (см)	4,0 [4,0–4,0]	6,0 [5,0–7,0]	0,218
СЕА (ng/mL)	1,2 [0,9–1,5]	2,4 [1,3–5,8]	0,243
Пол (мъж/жена)	3/6 (50,0%)	57/97 (58,8%)	0,692
Ниска локализация 0–6 см	1/6 (16,7%)	13/97 (13,4%)	1,000
Обхващане >50% от циркумференцията	0/6 (0,0%)	19/97 (19,6%)	0,590
EMVI позитивен	0/6 (0,0%)	8/97 (8,2%)	1,000
Позитивни лимфни възли по МРТ	3/6 (50,0%)	55/97 (56,7%)	1,000
Застрашена/ангажирана мезоректална фасция	1/6 (16,7%)	29/97 (29,9%)	0,669
Палпируем тумор при ректално туше	1/6 (16,7%)	25/97 (25,8%)	1,000
mrTRG 1–2 (пълен/добър отговор)	3/6 (50,0%)	22/97 (22,7%)	0,152
Метаболитно активен тумор (ПЕТ/КТ стадиране)	6/6 (100,0%)	80/97 (82,5%)	0,586
uT3–4 при ERUS.1	1/6 (16,7%)	5/97 (5,2%)	0,309
Биопсия 1: наличие на малигнени клетки	1/6 (16,7%)	45/97 (46,4%)	0,221

Позитивни лимфни възли по МРТ се установявиха при 50,0% от пациентите с cCR и при 56,7% от пациентите без cCR ($p = 1,000$). Застрашена или ангажирана мезоректална фасция се отчете при 16,7% от пациентите с cCR и при 29,9% от пациентите без cCR ($p = 0,669$). Палпируем тумор при ректално туше се установи при 16,7% от пациентите с cCR и при 25,8% от пациентите без cCR ($p = 1,000$).

Благоприятен образен туморен регрес (mrTRG1–2; пълен или добър образен отговор) се наблюдава при 50,0% от пациентите с cCR и при 22,7% от пациентите без cCR ($p = 0,152$). Метаболитно активен първичен тумор при ПЕТ/КТ стадирането се наблюдава при 100,0% от пациентите с cCR и при 82,5% от пациентите без cCR ($p = 0,586$). Напреднал локален стадий (uT3–4) при първоначалната ендоректална ехография се регистрира при 16,7% от пациентите с cCR и при 5,2% от пациентите без cCR ($p = 0,309$).

Наличие на малигнени клетки в биопсичния материал от първата контролна ендоскопия се установи при 16,7% от пациентите с cCR и при 46,4% от пациентите без cCR ($p = 0,221$).

4.5. Резултати по задача 3: Да се изследва асоциацията между степента на клиничен отговор, определена ендоскопски (cCR, nCR, iCR) с образни и туморни характеристики след нЛХТ.

Степента на клиничен отговор, оценена ендоскопски, беше класифицирана в три категории: пълен клиничен отговор (cCR), почти пълен клиничен отговор (nCR) и непълен клиничен отговор (iCR).

Поради ретроспективния дизайн на изследването и непълната наличност на всички показатели при всеки пациент, отделните анализи бяха извършени върху подизвадки с налични данни за съответните променливи.

Асоциацията между тези категории и образните показатели след нЛХТ беше анализирана чрез χ^2 тест и непараметрични методи. Поради малкия брой пациенти в някои групи, резултатите следва да се интерпретират с повишено внимание.

Асоциация между ендоскопски оценки клиничен отговор и МРТ-туморния регресионен градиент

Категориите на mrTRG бяха групирани в три нива- добър образен отговор (mrTRG1-2), умерен отговор (mrTRG3) и лош (mrTRG4-5).

Таблица 20. Ендоскопски оценен клиничен отговор × mrTRG.1

Ендоскопски оценен клиничен отговор	Добър (mrTRG1-2)	Умерен (mrTRG3)	Лош (mrTRG4-5)
cCR	3 (75,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)
iCR	17 (54,8%)	11 (35,5%)	3 (9,7%)
nCR	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)

Между ендоскопски оценен клиничен отговор (cCR, nCR, iCR) и МРТ-базирания туморен регресионен градиент при първата контрола (mrTRG.1) не се установи статистически значима зависимост ($\chi^2 = 3,67$, $p = 0,453$).

Асоциация между ендоскопски оценен клиничен отговор и екстрамуралната венозна инвазия (EMVI)

За анализа на връзката между ендоскопски оценен клиничен отговор и EMVI са включени само пациенти с налична МРТ-оценка за екстрамурална венозна инвазия (n=57).

Таблица 21. Ендоскопски оценен клиничен отговор × EMVI

Ендоскопски оценен клиничен отговор	EMVI (-)	EMVI (+)	Общо
cCR	3 (100%)	0 (0%)	3
iCR	42 (89,4%)	5 (10,6%)	47
nCR	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7

Установена беше статистически значима връзка между ендоскопски оценен клиничен отговор и ангажирането на венозните съдове ($\chi^2 = 9,94$, $p = 0,042$). EMVI-позитивните случаи преобладаваха в групата с непълен ендоскопски отговор (iCR), докато в групата с cCR не се наблюдаваха EMVI-позитивни пациенти.

Ендоскопски оценен клиничен отговор и циркумферентен туморен обхват

Таблица 22. Ендоскопски отговор × циркумферентен обхват

Ендоскопски отговор	25–50%	50–75%	75–100%
cCR	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
iCR	4 (18,2%)	6 (27,3%)	10 (45,5%)
nCR	2 (66,7%)	0 (0%)	1 (33,3%)

Връзката между степента на циркумферентно ангажиране на ректалната стена и ендоскопския отговор не достигна статистическа значимост ($\chi^2 = 5,58$, $p = 0,233$).

Ендоскопски оценен клиничен отговор и МРТ-оценена лимфновъзлова ангажираност

Таблица 23. Ендоскопски отговор × МРТ лимфни възли

Ендоскопски отговор	Няма лимфни възли	Има лимфни възли
cCR	0 (0%)	3 (100%)
iCR	6 (13,0%)	40 (87,0%)
nCR	3 (42,9%)	4 (57,1%)

Анализът на зависимостта между ендоскопски оценения клиничен отговор и наличието на болестно ангажирани лимфни възли по МРТ показва стойност $\chi^2 = 4,61$ ($p = 0,100$). Лимфновъзловата ангажираност се установи по-често при пациенти с iCR.

Ендоскопски оценен клиничен отговор и максимален туморен диаметър

Таблица 24. Максимален диаметър на тумора (cm) по групи ендоскопски отговор

Ендоскопски отговор	n	mean	SD	min	25%	50%	75% / max
cCR	1	4,00	–	4,00	4,00	4,00	4,00
iCR	20	5,85	1,35	3,00	5,00	6,00	7,00 / 8,00
nCR	3	4,67	0,58	4,00	4,50	5,00	5,00

Сравнението на максималния туморен диаметър между трите групи, извършено чрез Kruskal–Wallis тест, не показва статистически значима разлика ($N = 4,38, p = 0,112$).

4.6. Резултати по задача 4: Да се извърши сравнителен анализ между пациентите с добър клиничен отговор (cCR+nCR) и тези с непълен клиничен отговор (iCR).

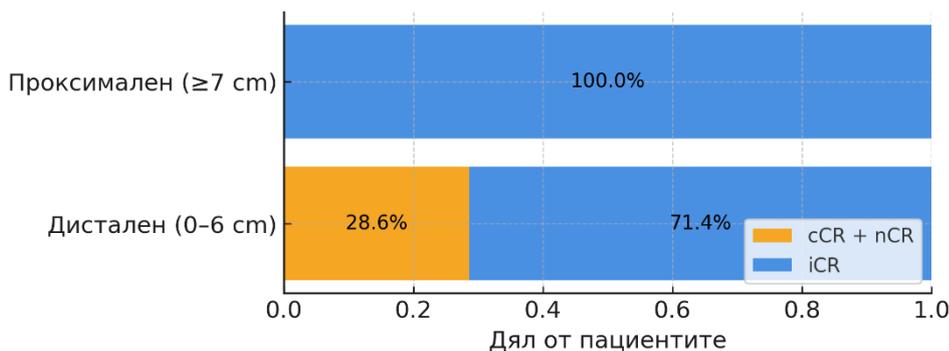
За целите на сравнителния анализ пациентите се разделиха в две групи според ендоскопски оценки клиничен отговор: група с добър клиничен отговор (cCR + nCR) и група с непълен клиничен отговор (iCR). Анализирана бе връзката между клиничния отговор и локализацията на тумора в ректума.

Таблица 25. Разпределение на клиничния отговор по локализация на тумора

Локализация	cCR + nCR	iCR
Нисък ректум (0–6 cm)	4	9
Среден/висок ректум (≥ 7 cm)	0	11

При дистално разположените тумори (0–6 cm от аналния ръб) добър клиничен отговор се наблюдава при 4 от 13 пациенти (30,8%), докато при 9 от 13 (69,2%) бе налице непълен клиничен отговор. За разлика от това, при по-проксимално разположените тумори, в среден и висок ректум (≥ 7 cm), не беше регистриран нито един случай на добър клиничен отговор (0 от 11 пациенти), като всички пациенти в тази група бяха с непълен клиничен отговор.

Статистическият анализ установи значима зависимост между локализацията на тумора и клиничния отговор ($\chi^2 = 4,06, p = 0,044$). Пациентите с тумори в ниския ректум имаха значително по-високи шансове за постигане на добър клиничен отговор в сравнение с тези със средно или високо разположени тумори (OR = 10,89; 95% CI 0,52–229,02). Широкият доверителен интервал отразява ограничената численост на наблюденията.



Фигура 18. Дял на клиничен отговор при дистално (0–6 cm) и проксимално (≥ 7 cm) разположени тумори на ректума.

4.7. Резултати по задача 5: Да се оцени влиянието на времевия интервал до първата контролна ендоскопия върху патологичния туморен отговор след неоадювантна лъчехимиотерапия.

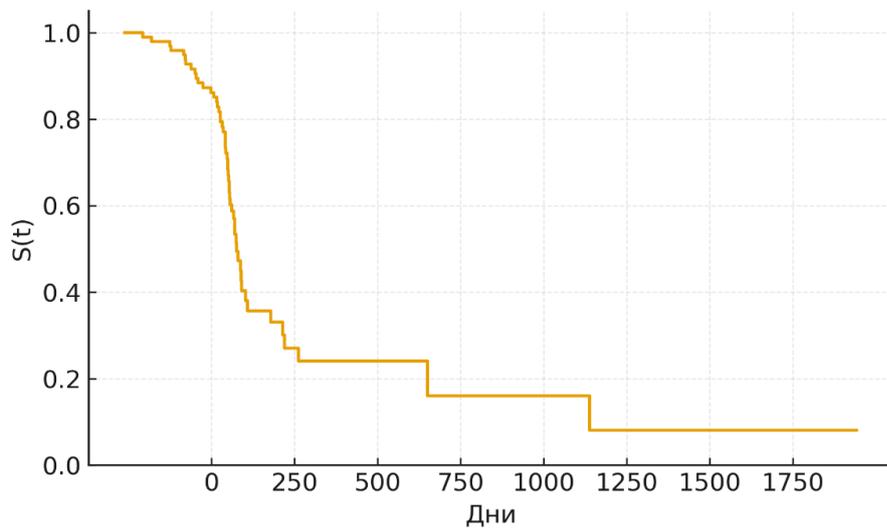
Медианният интервал между края на неоадювантната лъчехимиотерапия и първата контролна ендоскопия беше 61 дни (IQR 42–88 дни). Минималният интервал беше 7 дни, а максималният – 1942 дни.

Корелационният анализ с коефициента на Пиърсън не установи статистически значима линейна зависимост между интервала от края на нЛХТ до първата контролна ендоскопия и степента на патологичен туморен регрес, оценена по скалата на Dworak ($r = -0,083$, $p = 0,532$). В рамките на наблюдавания диапазон времето до първата контролна оценка не показва статистически значима връзка със степента на патологичен отговор.

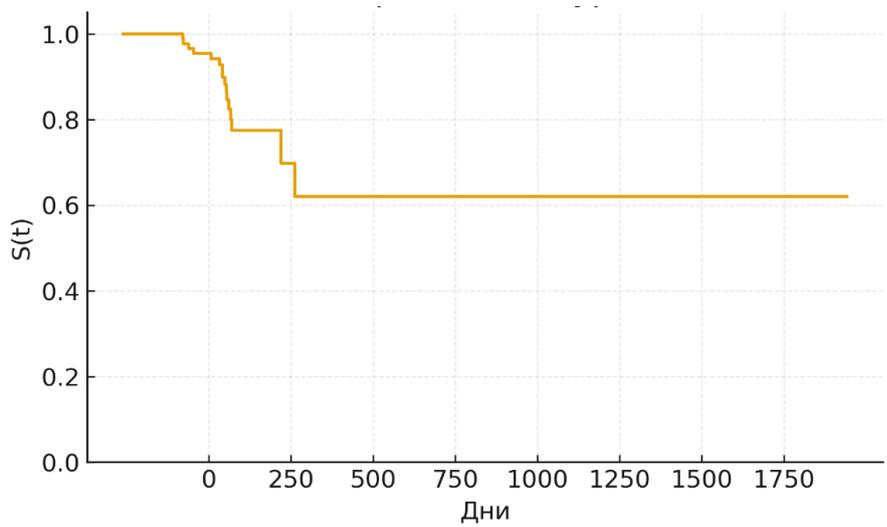
Времевата динамика на неблагоприятния патологичен изход (дефиниран като Dworak 0–2) беше допълнително изследвана чрез метода на Kaplan-Meier. Анализът показва, че през първите 60–90 дни след завършване на терапията повечето пациенти не развиват неблагоприятен патологичен регрес, като след този период дялът на неблагоприятните изходи постепенно нараства.

При анализа по показателя урТ (неблагоприятен изход, дефиниран като $урТ \geq 2$) първите събития се наблюдаваха приблизително 50–70 дни след края на нЛХТ, докато за урN (неблагоприятен изход, $урN \geq 1$) неблагоприятните събития настъпваха по-рано – около 30–50 дни.

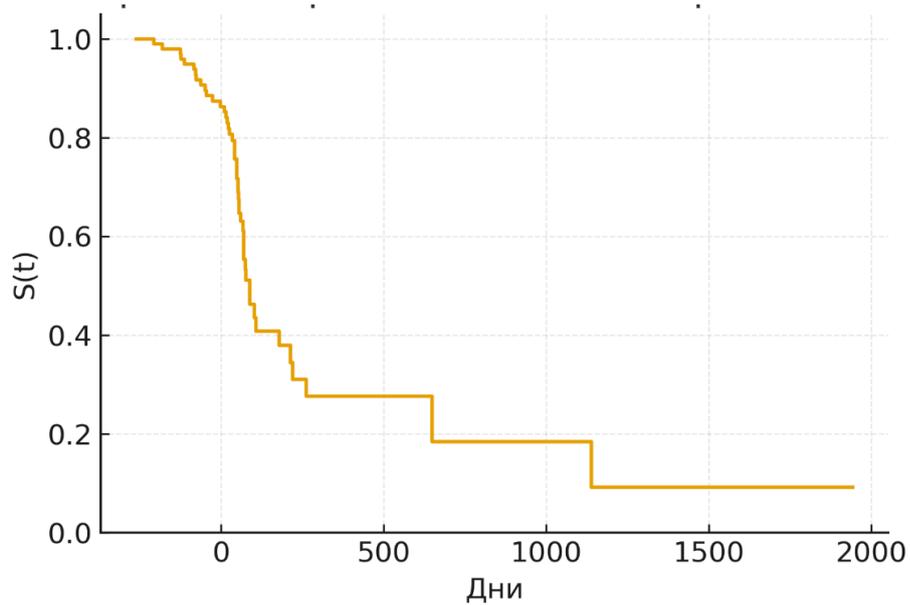
Преживяемостта без неблагоприятен патологичен изход по показателите Dworak, урТ и урN беше представена графично като Kaplan-Meier криви.



Фигура 19. Kaplan–Meier крива за урТ.



Фигура 20. Kaplan–Meier крива за урN



Фигура 21. Kaplan–Meier крива за Dworak.

4.8. Резултати по задача 6: Да се анализира асоциацията между клинични, ендоскопски и образни показатели и вероятността за постигане на патологичен пълен отговор (pCR)

Патологичният пълен отговор (pCR) беше дефиниран като степен на туморен регрес Dworak 4. Изследвана беше прогностичната стойност на клинични, ендоскопски и образни показатели за pCR чрез корелационен анализ, еднофакторни диагностични показатели и многофакторен логистичен регресионен модел.

Корелационният анализ показва, че ендоскопски оцененият клиничен отговор при първа контрола (Ендоскопски отговор 1) не се асоциира значимо с патологичните показатели за туморна регресия. Не се установиха съществени връзки между Ендоскопски отговор 1 и Dworak, ypT и ypN ($|\rho| < 0,15$, $p > 0,30$).

Най-силната обратна зависимост беше наблюдавана между ypT и Dworak ($\rho = -0,491$, $p < 0,001$), което показва силна обратна връзка между дълбочината на туморната инфилтрация и степента на туморен регрес. Умерена положителна зависимост се установи между ypT и ypN ($\rho = 0,324$, $p = 0,010$), което показва, че по-напредналият локален туморен стадий е асоцииран с по-висока честота на лимфновъзлово ангажиране.

Корелационен анализ

Таблица 26. Корелации между ендоскопски, образни и патологични показатели (Spearman rho)

Двойка показатели	Spearman rho	p
Ендоскопски отговор 1 – % от циркумференцията	0,315	0,117
Ендоскопски отговор 1 – Биопсия 1	0,034	0,743
Ендоскопски отговор 1 – ypT	0,052	0,677
Ендоскопски отговор 1 – ypN	-0,129	0,313
Ендоскопски отговор 1 – Dworak	-0,121	0,357
% от циркумференцията – Биопсия 1	-0,066	0,750
% от циркумференцията – ypT	0,204	0,448
% от циркумференцията – ypN	-0,153	0,572
% от циркумференцията – Dworak	-0,260	0,331
Биопсия 1 – ypT	0,197	0,127

Биопсия 1 – ypN	-0,028	0,832
Биопсия 1 – Dworak	-0,192	0,160
ypT – ypN	0,324	0,010
ypT – Dworak	-0,491	<0,001
ypN – Dworak	-0,205	0,120

Еднофакторен анализ на прогностичната стойност за pCR

Таблица 27. Прогностична стойност за pCR – еднофакторен анализ

	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Точност (%)	p	OR (95% CI)
Ендоскопски cCR	28,6	95,8	91,3	0,052	9,20 (1,35–62,83)
Биопсия 1: без малигнени клетки	71,4	50,0	51,6	0,437	2,50 (0,46–13,58)
CEA \leq 5 ng/mL	66,7	31,1	37,5	1,000	0,99 (0,13–5,89)
ПЕТ/КТ контрола 1: липса на активност	20,0	76,9	71,9	1,000	0,83 (0,08–8,18)

В еднофакторния анализ бяха включени: ендоскопски cCR, липса на малигнени клетки в биопсията, придобита при първа контролна ендоскопия (Биопсия 1), CEA \leq 5 ng/mL и липса на метаболитна активност при ПЕТ/КТ изследването при първа контрола (ПЕТ/КТ контрола 1).

Ендоскопският cCR демонстрира висока специфичност (95,8%) и гранична статистическа значимост като предиктор за pCR (OR= 9,20; 95% CI 1,35-62,83; p= 0,052). Останалите показатели не показаха статистически значима асоциация с pCR.

Многофакторен логистичен регресионен анализ

Таблица 28. Многофакторен логистичен регресионен модел за pCR

Показател	OR	p	95% CI
Ендоскопски cCR	15,46	0,013	1,78–134,30
Биопсия 1: без малигнени клетки	4,94	0,086	0,80–30,64
СЕА ≤ 5 ng/mL	4,63	0,076	0,85–25,11
ПЕТ/КТ: липса на метаболитна активност	0,35	0,453	0,02–5,52

В многофакторния логистичен регресионен анализ бяха включени ендоскопски cCR, липса на малигнени клетки в Биопсия 1, СЕА ≤ 5 ng/mL и липса на метаболитна активност при ПЕТ/КТ.

Единственият независим статистически значим предиктор на pCR се оказва ендоскопски установеният пълен клиничен отговор (OR= 15,46; 95% CI 1,78-134,30; p= 0,013). Липсата на малигнени клетки в Биопсия 1 и ниските стойности на СЕА показаха тенденция към асоциация с pCR, но без достигане на статистическа значимост, докато ПЕТ/КТ показателите не демонстрираха прогностична стойност.

5. ДИСКУСИЯ

5.1. Обобщение на основните резултати

Настоящото едноцентрово ретроспективно кохортно изследване оценява значението на ендоскопията като компонент на мултимодалната оценка на терапевтичния отговор след неoadювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума в реалната клинична практика. Включени са пациенти с неметастатичен ректален аденокарцином, лекувани в лечебното заведение през петгодишен период.

Анализираната кохорта се характеризира с преобладаващо напреднала възраст, значителна честота на съпътстващи заболявания, висок относителен дял на ниско разположени тумори. Често се наблюдава ангажираност на мезоректума и мезоректалната фасция, както и наличие на екстрамурална венозна инвазия и лимфновъзлова ангажираност, оценена чрез МРТ. Това отразява профила на пациентите, лекувани в голям онкологичен център и до известна степен се различава от по-селективните клинични проучвания.

Честотата на ендоскопски установен пълен клиничен отговор (сCR) в настоящото изследване е 5.8%, а на почти пълен отговор (nCR) – около 10%, докато при мнозинството се наблюдава непълен клиничен отговор (iCR). Патологичен пълен отговор (pCR, Dworak 4) се установява при приблизително една десета от оперираните пациенти. Повечето пациенти остават със стадий урT2–3 и урN0–1, което подчертава, че при значителна част от болните неoadювантната терапия води до частична, но не пълна регресия на тумора.

По отношение на първата задача – описанието на демографските и туморни характеристики – се установява лек превес на мъжете, средна възраст около 67 години и висока честота на кардиоваскуларни и метаболитни съпътстващи заболявания. Над половината от туморите са с ниска локализация в ректума, а циркумферентното обхващане е $\geq 50\%$ при значителна част от пациентите. EMVI-позитивност и МРТ-доказана лимфна ангажираност се наблюдават при голям дял от болните, което отразява напреднал локален стадий при диагностициране.

При анализ на резултатите по втората задача – дефиниране на прогностични фактори за ендоскопски установен пълен клиничен отговор се очертават тенденции към по-малък максимален туморен диаметър, по-ниски изходни стойности на СЕА, както и по-рядко наличие на EMVI и застрашена мезоректална фасция при пациенти с сCR. Поради малкия брой случаи с сCR тези тенденции не достигат статистическа значимост, но очертават профил на

пациент с по-ограничено локално заболяване и по-благоприятни туморни характеристики.

В резултатите по третата задача се установява статистически значима асоциация между ендоскопски установения клиничен отговор и наличието на екстрамурална съдова инвазия. EMVI-позитивните тумори са диспропорционално представени в групата с непълен клиничен отговор, докато при пациентите с cCR не се наблюдават такива случаи. Посттерапевтичният mrTRG показва тенденция към по-добър образен регрес при пациентите с cCR.

Сравнителният анализ между групите с добър (cCR+nCR) и непълен ендоскопски установен клиничен отговор (iCR) демонстрира по-висока честота на благоприятен отговор при дистално разположени тумори (0–6 cm) в сравнение с по-проксималните локализации, макар и при ограничен брой наблюдения.

Относно влиянието на интервала между края на неoadювантната лъчехимиотерапия и първата контролна ендоскопия върху патологичния отговор се установява медиана от 61 дни, с широк диапазон на вариация. Корелационният анализ и Kaplan–Meier моделите не показват ясна статистически значима зависимост между продължителността на този интервал и степента на патологичен туморен регрес. Честотата на неблагоприятния патологичен отговор остава относително постоянна през първите 6–8 седмици след завършване на терапията.

В рамките на шестата задача е оценена прогностичната стойност на клинични, ендоскопски и образни показатели за постигане на патологичен пълен отговор. В многофакторния логистичен регресионен модел единствено ендоскопски установеният cCR остава независим статистически значим предиктор, асоцииран с приблизително 15-кратно увеличение на вероятността за pCR. Негативната биопсия и стойността на CEA ≤ 5 ng/mL показват тенденция към прогностична стойност, но без достигане на статистическа значимост, докато показателите от ПЕТ/КТ не демонстрират независима предиктивна роля.

5.2. Съпоставка с данните от литературата

5.2.1. Характеристики на кохортата и честота на отговор

Демографският профил на включените пациенти – по-висока средна възраст, преобладаване на мъже и висок дял на съпътстващи заболявания – е в съответствие с епидемиологичните данни за ректалния карцином, но се различава от селекцията в част от рандомизираните клинични проучвания, които често включват по-млади и с по-малко коморбидности пациенти. Това

вероятно оказва влияние върху честотата на постигнатия пълен отговор и подчертава стойността на настоящите резултати като отражение на реалната клинична практика.

Честотата на pCR в анализираната кохорта се позиционира в долната граница на публикуваните стойности за стандартна дългокурсва неoadювантна лъчехимиотерапия, при които pCR обичайно варира между 10 и 25% в зависимост от схемата на лечение, стадийното разпределение и интервала до операция. Сходни резултати са докладвани в класическите проучвания за предоперативна лъчехимиотерапия и в част от кохортите, лекувани с конвенционални режими без ескалация на системната терапия.

От друга страна, по-съвременните протоколи на тотална неoadювантна терапия и проучванията, насочени към органосъхраняващ подход, съобщават по-високи честоти на pCR и cCR, често над 20–25%. По-ниската честота на cCR в изследваната популация вероятно отразява по-неблагоприятния начален туморен профил (висок дял EMVI+, позитивни лимфни възли, голям циркумферентен обхват), както и факта, че данните са от рутинна практика, а не от строго стандартизиран клиничен протокол.

Допълнително, значителна част от пациентите са в напреднала възраст и с изразена коморбидност, което вероятно е довело до по-чести прекъсвания или модификации на системната терапия- фактори, които не могат да бъдат напълно коригирани при ретроспективен анализ. Тези особености вероятно допринасят за по-ниската честота на пълен отговор в сравнение със силно селектираните серии, докладвани в контекста на органосъхраняващото лечение.

5.2.2. Прогностични фактори за клиничен пълен отговор

Множество автори съобщават, че по-малкият начален туморен размер, по-ниският T-стадий, липсата на EMVI и ниските серумни стойности на СЕА са свързани с по-висока вероятност за постигане на cCR и pCR след неoadювантна терапия. В анализираната от нас кохорта се наблюдават сходни тенденции – пациентите с ендоскопски установен cCR имат по-малки тумори и по-ниски нива на СЕА, както и по-благоприятен локален туморен профил по отношение на циркумферентния обхват, ангажирането на мезоректалната фасция и наличието на EMVI. Липсата на статистическа значимост на тези асоциации вероятно се дължи на ограничения брой пациенти в групата с cCR, което ограничава статистическата мощност на анализа.

Интерес представлява фактът, че фактори, свързани с по-агресивна туморна биология – като EMVI-позитивност и по-обширен циркумферентен обхват – се срещат значително по-често при пациентите без пълен ендоскопски

отговор. Това кореспондира с публикувани данни за ролята на EMVI като негативен прогностичен фактор както по отношение на локалния отговор, така и на дългосрочните резултати.

В този контекст получените резултати подкрепят концепцията, че първоначалните образни характеристики на тумора могат да бъдат използвани за стратификация на риска и за по-прецизен подбор на пациенти, които реалистично могат да достигнат cCR.

5.2.3. Връзка между ендоскопски, образни и патологични показатели

Една от основните цели на настоящия дисертационен труд е да се оцени ролята на ендоскопията в контекста на мултимодалната оценка на терапевтичния отговор – в комбинация с МРТ, хистологично изследване и серумни туморни маркери. Посттерапевтичният mrTRG демонстрира тенденция към по-чести благоприятни категории (1–2) при пациенти с ендоскопски установен cCR, което подкрепя използването на mrTRG като част от комплексната оценка след лечение.

Особено съществено е наблюдението от многофакторния логистичен регресионен анализ, при който ендоскопски установения cCR се утвърждава като единствения независим статистически значим предиктор за pCR. Това съответства на публикуваните данни, според които ендоскопската картина, особено при използване на стандартизирани критерии (напр. тези на MSKCC), представлява ключов компонент в диагностичния алгоритъм за идентифициране на пациенти с вероятен пълен отговор.

Макар чувствителността на ендоскопията за откриване на pCR да не е абсолютна, наличието на типичен ендоскопски установен cCR значимо увеличава шансовете за истински pCR и може да служи като основа за обсъждане на органосъхраняващ подход при внимателно подбрани пациенти.

От друга страна, отрицателната ендоскопска биопсия и ниските стойности на СЕА демонстрират само тенденция към независима прогностична стойност и не достигат статистическа значимост в многофакторния модел. Това е в унисон с множество публикации, които подчертават ограничената чувствителност на стандартната биопсия след неoadювантна терапия поради възможното наличие на фокални остатъчни огнища в субмукозата или по-дълбоките слоеве на чревната стена, както и влиянието на пострадиационната фиброза върху качеството на пробите. Наблюдаваната тенденция при СЕА е в съответствие с литературните данни, че ниските базисни или посттерапевтични стойности са свързани с по-благоприятен отговор, но не могат да бъдат използвани изолирано като критерий за стратегии от типа „watch and wait“.

Получените резултати относно ПЕТ/КТ – липса на независима прогностична стойност за постигане на pCR – също са съпоставими с литературата, която демонстрира ограничена роля на този метод за прецизното разграничаване между пълен и непълен локален отговор при неметастатичен ректален карцином. ПЕТ/КТ остава ценен инструмент за откриване на отдалечени метастази и за изключване на системно прогресиране, но неговата роля в селекцията за органосъхраняващо лечение е спорна.

5.2.4. Локализация на тумора и клиничен отговор

В настоящото изследване се наблюдава по-висока честота на добър клиничен отговор при ниско разположени тумори (0–6 cm), докато при по-проксималните локализации не е регистриран нито един случай на cCR или nCR. Подобна зависимост се описва и в някои серии, фокусирани върху дисталните тумори, при които се отчита по-висока честота на cCR и по-широки възможности за органосъхраняващ подход.

В същото време данните от литературата не са напълно еднозначни, като редица автори не намират консистентна връзка между локализацията на тумора и степента на терапевтичен отговор. Наблюдаваният ефектът може да бъде повлиян и от технически фактори, включително по-прецизно дозово планиране, различия в туморната биология, както и вариации в чувствителност към лъчехимиотерапия.

Резултатите текущото изследване следва да се интерпретират предпазливо, поради ограничения брой пациенти в подгрупите и широкия доверителен интервал на изчисленото OR. Независимо от това, концентрацията на добър клиничен отговор в групата на дистално разположените тумори е в синхрон с клиничния опит и подкрепя внимателната оценка на тези пациенти като потенциални кандидати за органосъхраняващи стратегии, при условие че са изпълнени всички останали критерии за безопасност.

5.2.5. Интервал до първата контролна оценка

Въпросът за оптималния момент на първата контролна оценка след неoadювантна терапия остава предмет на активна дискусия. Някои автори съобщават, че удължаването на интервала до хирургична интервенция над 8–12 седмици може да увеличи честотата на pCR, докато други подчертават риска от туморна прогресия или технически затруднения при операцията поради фиброза.

Настоящото изследване оценява интервала до първата контролна ендоскопия, а не до операцията, което представлява различен, но практически важен аспект.

Получената медиана от 61 дни (приблизително 8–9 седмици) съответства на интервала, препоръчван от много специализирани центрове за провеждане на първа комплексна оценка. Липсата на статистически значима връзка между продължителността на интервала и патологичния отговор в настоящата кохорта може да се обясни с ограничената мощност на изследването, широкия диапазон на интервалите и възможността други фактори (напр. туморна биология, пълнота на терапията) да доминират върху ефекта на времето.

Формата на Kaplan–Meier кривите, илюстрираща относително стабилен риск за неблагоприятен патологичен регрес в рамките на първите 6–8 седмици, подкрепя концепцията, че този интервал е разумен компромис между необходимостта от максимална туморна регресия и риска от забавено откриване на персистиращо или прогресиращо заболяване.

5.3. Методологични особености и ограничения на проучването

Интерпретацията на получените резултати следва да отчита няколко важни ограничения. На първо място, проучването е ретроспективно и едноцентрово, което носи присъщ риск от селекционно и информационно пристрастие. В анализа са включени само пациенти с налична пълна медицинска документация и осъществена контролна оценка, което вероятно е довело до изключване на част от по-комплексните случаи или на пациенти с непълно проследяване.

Друга съществена особеност е ограниченият брой пациенти с cCR и pCR. Малкият брой събития води до широки доверителни интервали в подгруповите анализи и логистичните регресионни модели и увеличава риска, както от фалшиво отрицателни, така и от фалшиво положителни резултати. Някои от наблюдаваните тенденции – като потенциалната асоциация между ниските стойности на СЕА, отрицателната биопсия и pCR– вероятно биха придобили по-голяма статистическа яснота при изследване върху по-голяма кохорта.

В допълнение, оценката на образните показатели, включително mrTRG и EMVI, е извършена въз основа на наличните МРТ изследвания, проведени в условията на рутинна клинична практика. Въпреки прилагането на стандартизирани критерии при ретроспективната оценка, не може да бъде напълно изключена вариабилност, обусловена от различни апарати, протоколи и интерпретация от различни специалисти по образна диагностика.

По дефиниция патологичният туморен отговор може да бъде оценен единствено при пациенти, подложени на хирургично лечение. При болни, при които в клиничната практика се взема решение за органосъхраняващо поведение и продължително наблюдение, липсва хирургичен патологичен еквивалент за потвърждение на pCR. Това е типично ограничение за всички

изследвания, сравняващи cCR и pCR, и неизбежно затруднява преценката за реалната честота на pCR сред пациентите с клиничен пълен отговор.

Независимо от посочените ограничения, настоящото изследване има и редица съществени предимства: включване на последователна кохорта пациенти, лекувани в рамките на един и същ мултидисциплинарен екип; използване на ясно дефинирани критерии за ендоскопска и образна оценка на отговора; комбиниран анализ на ендоскопски, образни, хистологични и лабораторни показатели; както и фокус върху реалната клинична практика извън рамките на строго контролирани клинични изпитвания.

5.4. Клинично приложение и значение на ендоскопията в мултимодалната оценка

Резултатите от настоящото изследване утвърждават ендоскопията като крайъгълен камък в оценката на отговора след неоадювантна терапия при ректален карцином. Наличието на ендоскопски cCR, дефинирано по строги морфологични критерии, се асоциира с многократно по-висока вероятност за pCR и може да служи като основа за обсъждане на органосъхраняващи стратегии. В същото време частичните отговори (nCR) и особено непълните отговори (iCR) изискват предпазливо поведение – обичайно оперативно лечение или, при определени обстоятелства, ендоскопски или трансанални локални интервенции.

Асоциацията между EMVI-позитивността и непълния ендоскопски установен клиничен отговор подчертава необходимостта тези пациенти да бъдат разглеждани като високорискови, при които вероятността за истински pCR е ниска и агресивното локално поведение (радикална резекция) остава предпочитан стандарт на лечение. По аналогичен начин по-големият циркумферен туморен обхват и по-високите T-категории следва да ориентират клинициста към по-консервативна оценка на възможностите за органосъхранение, дори при привидно благоприятна ендоскопска находка.

Липсата на независима прогностична стойност на ПЕТ/КТ за pCR в настоящия анализ, както и тенденционният, но не категоричен характер на СЕА и биопсията, подкрепят концепцията, че нито един метод не е достатъчен самостоятелно. Практическият извод е необходимостта от интегрирана, мултимодална оценка, в която ендоскопията играе водеща роля, но винаги в контекста на данните от МРТ, клиничния преглед и лабораторните показатели.

От гледна точка на протокола за проследяване, получените данни подкрепят първа комплексна оценка (ендоскопия, МРТ, лабораторни изследвания) приблизително 6–8 седмици след завършване на лъчехимиотерапията, с последващи контролни визити на скъсен интервал при

пациенти с добър, но не напълно убедителен клиничен отговор. При болни с персистиращ iCR след първата оценка вероятността за последващ пълен регрес е ниска и те следва своевременно да бъдат насочени към оперативно лечение.

5.5. Перспективи за бъдещи изследвания

Получените резултати създават основа за бъдещи изследвания, насочени към по-прецизна селекция на пациенти за органосъхраняващи стратегии и към оптимизиране на протоколите за посттерапевтично проследяване. На първо място, необходими са по-големи, проспективно събрани кохорти, които да позволят надеждна оценка на прогностичните фактори за cCR и pCR, включително детайлна стратификация по стадий, режим на системна терапия и времеви интервал до първата оценка.

Интегрирането на нови биомаркери, като циркулираща туморна ДНК, и на усъвършенствани образни техники (високорезолюционна МРТ, радиомика, функционални последователности) има потенциал значително да подобри точността на моделите за предсказване на терапевтичния отговор. В този контекст ендоскопията вероятно ще запази централната си роля като метод за директна визуална оценка, но ролята ѝ може да бъде допълнена от количествени образни показатели за туморен регрес и остатъчна неопластична тъкан.

Бъдещи проучвания биха могли и следва да се фокусират върху специфични подгрупи – например пациенти в напреднала възраст, болни с тежка коморбидност или такива с EMVI-позитивен статус – при които балансът между онкологичен контрол и качество на живот е особено деликатен. За тези пациенти оптимално структуриран протокол за наблюдение, базиран на ендоскопия и неинвазивни методи, би могъл да предложи реална алтернатива на стандартната хирургия.

В заключение, резултатите от настоящия дисертационен труд подкрепят ключовата роля на ендоскопията като основен компонент в мултимодалната оценка на отговора след неoadювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума. Ендоскопски оцененият cCR се утвърждава като силен предиктор за pCR, а интегрирането на ендоскопски, образни и лабораторни показатели позволява по-прецизно стратифициране на пациентите и рационално планиране на последващото поведение. Необходима е допълнителна работа за валидиране на тези находки в по-големи кохорти и за разработване на стандартизирани протоколи, които да минимизират онкологичния риск и да максимизират ползата от органосъхраняващите подходи.

6. ИЗВОДИ

1. Изследваната популация се отличава с напреднала възраст, висока честота на придружаващи заболявания, преобладаване на ниско и средно разположени тумори и висок дял на неблагоприятни образни белези, което определя кохортата като високорискова.
2. Класическите демографски и клинични показатели – възраст, пол, локализация на тумора, максимален туморен диаметър и изходни стойности на СЕА – не показват статистически значима прогностична стойност за постигане на ендоскопски пълен клиничен отговор. Наличието на екстрамурална венозна инвазия се асоциира с по-неблагоприятен ендоскопски оценен клиничен отговор.
3. Прилаганата тристепенна ендоскопска класификация на клиничния отговор позволява идентифициране на пациенти с висока вероятност за постигане на пълен патологичен отговор, които могат да бъдат разглеждани като кандидати за органосъхраняващи стратегии. Посттерапевтичният mrTRG демонстрира тенденция към по-чести благоприятни категории при пациенти с ендоскопски оценен пълен клиничен отговор.
4. Добрият клиничен отговор (пълен или почти пълен) се наблюдава предимно при ниско разположени тумори, докато при средно и високо разположените лезии преобладава непълният клиничен отговор.
5. Интервалът между края на неоадювантната лъчехимиотерапия и първата контролна ендоскопия не показва статистически значима зависимост със степента на патологичен туморен отговор.
6. Ендоскопски установеният пълен клиничен отговор е единственият независим предиктор за патологичен пълен отговор, с приблизително 15-кратно увеличение на шанса за pCR в сравнение с пациентите без ендоскопски cCR. Отрицателната ендоскопска биопсия, СЕА ≤ 5 ng/mL и липсата на метаболитна активност при ПЕТ/КТ се асоциират с по-добър патологичен отговор, но не демонстрират независима статистически значима прогностична стойност за pCR.

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Локално авансираният карцином на ректума остава значимо онкологично предизвикателство, при което неоадювантната лъчехимиотерапия е стандартен елемент от комплексното лечение. Навлизането на органосъхраняващите стратегии и подхода „watch and wait“ изисква изключително прецизна оценка на терапевтичния отговор, с цел постигане на оптимален баланс между онкологичната безопасност, запазването на функцията на органа и качеството на живот. В този контекст ендоскопията заема ключово място като метод за директна визуализация на ректалната лигавица и оценка на локалните морфологични промени след лечение.

Настоящото изследване показва, че в условията на реална клинична практика, честотата на ендоскопски и патологичен пълен отговор при пациенти с локално авансирал карцином на ректума е сравнително ниска, което отразява високорисковия профил на лекуваната популация. Класическите клинични характеристики имат ограничена прогностична стойност за предсказване на постигането на cCR, докато образни белези като екстрамуралната венозна инвазия са свързани с по-неблагоприятна туморна еволюция.

Ендоскопски оцененият пълен клиничен отговор се очертава като най-надеждния самостоятелен предиктор за патологичен пълен отговор. Това подкрепя концепцията, че ендоскопията трябва да бъде водещ компонент в мултимодалния алгоритъм за оценка на отговора след неоадювантна терапия. Същевременно ограничената чувствителност и несвършеното припокриване между cCR и pCR налагат ендоскопската оценка да се интерпретира винаги в контекста на МРТ, клиничния преглед и, при необходимост, ПЕТ/КТ и лабораторни показатели.

Интервалът до първата контролна ендоскопия в рамките на приблизително 6–8 седмици след завършване на неоадювантната терапия се явява разумен компромис между необходимостта от максимална туморна регресия и риска от пропускане на персистираща или прогресираща онкологична болест, макар в настоящото изследване да не се доказва ясно оптимален времеви прозорец. Получените резултати подчертават необходимостта от проспективни проучвания, които да валидират оптималното време и комбинация от методи за оценка на отговора.

В заключение, ендоскопията има централна роля в оценката на отговора след неоадювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума. Ендоскопски установеният пълен клиничен отговор, дефиниран по ясни морфологични критерии и интерпретиран в мултимодален контекст, може да подпомогне селекцията на пациенти за органосъхраняващи стратегии. Интегрирането на

ендоскопски, образни, патологични и лабораторни показатели е предпоставка за по-прецизна персонализация на лечението и за постигане на оптимален баланс между онкологична безопасност и качество на живот.

8. ПРИНОСИ

8.1. Научни приноси

1. Извършен е за първи път в България систематичен анализ на ендоскопски установения клиничен отговор (пълен, почти пълен и непълен) след неoadювантна лъчехимиотерапия при локално авансирал карцином на ректума в реални клинични условия, с паралелна оценка на МРТ, ERUS, ПЕТ/КТ, ендоскопска биопсия, серумен СЕА и патологични показатели (ypT, ypN, Dworak).
2. Определена е независимата прогностична стойност на ендоскопски установения пълен клиничен отговор за патологичен пълен отговор, като е демонстрирано статистически значимо увеличение на шанса за pCR при пациенти с cCR в многофакторен логистичен модел.
3. Идентифицирана е статистически значима асоциация между екстрамуралната венозна инвазия и степента на ендоскопски установения клиничен отговор, която подчертава влиянието на съдово-инвазивния туморен профил върху локалната регресия след неoadювантна терапия.
4. Количествено са определени диагностичните възможности и ограничения на стандартната ендоскопска биопсия и ПЕТ/КТ по отношение на предсказването на патологичен пълен отговор в контекста на органосъхраняващи стратегии при карцином на ректума.
5. Оценено е влиянието на интервала от края на неoadювантната терапия до първата контролна ендоскопия върху степента на патологичен отговор, като са очертани времеви рамки, в които рискът за неблагоприятен регрес остава относително стабилен.

8.2. Научно-приложни приноси

1. На базата на получените резултати са формулирани практически критерии за интерпретация на ендоскопски установения пълен клиничен отговор и неговото място в мултимодалната оценка на отговора след неoadювантна лъчехимиотерапия при карцином на ректума.
2. Предложени са принципи за селекция на пациенти с ниско разположени тумори и благоприятен ендоскопски и образен профил като потенциални кандидати за органосъхраняващи терапевтични стратегии (наблюдение от тип „watch and wait“ или локални интервенции) при стриктно проследяване.
3. Получените резултати подпомагат стандартизирането на вътреболничен протокол за комплексна оценка и проследяване след неoadювантна

лъчехимиотерапия, включващ първа ендоскопска и образна оценка около 6–8 седмици и последващи контролни визити.

4. Създадена е структурирана база данни за пациенти с локално авансирал карцином на ректума, лекувани с неoadювантна лъчехимиотерапия и проследени ендоскопски, която може да служи като основа за бъдещи проспективни и мултицентрови проучвания.

5. Получените наблюдения могат да бъдат използвани в обучението на специализанти и специалисти по гастроентерология, медицинска онкология и хирургия при интерпретация на ендоскопския и образния отговор и при планиране на мултидисциплинарното поведение при локално авансирал карцином на ректума.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Trifonov AD. Neoadjuvant chemoradiotherapy and total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Current evidence and guidance. *Varna Med. Forum.* 2025;14. doi:10.14748/vmf.v14i2.10496