



Медицински университет - Варна „Проф. д-р П. Стоянов”

Факултет „Медицина“

Катедра по Образна диагностика, лъчелечение и
интервенционална рентгенология

АВТОРЕФЕРАТ

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

ОБРАЗНИ МАРКЕРИ ПРИ СТАДИРАНЕ НА РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ И РЕСТАДИРАНЕ СЛЕД НЕОАДИВАНТНА ТЕРАПИЯ

д-р Цветелина Георгиева Тенева

Научна специалност
„Медицинска радиология и рентгенология, вкл. използване на
радиоактивни изотопи“

Научен ръководител:
Доц. Чавдар Бъчваров

Варна, 2023 г.

Дисертационният труд е написан на 101 стандартни страници, от които на 9 страници са представени използваните литературни източници. Библиографската справка включва 96 заглавия, от които 13 са на кирилица от български автори и 83 на латиница от чуждестранни автори. Материалът е онагледен с 46 фигури и 24 таблици. Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедра по Образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Медицински университет- Варна с протокол № 35 / 11.11.2022г.

Дисертантът работи от 2012 година като лекар- асистент в Клиника по Образна диагностика в УМБАЛ „Света Марина“- Варна и в Катедра по Образна диагностика към МУ „Проф. д-р П. Стоянов“- Варна.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 20.01.2023г. в УМБАЛ „Света Марина“- Варна пред научно жури и състав:

Председател: доц. д-р Чавдар Бъчваров, д.м.

Членове:

проф. д-р Галина Кирова, д.м.

проф. д-р Николета Трайкова, д.м.

проф. д-р Начко Тоцев, д.м.

доц. д-р Николай Цонев, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел и са публикувани в интернет страницата на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	ВЪВЕДЕНИЕ	2
2.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	3
2.1.	Цел.....	3
2.2.	Задачи.....	3
3.	МАТЕРИАЛ	4
3.1.	Организация на проучването	4
3.2.	Пациентска популация	5
4.	МЕТОДИ	8
4.1.	Диагностичен метод	8
4.2.	Статистически методи.....	10
5.	РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	13
6.	ДИСКУСИЯ	Error! Bookmark not defined.
7.	Примерни протоколи.....	50
8.	ИЗВОДИ	61
9.	ПРИНОСИ.....	62
10.	БЛАГОДАРНОСТИ.....	63
11.	БИБЛИОГРАФИЯ	Error! Bookmark not defined.
12.	ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	64

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

КТ – компютърна томография

МРТ – магнитнорезонансна томография

ПЕТ/КТ – позитронно емисионна томография хибридизирана с рентгенова компютърна томография

УЗ – ултразвук, ЕУС- ендоректална ендосонография

CRM- circumferential resection margin – циркумферентна резекционна линия

DFS – Disease-Free Survival, преживяемост без настъпване на заболяване, време до настъпване на заболяване (несвързани с лечението усложнения / загуба на контакт с пациента)

EMVI- extramural venous invasion – екстрамурална венозна инвазия

LR- local recurrence

MRF- mesorectal fascia – мезоректална фасция

mrTRG- magnetic resonance imaging of the tumor response tumor regression grade – степен на туморна регресия, определена чрез магнитно-резонансна томография

OS – Overall Survival, обща преживяемост

pCR- pathological complete response – пълен хистопатологичен отговор

pTRG - histopathological tumor regression grade- степен на туморна регресия, определена хистопатологично

TEM- transanal endoscopic microsurgery – трансанална ендоскопска микрохирургия

TME - total mesorectal excision – тотална мезоректална ексцизия

cCR - clinical complete response, пълен клиничен отговор

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Предоперативното стадиране и проследяването на ректалния рак е от изключителна важност в модерната онкология. Ролята на образната диагностика е ключова. Целта на тази дисертация е да определи образните биомаркери за туморен отговор и регресия преди и след неoadювантна терапия.

Образната диагностика на ректалния карцином е по-специфична от тази на другите видове рак на дебелото черво, като се основава на два принципа. Първият е анатомичното определяне на тумора, а вторият е прогностичното групиране на етапи. Това се постига чрез магнитно-резонансна томография, но също са обсъдени и допълнителни образни методи като ултразвук, компютърна томография и позитронно-емисионна томография.

Целта на тази дисертация е да предостави подробна информация за изобразяването на ректалния рак в контекста на стандартизирани и нововъзникнали протоколи за терапия на карцинома.

От съществено значение е определяне на правилния стадий на базата на различни образни маркери - локална инвазия, локална инфилтрация на мезоректума, интра- и екстравакуларна инвазия, разпространение в лимфните възли. Друг важен образен биомаркер е степента на регресия на тумора, визуализирана с магнитно-резонансна томография след неoadювантна терапия. Всички маркери са в добра корелация и с онкологични параметри като процент на преживяемост и други. Съвързващ мост отново е магнитно-резонансната томография.

Всички фактори са описани в контекста на съвременните терапевтични подходи при ректален карцином, а именно неoadюванта лъче- и химиотерапия, тотална мезоректална ексцизия и стратегия на изчакването Watch and Wait.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

Да се проучат образните маркери при стадиране на ректален карцином и рестадиране след неоадювантна терапия

2.2. Задачи

1. Да се идентифицират потенциалните образни маркери.
2. Да се търсят връзки между определени образни маркери и фактора LR- локален рецидив, както и с онкологични параметри като преживяемост на пациента OS и преживяемост без заболяване DFS
3. Да се класифицират образните маркери според прогнозата на заболяването на такива с добра прогноза и такива с лоша прогноза
4. Да се създаде примерен протокол за изобразяване с МРТ при ректален рак преди и след неоадювантна терапия
5. Да се създаде система за оптимизирана интерпретация на образните фактори.
6. Да се проучи приложението на алгоритъма за диагностика и стадиране при ректален рак
7. Да се анализира ролята на образните маркери при определяне на терапевтичната стратегия

3. МАТЕРИАЛ

3.1. Организация на проучването

Проведено е ретроспективно проучване, обхващащо 292 болни, които са диагностицирани, лекувани и проследени в УМБАЛ „Св. Марина“.

Критериите за включване в проучването:

- Възраст на пациента
- Хистологично верифициран аденокарцином на ректума, от тях- T2 и T3 N всяко M всяко
- Първоначално стадиране и последващо рестадиране с МРТ
- Неоадювантна терапия

Критерии за изключване:

- Непълни данни, описани в секция ”пациентска популация“
- Пациенти с ректален рак в стадий T1 или T4, доказан на първоначалното МР-изследване и/или на хистопатологичен препарат
- Пациенти с ректален рак с M1
- Пациенти с ректален рак, непреминали през неоадювантна терапия
- Вида или липсата на хирургична интервенция не е взета под внимание

В по-голям процент от случаите първична диагностика и проследяване на ефекта от неоадювантна терапия се основава на ПЕТ/КТ изследване, което не влиза в гайдлайна на ESMO и поради тази причина няма да бъде дискутирано в тази дисертация.

3.2. Пациентска популация

Разпределението на общата група пациенти по пол е 32,3% и 67,7%. Средната възраст на пациентите е 62,0 години, като при мъжете е 59,1 години, а при жените 62,9 години

Изследва се група от пациенти общо 292 на брой на възраст над 18 г., преминали през Клиника по Онкология с код по МКБ С.20. на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна за периода от януари 2014 до април 2020г.

От тях преминали през клиниката по Лъчетерапия за неoadювантна лъчетерапия по протокол са 153 (52%) Таблица 1



Таблица 1

От тях преди неoadювантната терапия са преминали през нашата клиника по Образна диагностика за първоначално стадиране с МРТ брой от 93 пациента (61%) Таблица 2



От тях след неоадювантната терапия (от тези 93) са преминали и вторичен МРТ за оценка на лъчетерапевтичния отговор и съот. Рестадирание или downstaging 39 пациента (42%).
Таблица 3



Таблица 3

Средно време между неоадювантната терапия и вторичното изследване с МРТ за оценка на Т-стадия- 10 седмици. (препоръчително според гайдлайна на ESMO- 12 седмици)

От всички 153 пациента с неоадювантна терапия преди оперативната интервенция броят на оперираните в УМБАЛ „Света Марина“ е 91 (60%) (за 54 няма документация за операция) Таблица 4

**общо пациенти с
неoadювантна Т и последваща
оперативна интервенция
n=153**

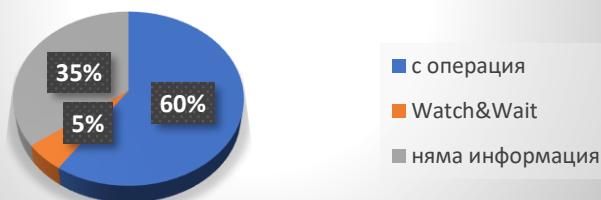


Таблица 4

От всички 153 пациента с неoadювантна терапия броят на пациентите, при които се прилага стратегията на Watch and Wait в УМБАЛ „Света Марина“ е 8 (5%). Таб.4

От тях положителен онкологичен изход от заболяването (DFS, OS) няма изследвани поради липса на документация. Затова изследваните и сравними параметри не са с OS, DFS, а е използван параметърът LR- локален рецидив.

В медицинската документация липсват данни за обща преживяемост или данни за рецидив, поради което не могат да бъдат направени изводи за общи онкологични параметри при така дадената кохорта от пациенти. Биха могли да се дадат препоръки за активно и целенасочено проследяване на пациентските групи с цел подобряване дейността както на клиника по Онкология и Лъчетерапия, така и на клиника по Хирургия и активно прилагане на протоколите по гайдлайна на ESMO.

4. МЕТОДИ

4.1. Диагностичен метод

Образният метод за диагностика и стадиране на карцинома на ректума е магнито-резонансната томография (МРТ). Използваният апарат в клиниката по Образна диагностика към УМБАЛ „Св. Марина“ е МРТ- Siemens Magnetom Verio 3T. Диагностичният протокол включва секвенциите SAG T2 FS, AX T1, AX T2, COR T2, AX T2 HR, AX DWI STIR, AX T2 FS.

МРТ апаратът Siemens Magnetom Verio 3T.

При всички изследвани пациенти е използвана абдоминална бобина, позволяваща много високо съотношение сигнал/шум и получаване на високорезолуционни образи при оптимално поле на изследване.

Изследваната група пациенти са тези, при които има първоначално изследване с МРТ (1.МРТ) за диагностика и стадиране, като проследяваните параметрите са:

- Т стадий
- N стадий- наличие на локорегионални ЛВ и мезоректални ЛВ, вкл. туморни депозити (TD)
- EMVI – екстрамурална венозна инвазия
- CRM – циркуферентна резекционна граница или отстояние на тумора до мезоректалната фасция (MRF)
- В резултат: reporting minimum standards (Gina Brown)

Изследваната група пациенти са тези, при които има вторично/проследяващо изследване с МРТ (2.МРТ) след неoadювантна терапия, като параметрите, които са изследвани, са: уТ, уN, уEMVI, уCRM, mrTRG

В табличен вид са представени показателите по честота (брой- frequency и в проценти- percent) за извадката от пациенти.

T-стадий		Frequency	Percent
Valid	T3a	12	31,6
	T3b	8	21,1
	T3c	10	26,3
	T3d	8	21,1
	Total	38	100,0

yT-стадий		Frequency	Percent
Valid	T1	4	10,5
	T2	14	36,8
	T3b	10	26,3
	T3c	8	21,1
	T3d	2	5,3
	Total	38	100,0

CRM		Frequency	Percent
Valid	-	20	52,6
	+	18	47,4
	Total	38	100,0

yCRM		Frequency	Percent
Valid	-	20	52,6
	+	18	47,4
	Total	38	100,0

EMVI		Frequency	Percent
Valid	-	18	47,4
	+	20	52,6
	Total	38	100,0

yEMVI		Frequency	Percent
Valid	-	22	57,9
	+	16	42,1
	Total	38	100,0

N		Frequency	Percent
Valid	N0	10	26,3
	N1	6	15,8
	N2	22	57,9
	Total	38	100,0

yN		Frequency	Percent
Valid	N0	22	57,9
	N1	6	15,8
	N2	10	26,3
	Total	38	100,0

mrTRG		Frequency	Percent
Valid	1	6	15,8
	2	10	26,3
	3	10	26,3
	4	6	15,8
	5	6	15,8
	Total	38	100,0

LR		Frequency	Percent
Valid	Без локален рецидив	25	65,8
	Локален рецидив	12	31,6
	Total	37	97,4
Missing	System	1	2,6
Total		38	100,0

Downstaging T		Frequency	Percent
Valid	Липсва downstaging	16	42,1
	Има downstaging	22	57,9
	Total	38	100,0

Downstaging CRM		Frequency	Percent
Valid	Липсва downstaging	36	94,7
	Има downstaging	2	5,3
	Total	38	100,0

Downstaging EMVI		Frequency	Percent
Valid	Липсва downstaging	34	89,5
	Има downstaging	4	10,5
	Total	38	100,0

4.2. Статистически методи

Статистическият анализ бе извършен посредством софтуер **IBM SPSS v19**. Приложиха се *регресионен и корелационен анализ*.

За целта са използвани различни методи, целящи максимална достоверност на добитата информация. Те включват логистичен регресионен анализ, дисперсионен анализ (ANOVA), дисперсионен анализ на отделните маркери и съответното им представяне в хистограми и стълбовидни диаграми (bar charts). В обсъждането е показан корелационен анализ на всички показатели помежду им и изведените връзки между тях.

Използва се терминът LR локален рецидив вместо термина cCR клинично пълен отговор, защото в епикризите и документите липсва информация за отговор, към който не се причисляват само образните данни

APA: Линеарна регресия- бивариационна регресия се приложи, за да се изучат зависимостите между различните параметри. Част от тях са представени в хистограми и стълбовидни диаграми.

Crosstab- Разпределение на случаите според локалния рецидив и даден маркер

Bar-chart- стълбовидна диаграма на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо даден маркер

Chi-square test- Крос-табулационен анализ - установява статистически сигнификантна връзка между честотата на локални рецидиви и даден маркер (Pearson Chi-square =0.002).

ANOVA (анализ на вариабилността)- Този метод се използва за установяване на влияние на даден маркер върху фактора локален рецидив LR (с/без). За целта се проверяват поотделно статистически нулеви хипотези за равенство на средните стойности на LR при съответните n на брой кодирани нива на фактора. Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени доколко влиянието на факторите е статистически значимо за различието на средните стойности.

Статистическите данни за Chi-Square се отчитат със степени на свобода DF и размер на извадката в скоби, стойността на хи-квадрат на Pearson (закръглена до два знака след десетичната запетая) и нивото на значимост.

ANOVA (еднопосочни и двупосочни) се отчитат като t тест, но има две числа за степен на свобода, които трябва да се докладват. Първо се докладва степента на свобода между групите, след това се докладва степента на свобода вътре в групите (разделени със запетая). След това се докладва статистиката F (закръглена до два знака след десетичната запетая) и нивото на значимост.

Разликите се считат за сигнификантни при Р-стойност > 0.05 .

Повечето автори препоръчват лимитирането на изводът от тестването на една хипотеза като статистически значим или статистически незначим. Други степенуват значимостта в зависимост от стойността на Р: 30.05 – несигнификантен резултат; от 0.01 до 0.05 – сигнификантен; от 0.001 до 0.01 – много сигнификантен; под 0.001 – изключително сигнификантен резултат.

Резултатите от множествената линейна регресия показват, че има колективно значим ефект между факторите. Отделните предиктори се изследват допълнително и показват дали са значими предиктори в модела.

5. РЕЗУЛТАТИ

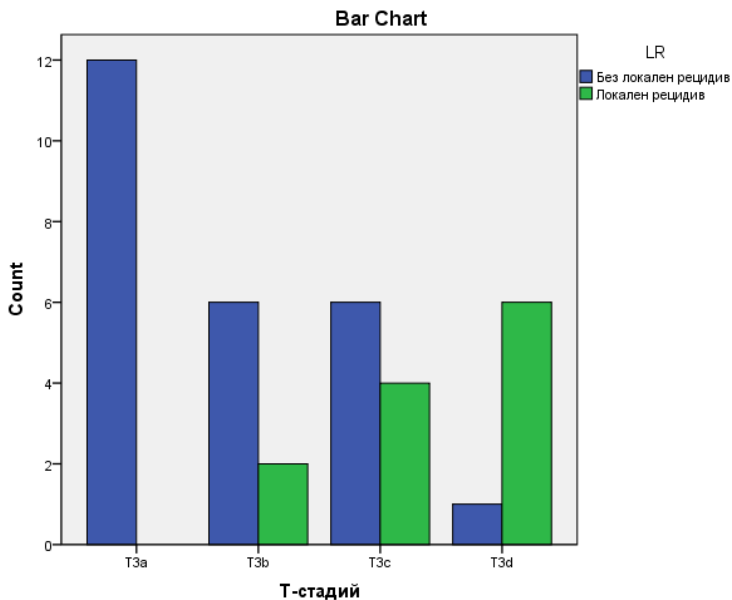
За целта са използвани различни методи, целящи максимална достоверност на добитата информация. Те включват логистичен регресионен анализ, дисперсионен анализ (ANOVA), дисперсионен анализ на отделните маркери и съответното им представяне в хистограми и стълбовидни диаграми (bar charts). В обсъждането е показан корелационен анализ на всички показатели помежду им и изведените връзки между тях.

Crosstab

Count

	Т-стадий				Total
	T3a	T3b	T3c	T3d	
LR Без локален рецидив	12	6	6	1	25
Локален рецидив	0	2	4	6	12
Total	12	8	10	7	37

Таблица 5 Разпределение на случаите според локалния рецидив и Т стадия.



Фигура 1 Стълбовидна диаграма на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо T-стадия

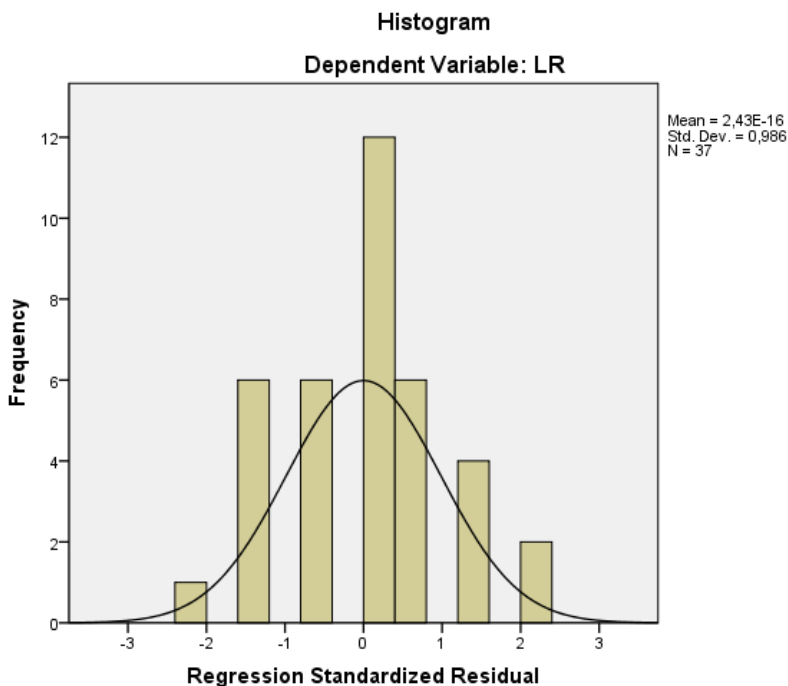
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	15,292 ^a	3	,002
Likelihood Ratio	18,427	3	,000
Linear-by-Linear Association	14,118	1	,000
N of Valid Cases	37		

a. 5 cells (62,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,27.

Таблица 6 Крос-табулационен анализ

Таблица 6 установи статистически сигнификантна връзка между T-стадий и честотата на локални рецидиви (Pearson Chi-square =0.002). На Таблица 5 са демонстрирани резултатите от разпределението на T-стадия спрямо локалния рецидив, като при T3a стадий се наблюдава най-нисък брой на локални рецидиви (n=0, 0%), докато при T3b, T3c и T3d са съответно n=2, 16%, n=4, 33% и n=6, 50%. Това се вижда нагледно и с диаграми на Фигура 1 и Фигура 2



Фигура 2 хистограма от регресионен анализ на T

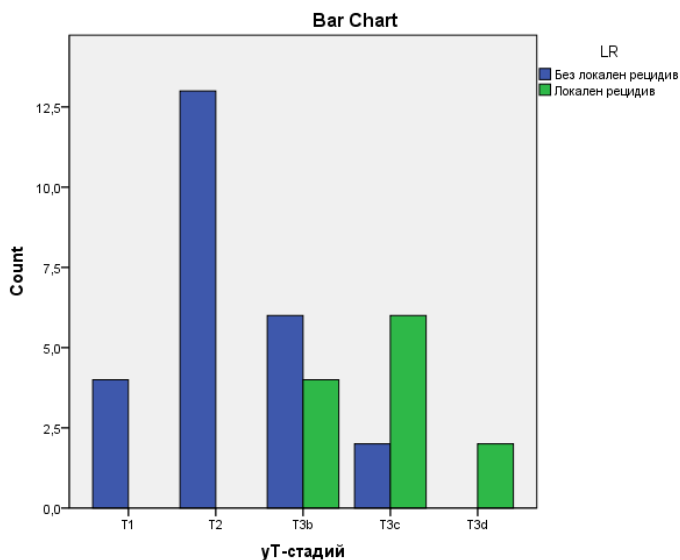
Crosstab

Count

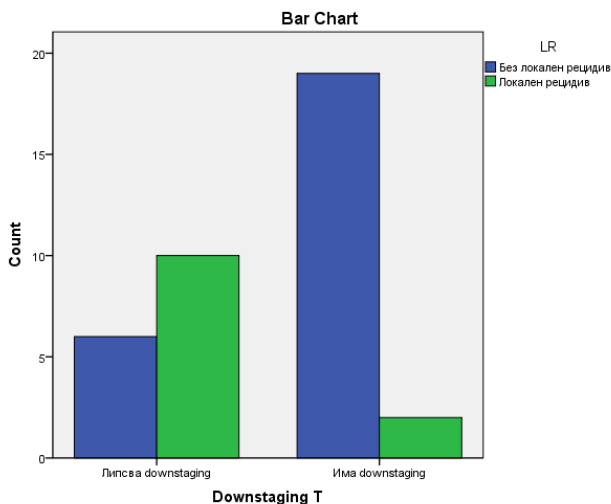
	yT-стадий					Total
	T1	T2	T3b	T3c	T3d	
LR Без локален рецидив	4	13	6	2	0	25
Локален рецидив	0	0	4	6	2	12
Total	4	13	10	8	2	37

Таблица 7 Разпределение на случаите според локалния рецидив и yT стадия

Подобно разпределение на случаите с и без локален рецидив се наблюдава и за yT-стадия (след неoadювантна терапия) както при T преди терапия. Таблица 7, Фигура 3, Фигура 4



Фигура 3 Стълбовидна диаграма на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо уT-стадия



Фигура 4 Стълбовидна диаграма на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо T-downstaging

Crosstab

Count

		CRM		Total
		не	да	
LR	Без локален рецидив	18	7	25
	Локален рецидив	2	10	12
Total		20	17	37

Таблица 8 Разпределение на случаите според локалния рецидив и CRM

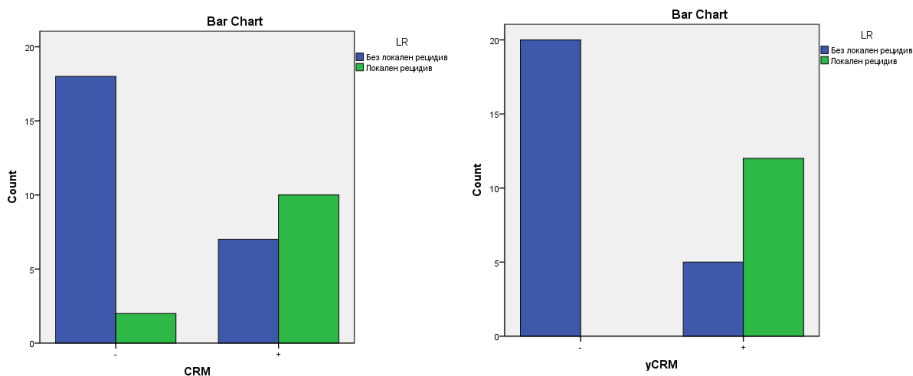
Crosstab

Count

		yCRM		Total
		не	да	
LR	Без локален рецидив	20	5	25
	Локален рецидив	0	12	12
Total		20	17	37

Таблица 9 Разпределение на случаите според локалния рецидив и yCRM

На Таблица 8и Таблица 9 и Фигура 5 се наблюдават по-малко случаи на локален рецидив, когато CRM не е засегната (n=2), отколкото при засягане на CRM (n=10).



Фигура 5 Стълбовидни диаграми на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо CRM, yCRM (CRM+ е засягане на CRM, CRM- е липса на засягане на CRM)

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2,190	1	2,190	12,956	,001 ^a
	Residual	5,918	35	,169		
	Total	8,108	36			

a. Predictors: (Constant), CRM

b. Dependent Variable: LR

Таблица 10 ANOVA (анализ на вариабилността) на CRM

Този метод Таблица 10 се използва за установяване на влияние на фактора CRM върху фактора локален рецидив LR (с/без). За целта се проверяват поотделно статистически нулеви хипотези за равенство на средните стойности на LR при съответните n на брой кодирани нива на фактора CRM. Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени доколко влиянието на факторите е статистически значимо за различието на средните стойности. В случая има сигнификантен ефект, $F(2,190) = 12,956$, $p = .001$.

Crosstab

Count

		EMVI		Total
		не	да	
LR	Без локален рецидив	16	9	25
	Локален рецидив	2	10	12
Total		18	19	37

Таблица 11 Разпределение на случаите според локалния рецидив и EMVI

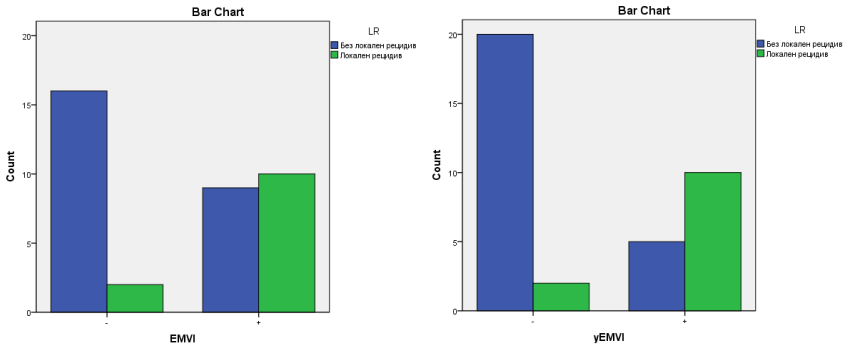
Crosstab

Count

		yEMVI		Total
		не	да	
LR	Без локален рецидив	20	5	25
	Локален рецидив	2	10	12
Total		22	15	37

Таблица 12 Разпределение на случаите според локалния рецидив и yEMVI

На Таблица 11 и Таблица 12 се наблюдава отново корелация между случаите на локален рецидив при EMVI+ (наличие на венозна инвазия), както преди, така и след неoadjuвантна терапия (съотв. n= 10, n= 10)



Фигура 6 Стълбовидни диаграми на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо EMVI, yEMVI (EMVI+ е засягане на EMVI, EMVI- е липса на засягане на EMVI)

ANOVA^b

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	1,593	1	1,593	8,561	,006 ^a
Residual	6,515	35	,186		
Total	8,108	36			

Таблица 13 ANOVA (анализ на вариабилността) на EMVI

Този метод Таблица 13 се използва за установяване на влияние на фактора EMVI върху фактора локален рецидив LR (с/без). За целта се проверяват поотделно статистически нулеви хипотези за равенство на средните стойности на LR при съответните n на брой кодирани нива на фактора EMVI. Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени доколко влиянието на факторите е статистически значимо за различието на средните стойности. В случая няма силен сигнификантен ефект, $F(1,593) = 8,561$, $p = .006$. Ефектът се обяснява с грешна интерпретация на образите за наличие на венозна инвазия.

Crosstab

Count

		N			Total
		N0	N1	N2	
LR	Без локален рецидив	8	4	13	25
	Локален рецидив	2	2	8	12
Total		10	6	21	37

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,015 ^a	2	,602
Likelihood Ratio	1,070	2	,586
Linear-by-Linear Association	,947	1	,330
N of Valid Cases	37		

Таблица 14 Разпределение на случаите според локалния рецидив и N стадий, заедно с Chi-Square тест за корелация

Crosstab

Count

		yN			Total
		N0	N1	N2	
LR	Без локален рецидив	17	2	6	25
	Локален рецидив	4	4	4	12
Total		21	6	10	37

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,187 ^a	2	,075
Likelihood Ratio	5,078	2	,079
Linear-by-Linear Association	2,038	1	,153
N of Valid Cases	37		

Таблица 15 Разпределение на случаите според локалния рецидив и uN стадий, заедно с Chi-Square тест за корелация

На Таблица 14 и Таблица 15 се установява интересна зависимост и липса на сигнификантна корелация ($p > 0,005$) между случаите с локален рецидив и наличие или отсъствие на лимфни възли, т.е. нодалният статус не влияе на възможността за рецидив.

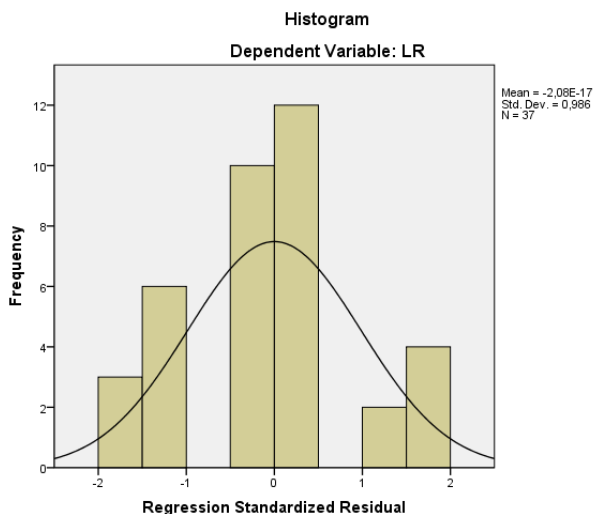
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	20,572 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	26,436	4	,000
Linear-by-Linear Association	17,385	1	,000
N of Valid Cases	37		

a. 8 cells (80,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,62.

Таблица 16 Разпределение на случаите според локалния рецидив и mrTRG, заедно с Chi-Square тест за корелация

Таблица 16 установи статистически сигнификантна връзка между стойност на туморна регресия и честотата на локални рецидиви (Pearson Chi-square $p < 0.001$). На таб.11 са демонстрирани резултатите от разпределението на mrTRG спрямо локалния рецидив, като при mrTRG1-2 не се наблюдават локални рецидиви ($n=0$, 0%), докато при mrTRG 5 са съответно $n=6$, 100%. Същото може да се интерпретира на съотв. хистограма



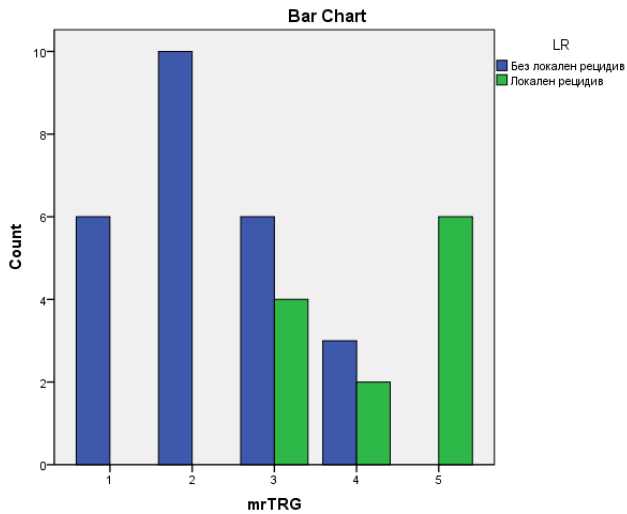
Фигура 7 Хистограма от регресионен анализ на *mrTRG*

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Durbin-Watson
1	,695 ^a	,483	,468	,346	2,088

Таблица 17 Линеарна регресия за показател *mrTRG*

Проведена е двумерна регресия Таблица 17, за да се изследва доколко *mrTRG* може да предскаже ниво на локален рецидив. Хистограмата Фигура 7 показва, че връзката е отрицателна и линейна и не разкрива двувариантни отклонения. Корелацията между локален рецидив и *mrTRG* е статистически значима, $r(198) = .69$, $p < .001$.



Фигура 8 Стълбовидна диаграма на разпределението на локален рецидив (LR) спрямо mrTRG 1 2 3 4 5

6. ДИСКУСИЯ

На корелационния анализ за корелация между изследваните параметри се виждат интересни зависимости **Error! Reference source not found.** Сигнификантна и най-силна е корелацията ($p < 0,005$) между следните параметри:

- LR (локален рецидив) и T ($p=0,002$) и уТ-стадия ($p=0,001$)
- LR и mrTRG ($p=0,001$)

Тези зависимости се потвърждават и чрез направената литературна справка. Шансът за развитие на локален рецидив на ректалния рак е в пряка зависимост от T, уТ стадия и от степента на туморна регресия (mrTRG). Тази зависимост е обяснена с регресионните анализи на тези параметри и основните изводи са:

- Локален рецидив на ректален рак е по-вероятен при стадий T3c, T3d, уT3c, уT3d, вкл. при липса на downstaging, установен на вторичното МР-изследване, както и при степен 5 на туморна регресия (mrTRG5), означаваща липса на такава регресия и персистенция на туморната тъкан както на първоначалното МР-изследване
- Локален рецидив на ректален рак е по-малко вероятен при стадий T3a, T3b, уT3a, уT3b, T2, при наличие на downstaging, установен на вторичното МР-изследване, както и при степен 1-2 на туморна регресия (mrTRG1/2), означаваща липса на видима туморна тъкан и съотв. нисък сигнална интензитет в тумора на T2-секвенцията сравнено с първоначалната МРТ
- mrTRG3-4 стойностите се обясняват с по-трудната интерпретация на образа на МР-изследването, тъй като резидуалната тъкан не може добре да се отграничи от нормалната мукоза.
- Наблюдават се и сигнификантна корелация между параметрите LR с CRM ($p=0,017$), LR с EMVI ($p=0,048$), а

изводът е, че тези параметри също са в тясна зависимост от шанса за локален рецидив на ректалния рак- зависимост, явно видима на стълбовидните диаграми 9 и 10- при засягане на CRM и EMVI е по-вероятно да се появи локален рецидив.

- Интересна е липсата на корелация между някой от параметрите с нодалния статус (N), напр. стойността $p=0,473$ за корелация между LR и N. Наличието на лимфни възли не определя шанса за локален рецидив.

И така T1, T2, T3a, T3b попадат в групата на добрите- good, T3c, T3d в групата на лошите- bad, T4 в групата на грозните- ugly.

Тумори с добра прогноза от първоначално MPT (Good prognosis tumors)-T3a, T3b, N0, N1, N2
T1, T2, N1, N2
за цялата група риск от локален рецидив- 3,3%, 5-годишна преживяемост- между 68-81%, 5-годишна преживяемост без болест (DFS)- между 84-95%
всичко това е независимо от N-стадия- съобщаването на (повече) ЛВ в групите на T1, T2, T3a, T3b може само да навреди поради прилагането на по-агресивни терапии при N+ според сегашните стандарти, описано в проучването MERCURY (26)

В много проучвания е посочено, че според mrTRG пациентите могат да се разделят в 2 групи- на такива с добър отговор и по-добра прогноза- good responders, и на такива със слаб отговор и по-лоша прогноза- poor responders. Таблица 18

Good responders:

- mrTRG1-2 има подобни на pCR онкологични параметри DFS
- туморите продължават да показват регресия с 75%, като максимален отговор се постига след 6 месеца от терапията
- mrTRG статусът по време на хирургичната интервенция е предиктор за изхода от заболяване независимо от стадия на рака

на началното, първоначалното стадиране (следователно е независим фактор)

- mrTRG 1-2 при авансирани T3 и T4 в края на лечението се асоциира с над 80%DFS (60)

Poor responders:

- слаб отговор към терапията- mrTRG 4-5
- очаквано в тази група засягането на CRM е по-често (CRM+)
- метастазиране и по-ниска обща преживяемост (OS) е сигнификантно по-висока отколкото при mrTRG 1-2

Така образно дефинираните маркери чрез използването на магнитно-резонансна томография са:

- T, yT- стадий и съотв. T-downstaging
- Циркумферентна резекционна линия CRM
- Екстрамурална венозна инвазия EMVI
- Степен на туморна регресия mrTRG

Те могат да се разделят главно в две групи: на такива с добра прогноза (и очакван добър отговор) - good prognosis, и на такива с по-лоша прогноза (и очакван слаб отговор на неоадювантна терапия)- poor prognosis.

good prognosis	poor prognosis
T1, T2, T3 <5mm (T3a, T3b)	T3>5mm (T3c, T3d), T4
CRM(-) (без ангажиране на фасцията)	CRM(+) (с ангажиране на фасцията)
EMVI (-) (без съдова инвазия)	EMVI (+) (съдова инвазия)
mrTRG 1/2	mrTRG 4/5
	Въвличане на аналните сфинктери при нисък ректален рак

Таблица 18

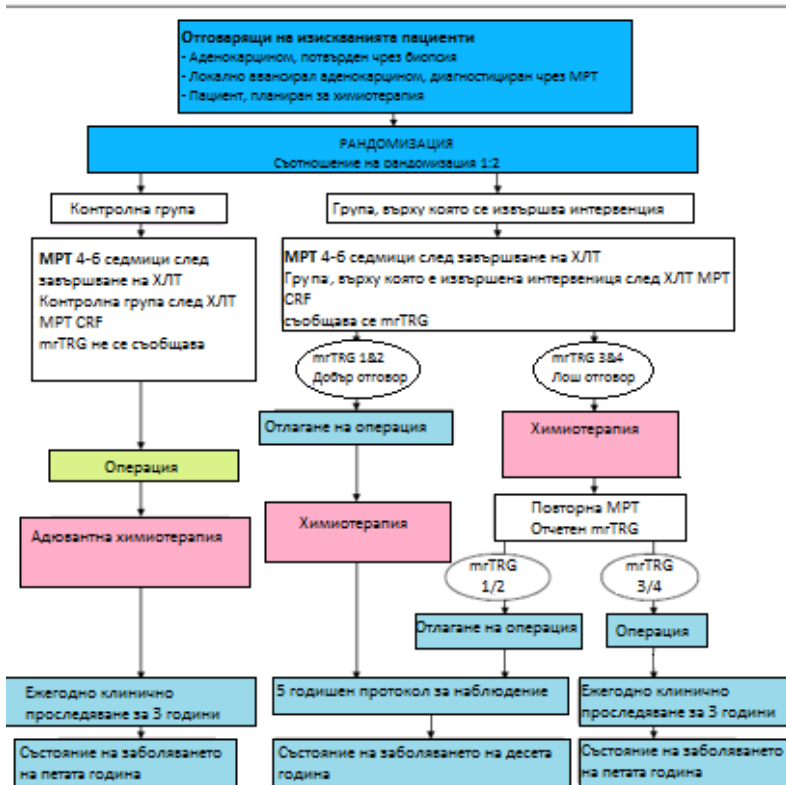
Счита се, че тези параметри логично са разпределени така, защото те могат да определят не само последващото лечение (хирургия, Watch and Wait, продължаваща химио-лъчетерапия), но и са параметри за далечна онкологична прогноза за пациента, както в статията MERCURY Brown et al (26), в която те изучават не само параметър „локален рецидив“, но и OS et DFS

В други проучвания PAN_EX (42) **Error! Reference source not found.** е посочено, че според mrTRG пациентите могат да се разделят в 2 групи- на такива с добър отговор и по-добра прогноза- good responders, и на такива със слаб отговор и по-лоша прогноза- poor responders.

Тези показатели са от голяма важност, особено mr TRG е съществено важен показател- той дава информация за изхода от заболяването и каква последваща терапия би могла да бъде предложена.

Идеалният прогностичен етап позволява избор за лечение според риска от локален и / или системен рецидив. Това води до три основни възможности за лечение:

- хирургия самостоятелно,
- неoadювантна терапия преди операция или
- само палиативна фармакотерапия / лъчетерапия.



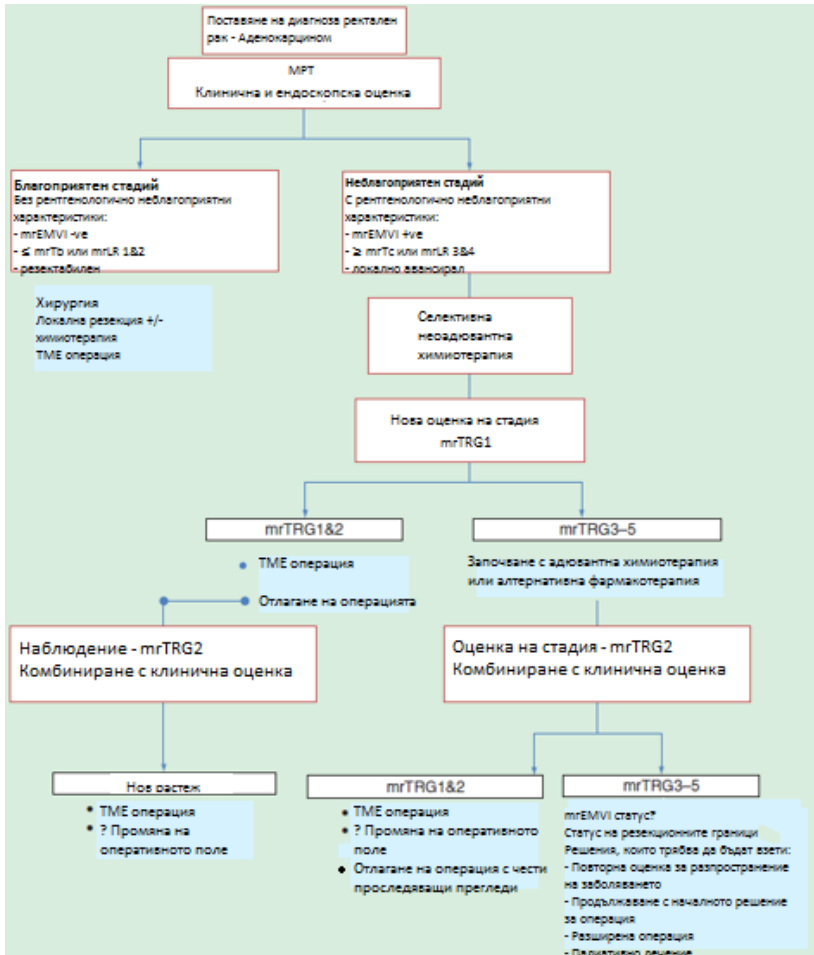
Фигура 9 изледването TRIGGER (19), модифицирано от стратегията Watch-and-Wait as a Therapeutic Strategy in Rectal Cancer, Brown et al (53) , за избор на лечение на пациенти с ректален рак според mrTRG

Както се вижда от Фигура 9, чрез класифициране на пациентите на good et poor responders на база на mrTRG се дава възможност не само да се предвиди изхода от заболяване, но и да се модулира терапевтичното поведение. Това означава, че на пациентите би могло да се препоръча отказ или забавяне на хирургичната интервенция, модулиране на ХЛТ или друг подход.

В проучването TRIGGER (19) се оценява mrTRG като нов биомаркер за стратификация на пациентите с добър и слаб отговор към неoadювантната терапия при ректален рак и включването на good responders към нова стратегия, а именно Watch & Wait.

Подобно инкопориране на показателя mrTRG предлага и Battersby (61) Фигура 10

mrTRG е важен маркер не само за предикция изхода от заболяване за всеки отделен пациент, но и защото дава възможност да се отдели „групата на изчакването“- deferral of surgery, Watch and Wait (WW), Wait and See policy, NOM (non-operative management), описани по-подробно в точка „Дискусия“



Фигура 10 примерен алгоритъм за въвеждане и инкорпориране на маркера mTRG за оценка на туморния отговор към лъче-химиотерапия и използването му в клиничната практика, модифицирано от Battersby (61)

В дискусиата се обсъжда още защо изследваните параметри са толкова важни и как те определят по-нататъчното лечение на ректалния карцином.

Образен биомаркер е термин, въведен 2003 от Smith (62) и дефиниран като анатомичен, физиологичен, биохимичен или молекулярен параметър, който може да бъде засечен с образен метод и да оцени състояние или тежест на болест. Обикновено образните биомаркери се свързват с а) определена (таргетна) болест или заболяване, б) обективно измерване, което е точно, репродуктивно и непроменящо се с времето.

В контекста на ректален карцином могат да се използват образни биомаркери, определени с магнитно-резонансна томография, разделени в 2 групи: 1) маркери преди извършване на терапия (по-често къс курс на неoadювантна терапия) и 2) маркери след терапия. И двете групи имат отношение към клиничния отговор (cR- clinical response), който може да е пълен и непълен и е параметър за наличие на остатъчна, вкл. резидуална туморна маса.

В първата група образните маркери са:

- туморен T стадий;
- CRM- циркумферентна резекционна граница или границата от тумора до мезоректалната фасция, около която се извършва резекцията (TME);
- EMVI- екстратурална съдова инвазия или дълбочината на инфилтрация от тумора, вкл. в съдовите структури;
- N- нодален статус или статус на регионалните лимфни възли, включено и в TNM-стадирането на ректалния рак.

T-стадий- Съгласуваност между МРТ и хистопатология в определяне на T-стадия първоначално е проучено от Brown et al (63) (Таблица 19), които установяват 94% съвпадение между МРТ и рТ-стадия. Тази съгласуваност не е

отчетена и не е обект на този дисертационен труд и затова не са посочени такива резултати.

	Histology					Total
	T1	T2	T3	T4p	T4	
MRI						
T0	1	0	0	0	0	1
T1	2	1	0	0	0	3
T2	3	13	6	0	0	22
T3	0	8	51	2	0	61
T4p	0	0	2	7	0	9
T4	0	0	0	0	2	2
Total	6	22	59	9	2	98

Таблица 19 съответствие между T стадии, определени на магнитно-резонансна томография и на хистология (52)

Множество хистопатологични проучвания показват важността на T-стадия. T3-субкласификацията е разработена, защото мажоритарен дял от пациентите имат T3-тумор, но хетерогенността в стойностите на преживяемост е голяма:

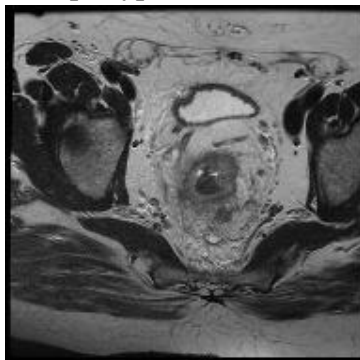
- T3a тумори, с инвазия под 1mm, имат много добра прогноза
- Стойностите за локален рецидив и обща преживяемост на T2 и T3a са идентични
- Осезаемата разлика в DFS между T3b T3c показва, че тяхното разграничаване е от по-голямо клинично значение, отколкото разграничаването между T2 и T3
- pT3 с >5 mm туморна инвазия са с по-лоша 5-годишна преживяемост (disease-free survival (DFS)) от тумори с инвазия под 5 mm (pT3b); и то независимо от нодалния статус
- Същевременно T3c и T3d-стадиите са с много по-лоша прогноза и рискът за локален рецидив е много по-висок (64)

Циркумферентна резекционна граница (CRM)

Важността на разпространението на тумора близо до или ангажирането от тумора на CRM е добре позната (65). CRM е описана за първи път чрез МРТ през 1999 година, а в последваща статия на Bissett et al. (66) е потвърдено, че мезоректалната фасция обхваща целия мезоректум под нивото на перитонеалната рефлексия. МРТ с висока разделителна способност е най-точната модалност за визуализиране на мезоректалната фасция и по този начин и на CRM. Когато на МРТ туморът е на разстояние под 1мм от мезоректалната фасция, ангажирането на CRM е било свързано с локални рецидивни при 20% от случаите, в сравнение със 7,1% при случаите с незасегната CRM.

При липса на други нежелани фактори, които са индикации за неoadювантна терапия, и ако операцията е оптимална, CRM >1мм измерена с МРТ е достатъчна за прогнозиране на микроскопски чисти резекционни линии (67)

Екстрамурална съдова инвазия (EMVI)



Фигура 11 екстрамурална съдова инвазия, собствен снимков материал

Екстрамуралната съдова инвазия Фигура 11 се дефинира като присъствието на туморни клетки в съдовете извън lamina muscularis propria (68) Хистопатологично това се визуализира като туморно засягане на съдова структура с гладкомускулна стена, която ще съдържа еластин при оцветяване за еластин. Поради тази причина е нужен внимателен оглед и EMVI трябва да се подозира, ако се наблюдава изолиран туморен депозит в близост до артериална структура, без придружаваща вена. МРТ с висока разделителна способност създава висококачествени анатомични изображения и това позволява лесно да се проследят кръвоносните съдове; вероятно МРТ е по-подходящ метод за идентифициране на EMVI. Talbot et al. съобщават за 5-годишна преживяемост от 33% при пациенти с туморна инвазия на екстрамурални вени (69) Други изследвания показват, че венозната инвазия сама по себе си е предиктор за локални и далечни метастази и намалена преживяемост.

Рентгенологичните характеристики на EMVI, наблюдавани на МРТ, са подробно описани - вените около ректума се разпознават на T2 секвенция като серпигинозни или извити линейни структури; в тубуларните структури, смятани за кръвоносни съдове, освен промените в контура се наблюдава и отслабване на сигнала. Пълната оценка на mrEMVI трябва да включва следното: /модел на границата на тумора/ (навлизането в малки вени може да произведе нодуларна граница); местоположение на тумора спрямо големите съдове; съдов калибър (туморът предизвиква разширяване на съдовете и усиляне на туморния сигнал в лумена) и границата на съда. Могат да се видят малки венули, които перфорират нормалната външна ректална стена и произвеждат сигнал с нисък до междинен интензитет в тубуларните структури при T2 секвенция. Съдовата инвазия в малките венули може да бъде разпозната поради тяхното разширяване и неравност на тяхната стена в

съседство с тумора, поради разпространението на тумора на границата с тях.

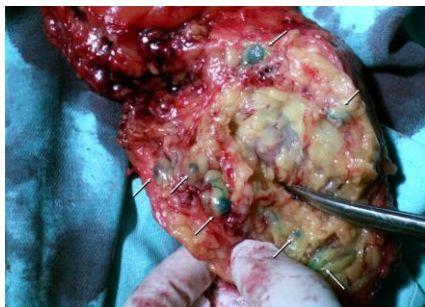
Стадий на лимфните възли N



Фигура 12 лимфни възли в мезоректума или около илиачни съдове, T2 аксиален срез на МРТ, , собствен снимков материал

В ерата преди ТМЕ всяко засягане на ЛВ е било силно суспектно за последваща поява на локален тазов рецидив. В ерата на ТМЕ, когато е извършена субоптимална ТМЕ, засегнати ЛВ могат да останат в остатъчния мезоректум; това също значително увеличава риска от локални рецидиви. Когато се извърши качествена ексцизия, мезоректумът и всички ЛВ, съдържащи се в него, се отстраняват. Вече има доказателства, които показват, че в случаите, когато ангажираните лимфни възли са ограничени в мезоректума (N1), няма значително повишен риск от рецидиви (70) Фигура 13

Точното предоперативно стадиране има изключително нарастваща роля за оптималното третиране на ректален карцином. Това се отнася за селекцията на пациенти, които са подходящи само за хирургия спрямо тези, които имат нужда само от неoadювантна терапия.



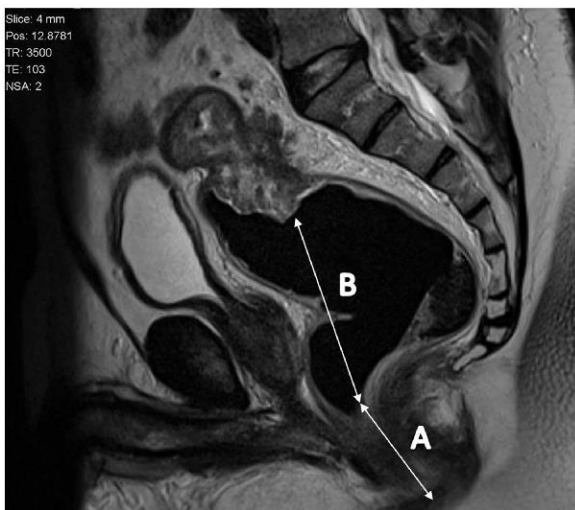
Фигура 13 Оцветени лимфни възли в мезоректум от резекционен препарат с допълнително лимфно маркиране-картината е предоставена от Първа клиника по хирургия на УМБАЛ „Св.Марина“ - Варна

Оценката на състоянието на лимфните възли остава важна. Например, след постигане на чисти резекционни линии след локалната ексцизия на ранен ректален карцином в стадий pT1 или pT2, клиницистът трябва да прецени дали пациентът има остатъчни засегнати ЛВ, за да определи дали ТМЕ ексцизията може да бъде избегната. „Златният стандарт“ за откриване на метастази в лимфните възли остава хистопатологичната оценка [33,34]. Самият размер на ЛВ не е показателен, тъй като 15–42% от пациентите с карцином на ректума имат малки (<5 mm) мезоректални ЛВ, съдържащи туморни клетки [35]. Съществува значително припокриване между размера на реактивните ЛВ и тези, съдържащи туморни метастази. Така че определянето на размера на ЛВ не се препоръчва като надежден метод за идентифициране на патологични ЛВ. Чрез определяне на смесения интранодален сигнал и / или неравността по границата, МРТ може да определи засягането на ЛВ с 85% точност в сравнение с хистопатологичния референтен стандарт [20]. Насърчаващи резултати при разграничаване между стадии N0 и N1 / 2 са били установени чрез използване на МРТ със специфично контрастно усилване на ЛВ; въпреки това, такива

контрастни вещества осигуряват незначително подобрене на точността в сравнение с морфологичната оценка на границите на ЛВ и интензитета на сигнала. Например, използването на ултра малки частици железен оксид има по-висока специфичност от конвенционалната МРТ с висока разделителна способност, но същата чувствителност като при морфологичните находки в съвпадащи мезоректални ЛВ при хистопатологично изследване [36,37].

Локализация на тумора: проблемът с ниско разположения ректален карцином (нисък ректален рак)

Височината на карцинома на ректума обикновено се измерва от аналното отворствие и може да се определи чрез клиничен преглед, ендоскопия или рентгенологична оценка. Ректумът се разделя произволно на три части: долен ректум (до 6 см от аналното отворствие), среден ректум (от 7 до 11 см) и горен ректум (от 12 до 15 см) (71) Фигура 14



Фигура 14 ректум- А) нисък ректум; В) висок ректум, собствен снимков материал

Стадиране на нисък ректален рак с МРТ
стадий 1- туморът се визуализира в ректалната стена, но не през цялата ѝ дебелина (запазен външен мускулен слой)
стадий 2- туморът измества мускулния слой, без да преминава интерсфинктерната линия
стадий 3- туморът инвазира интерсфинктерната линия или е на 1мм от леватора
стадий 4- туморът инвазира външен анален сфинктер и инфилтрира леватора и/или инвазира съседни органи

Тази система е наскоро валидирана в проспективното проучването Mercury II: Low Rectal Cancer study (26)

Точното предоперативно стадиране има изключително нарастваща роля за оптималното третиране на ректален рак (10). Това се отнася за селекцията на пациенти, които са подходящи само за хирургия спрямо тези, които имат нужда само от неoadювантна терапия. Туморното разпространение към локорегионалните лимфни възли е част от стадирането за ректален рак, инкорпорирано в последната седма корекция на TNM- класификацията. Когато Dukes за пръв път описва ролята на нодалното засягане при ректален рак, той забеляза, че при пенетрация на тумора извън ректалната стена се наблюдава и лимфоваскуларно разпространение. Още повече при пациенти с тумор само в ректалната стена, но с ангажиране на лимфните възли, има по-добра прогноза и изход от заболяването (70).

Втората група образни биомаркери са тези след неoadювантната терапия.

Счита се, че те могат да прогнозират отговора. Те са следните параметри:

- Височина на тумора от интерсфинктерната линия до дисталната ТМЕ линия

- уmrT (дълбочина на инвазия)*
- уmrEMVI*
- уmrCRM*
- уmrN*
- mrTRG

*у- префикс, означаващ след неоадювантна терапия, m- префикс, означаващ магнитно-резонансна

MRI tumor regression grade mrTRG е нов радиологичен метод за туморен отговор- именно- магнитно-резонансно степенуване на туморния отговор. (77)

След химиорадиотерапия настъпват редица тъканни промени, индуцирани от радиацията. Те включват оток, възпаление, некроза и фиброза. Оценката на тези промени е предизвикателство за всички образни модалности.

Към момента MPT е метод на избор за оценка на ректален карцином посттерапевтично.

С тези подобрения се разработва mrTRG, което позволява да се оцени тумора в края на

конвенционалното лечение с неоЛТ (фигура) - Тази система за оценка се основава на патологичната система за регресия на тумора и много прилича на тази на Dworak pTRG (37)

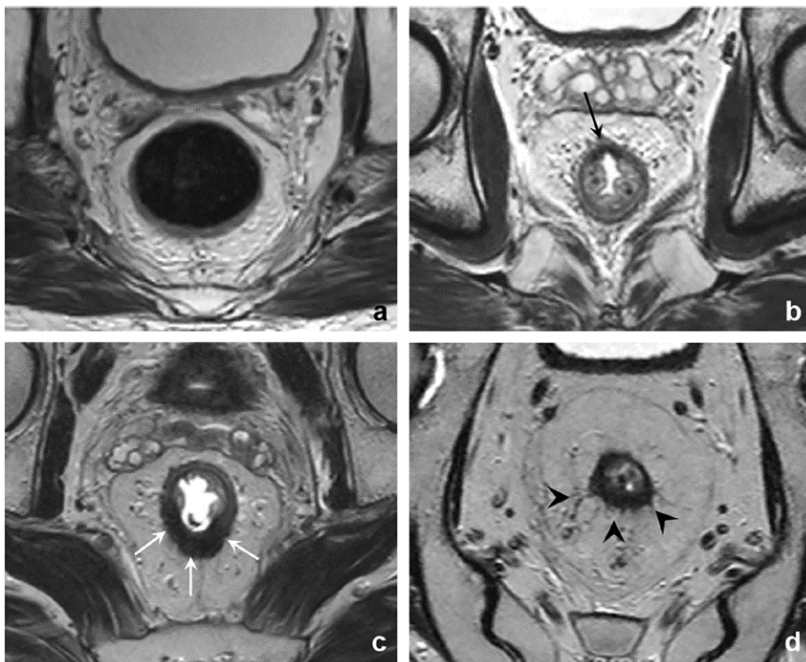
mrTRG1	радиологично пълен отговор- линейарен, ексцентричен цикатрикс от 1-2мм, ограничен в мукозата или субмукозата
mrTRG2	добър отговор- плътна фиброза, без да се визуализира резидуален тумор и без да се суспектира такъв
mrTRG3	непълен отговор- над 50% фиброза или муцин и видим интермедиерен сигнална интензитет

mrTRG4	слаб отговор- малки зони на фиброза или муцин сред туморна тъкан
mrTRG5	без отговор- интермедиерен сигнален интензитет, визуализация на тумора без динамика или растеж на тумора
mrTRG1/2	Добър отговор
mrTRG3	Интермедиерен отговор
mrTRG4/5	Слаб отговор

Много проучвания показват, че mrTRG е прогностичен и предиктивен биомаркер- MERCURY trial (26) , EXPERT-C trial (78) , GEMCAD study (79) , CORE study (80) .

Именно в ретроспективните проучвания на Patel et al. (26) (n = 111), mrTRG се използва като радиологичен маркер за туморен отговор. Те описват сигнификантна разлика в DFS и OS между mrTRG1–3 (добър отговор) и mrTRG4–5 (слаб отговор) (p < 0.001); 5-годишна преживяемост е 72 и 27%, респ. Yu et al. (78) Съобщават за подобни резултати в EXPERT–C : сигнификантна разлика в DFS и OS: mrTRG 1&2 (добър отговор), mrTRG3 (среден отговор) и mrTRG4-5(слаб отговор) имат 3-годишна преживяемост DFS от 82, 72 и 61%, респ. В тези независими проучвания се вижда, че mrTRG определя прогностично различни групи. Тоест mrTRG може да различава между „добри“ и „слаби“ отговори на химио-лъчетерапията (**‘good’ and ‘poor’ responders**).

Пациенти с mrTRG 4&5 имат слаб отговор към предоперативната терапия. Както се очаква, тази група има и по-висок шанс за въвличане на CRM, за далечни метастази и за ниска преживяемост спрямо групата с mrTRG 1-3. Фигура 15



Фигура 15- стадии на mrTRG

В друго проучване на Lambregts (46) са проучени около 1500 МР-томографии на 164 пациента с пълен отговор към терапията, които са включени в watch and wait стратегията. Те определят морфологията на тумора след неoadювантната терапия и я класифицират по по-различен начин от mrTRG, а именно:

- а) без фиброза
- б) минимална фиброза
- в) фиброза по цялата дебелина на стената
- г) неправилна/ нерегулярна фиброза

В резултатите им 63% са с минимална фиброза, 23%- с фиброза по цялата дебелина, 5% са с неправилна фиброза, а само 9%- без фиброза. При 93% от пациентите описаната морфология

остава стабилна и непроменена по време на цялото проследяване. Ако резултатите се валидират и в други проучвания, то този тип на описание може да се използва надеждно от радиолозите при рестадиране и проследяване на пациенти по W&W стратегията.

Основни признаци, индикиращи интралуменен туморен растеж на МРТ, са повторната поява на интермедиерен сигнална интензитет на T2-секвенциите в туморното пострадиационно ложе, комбинирано с фокален висок сигнал на дифузионните образи DWI, ако са налични. Липсата на тези находки е в подкрепа на задържан пълен отговор. Целта на проучването на Lambregts et al е да се намерят точните образни находки за пълен отговор след химио-лъчетерапия и то поне с двугодишно проследяване, за да може тези находки да се валидират и да се използват като стандарт при проследяване/follow-up при W&W стратегията.

ymrT- посттерапевтичен T-стадий

Много начални изследвания, сравняващи посттерапевтични МРТ и хистопатология, са с ниска точност. Barbaro et al. (81) показват корелацията между ymrT и ypT при 53 пациента с ректален рак. Това проучване групира патологичният и радиологичният T стадий в T0–T2 (пълни или непълни отговори) и T3–T4 (без отговор, стабилно заболяване или с прогресия). От 36 ymrT-stage отговора 30 са и с хистопатологичен отговор; от 17 ymrT-stage без отговор, 12 също са без хистопатологичен отговор.

Точността на ymrT е 87%

В проучване на Yu et al (78) „отговор“ се определя като mrT3c/d или mrT4, стадиран до ypT0–2 или mrT2, стадиран до ypT1 или ypT0. 3-годишната преживяемост DFS за групите с добър отговор (ymrT0–2 group) и на тези без отговор (ymrT3) е 90 и 77%, респ (p < 0.001). Следователно ymrT има значение за

определяне на отговора към химио-лъчетерапия, но ако се използва заедно с други показатели като mrTRG.

umrEMVI- посттерапевтично екстратурално засягане

Позитивна mrEMVI е асоциирана ниска преживяемост. 3-годишната преживяемост при mrEMVI позитивни пациенти е 35% сравнена с 74 процента при mrEMVI негативни пациенти. mrEMVI позитивни пациенти имат четири пъти увеличен риск за развитие на далечни метастази. (68)

Chand et al. (82) Проучват наличието на mrEMVI при 62 пациента. 35 пациента показват повече от 50% фиброза на mrEMVI (mr-vTRG 1-3); три годишна преживяемост 87% и 9% шанс за рецидив. 27 пациента показват 50% фиброза (mr-vTRG 4-5); А три годишна преживяемост е 45 процента с 44% рецидив. Доказва се, че е при mr-vTRG4–5 има повишен риск от рецидив. Това е малко ретроспективно проучване и са необходими допълнителни проспективни проучвания с по-голяма кохорта от пациенти. начални стъпки са направени с изследването MARVEL study (NCT01995942), европейско мултицентрово изследване за наблюдение- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995942>

yCRM- посттерапевтичен CRM статус

Точността на MPT за детекция на хирургичния CRM след лъче-, химиотерапия е проспективно проучено от MERCURY (26) изследователска група с 97 пациента. При тях MPT определя чиста CRM. Случаите, при които посттерапевтичната MPT определя засягане на CRM, то такова засягане на хистопатологични препарати се открива само в 55% от случаите. Възможно е това да се дължи на неправилно стадиране-overstaging.

umrN – посттерапевтичен нодален статус

Yu et al. (78) определят преживяемостта при umrN. 3-годишната преживяемост DFS при отговор umrN0 и при липса на отговор umrN1 е 74 и 63%, респ (p = 0.04). Морфологичните

критерии (неправилна форма, сигнална хетерогенност, но не и размер) за определяне на статуса на лимфните възли на МРТ могат да се приложат и след химио-, лъчетерапия. Трябва да се има предвид, че промени в морфологичния вид на лимфните възли, например висок сигнал от муцинозни тумори, също могат да се появят. МРТ определянето на лимфния статус след терапия е с висока точност от 87%.

Посттерапевтична оценка на дистална резекционна линия при ТМЕ (ymrLR- LR- low rectal cancer)

Случаите на нисък ректален рак са асоциирани с по-добра прогноза към лъче- и химиотерапия. Das et al., Janjan et al. and Yu et al. (83) (28) независимо един от друг съобщават, че когато долният ръб на тумора е под пет или 6см от аналния канал, при тях е възможно по-добро рестадиране към по-ниска степен отколкото при случаите с висок или среден ректален рак. Предполага се, че това е свързано с релативно ниската мобилност на ректума в долната му част. Също така се предполага, че при нисък рак е по-вероятно пациентът да получи необходимия, предварително определен обем на радиотерапия.

mrLR1- тумор в границите на чревната стена, извън цялата дебелина на стената (интактен външен мускулен слой)

mrLR2- тумор с изместване на мускулния слой, но без пропация към интерсфинктерната линия

mrLR3- тумор с инвазия на интерсфинктерната линия или на 1мм от леваторите

mrLR4- тумор с инвазия на външен анален сфинктер и на 1мм от леваторите, с или без инвазия на съседни структури

Преоценка след неoadювантна терапия

имайки предвид огромната разлика в отговора към неoadювантна терапия- 20% не показват отговор, а до 50% биха могли да демонстрират пълен клиничен отговор- то акуратното рестадиране е от съществено значение за по-нататъшното

лечение. В метаанализ на Мемон et al (85) акуратността на МРТ при рестадиране на ректален карцином след неoadювантна терапия се откриват следните стойности: за T-стадий е 52 процента (да се имат предвид разликите в МР протокола, използвани в различните проучвания), за N-стадий клони между 60 и 88% със средна стойност 72 процента (да се има предвид хетерогенността при определяне на малигнените лимфни възли, като някои проучвания се основават само на размера, други използват и морфологични критерии, а трети комбинират всичко). Някои проучвания, в които се използва само T2 секвенции с висока резолюция, а не DWI или контраст усилен MRI, съобщават за по-висока точност за преоценка на T и N- стадия. Още повече, umrT and umrN с добър отговор имат подобна тригодишна преживяемост, сравнена с тази от хистопатологични данни (80 and 79%, респ).

Оценка спрямо стратегия на изчакването Watch and Wait

mrTRG е важен маркер не само за предикция изхода от заболяване за всеки отделен пациент, но и защото дава възможност да се отдели „групата на изчакването“ - deferral of surgery, Watch and Wait (W/W), Wait and See policy, non-operative management (NOM).

Това е новаторска стратегия за пациенти с ректален рак, при които очакваният изход от заболяване, вкл. рецидив или прогресия, е еднакъв както с оперативна интервенция, така и без такава. Необходимо е извършване на неoadювантна и последваща химио- и лъчетерапия по протокол.

Към момента няма достатъчно доказателственост на метода- само няколко хиляди пациента в света, като е създадена база данни- <http://www.iwwd.org/> за събиране на информация относно методи, преживяемост, проследяване и др. на пациенти с приложена стратегия Watch/Wait. Към момента най-много

резултати има от Canadian Multicentre NOM Study, Habr-Gama et al (86) , Maas et al (87) , при всички показатели за обща преживяемост OS и преживяемост без заболяване DFS са над 90% и показват сигнификантно по-добри функционални параметри при W/W групата. **Error! Reference source not found.**

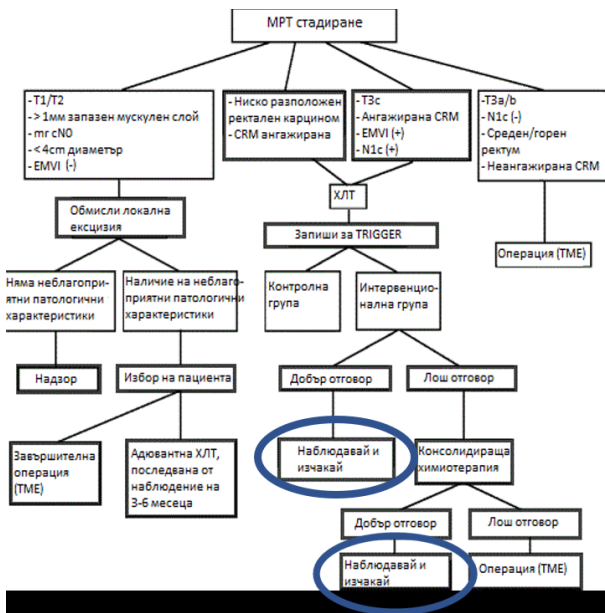
W/W или NOM стратегията се предпочита не само заради цитираните добри резултати, но и заради ползите за пациента:

- 3% смъртност при W/W групата
- без ранни постоперативни усложнения (кървене, инфекция, лийк и др.)
- без късни постоперативни усложнения (илеус, херния, уринарна/фекална инконтиненция или дисфункция)
- финансов момент
- подобро качество на живот

Кога се прилага? Основен маркер, който би могъл да определи дали даден пациент с ректален рак е подходящ за W/W стратегията, е параметърът mrTRG на вторичното изследване с МРТ след неoadювантна терапия. Необходими условия са туморът да е в стадий T3 и степента на туморна регресия да е добра- mrTRG 1 или 2.

При T4- неоплазми, както и при прогресия с рецидив или метастазиране се предлага не ТМЕ, а отново само химиолъчетерапия.

Такова поведение е предложено от Battersby в протокола TRIGGER (88) Фигура 16



Фигура 16 преведен и модифициран протокол TRIGGER

(77)

7. Примерни протоколи

Магнитно-резонансната томография е най-добрият метод за диагностициране и проследяване на пациенти с ректален карцином.

МРТ има възможността да разграничи всеки отделен *слой на мукоза и мускул* благодарение на различните им сигнални характеристики. За целта се използва T2-секвенция. Определяне на T-стадия зависи от коректното визуализиране на всеки един отделен слой при спазване на МР-протокола.

- Мукоза- фина хипоинтенсна линия
- Субмукоза- по-дебел хиперинтенсен слой
- Muscularis propria- двоен слой от вътрешен циркулярен и външен лонгитудинален слой, като последният има нерегулярен вид поради преминаващите съдове
- Периректална мастна тъкан/ мезоректум- тъкан с висок сигнал
- Мезоректална фасция- тънка хипоинтенсна ивица, обграждаща всичко изброено

В този раздел са дадени препоръки за:

- *Предварителна подготовка на пациента преди изследване*
- *Информация за поле, бобини, равнини*
- *Технически параметри, вкл. секвенции*
- *Проследяващата МРТ*

МРТ е препоръчаната модалност в много от центровете в Европа (89), като коректното изпълнение на МР-протокола е от съществено значение за правилното разчитане на изследването:

- пациентът трябва да е подготвен, че изследването е с дълго времетраене (около 40мин) и че трябва през цялото време да стои неподвижен (ако е необходимо, се прилага аналгезия или седация)

- не е необходима предварителна подготовка на червата като клизма

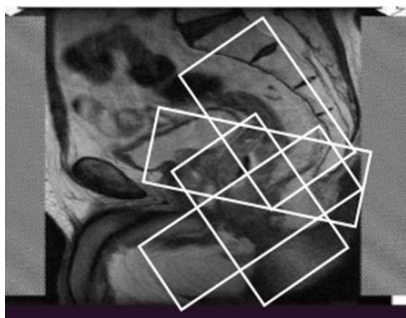
- не е необходима изпълване на червото с контрастна материя

- не е необходимо използването на интравенозна контрастна материя, базирана на Гадолиний или въздух

- препоръчително е използване на спазмолитични средства като Бусколизин с цел да се намали перисталтиката на червата и така да се подобри образът

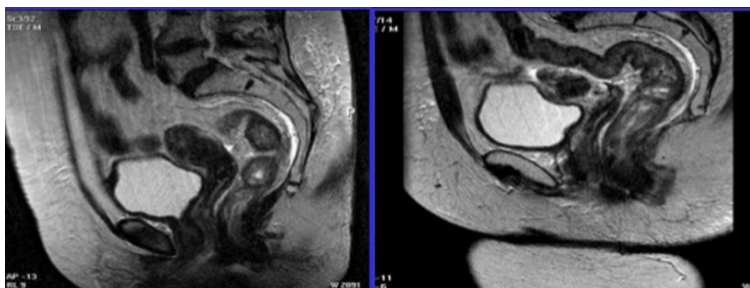
- препоръчително е изследването да се прави на празен пикочен мехур

- препоръчителна мощност- 1,5Т, но при възможност- 3Т, с phased-array coils, но при възможност- с ендоректална бобина, поставени така, че да покрият цялата област- ректум, мезоректум, анални сфинктери



(90)

- необходимо да се обхване и лимфната дренажна система, която е на 5см над тумора
- необходимо е туморът да се обхване така, че да се вижда най-малко на 10см от симфизис пубис и до горния край на сакралния промонториум



- технически параметри: FOV (160 x 160 mm, 256 x 256 matrix) , 0.6 x 0.6 x 3 mm технически параметри на изследванията са дадени в табличен вид от Balyasnikova et al (45) Фигура 17

Sequence	Sag TSE T2	Axial TSE T2	Axial TSE T2 high-resolution	Cor TSE T2
TR	3961	4018	5362	5362
TE	125	80	100	100
TSE factor	23	20	16	16
FOV/RFOV	250/100 %	300/100 %	160/90 %	160/90 %
Slice thickness/gap	3/0.4	5/1	3/0.3	3/0.3
NSA	4	2	6	6
Matrix	320/512	256/512	256/256	256/256
Sat bands	Ant/Sup	None	None	None
Acquisition time	6.00	3.28	7.35	7.35

TR repetition time, TE echo time, TSE turbo spin echo, FOV field of view, RFOV reduced field of view

Фигура 17 оптимални секвенции и технически параметри (45)

- high-resolution image (1 mm 3 voxel size), секвенции: първи серии- T2 сагитални, турбо-спин ехо секвенции за идентификация на тумора, втори серии- аксиални на целия

пелвис, трети серии- T2-тънки аксиални през самата неоплазия, като те трябва да са перпендикулярни на дългата ос на ректума и на нивото на неоплазмата (3-mm slices).

Допълнение: за нисък ректален рак има четвърта серия- висока резолюция, коронарни образи за леваторите, сфинктерния комплекс, интерсфинктерната ос и отношението към ректалната стена Таблица 20

- в клиниката по Образна диагностика в УМБАЛ „Света Марина“- Варна, целият протокол включва: SAG T2 FS, AX T1, AX T2, COR T2, AX T2 HR, AX DWI STIR, AX T2 FS
- Pizzi et al. (91) Описват в свое проучване кои са най-честите грешки, допускани при изпълнение на протокола.
- В някои случаи се допуска и допълнителни секвенции като DWI:

Дифузионните образи (Diffusion-weighted imaging (DWI) на магнитен резонанс показват случайното движение на водните молекули в тялото. Степента на рестрикция на водата в биологичните тъкани е правопропорционална на тъканния целуларитет и интегритета на клетъчната мембрана. Следователно контраст от тъкани при DWI се добива от различната дифузия на водата между техните. The apparent diffusion coefficient (ADC) се преизчислява от DWI. С тези две техники могат да се сравняват различните тъканни компартменти в зависимост от клетъчния състав. Счита се, че потенциално DWI може да различи тумор от нетумор и да оценява отговора към лечение. (92)

Отчитат се и обещаващи резултати за количествен анализ на DWI (главно ADC), както за прогнозиране на отговора, така и за цялостна прогноза на тумора, но протоколите изискват стандартизация и резултатите ще трябва да бъдат

потвърдени в по-голям мащаб. Дотогава клиничната оценка на DWI трябва да бъде ограничена до визуална (качествена) оценка без роля за количествено определяне. Ролята на DWI за откриване на лимфни възли е по-слабо дефинирана и ограничена. Все още се разработват нови методи за анализ, както и нови инструменти за последваща динамична обработка (94)

Равнина	Предимства	Недостатъци	Употреба
Сагитална	Удобна за измерване туморната дължина и височина. Най-добра за оценка ангажирането на органите и структурите по средина линия	Структури, латерално от срединната линия не се оценяват лесно, особено при пациенти от женски пол	Лесно възпроизводима. Препоръчителна
Аксиална	Лесна за разчитане от клиницисти. Лесна за сравнение с МРТ и други образни методи, особено подходяща за сравнение на ЛВ. Най-добър оглед на ингвиналните ЛВ.	Не е достатъчна за детайлен анализ в много случаи поради фунеообразната форма на тазовото дъно и предната извивка в ректосигмоидалната област	Лесно възпроизводима. Препоръчителна
Коронарна	Няма	Отнема време от по-важни изображения	Не се препоръчва
Полукоронарна паралелна на аналния канал	Информативна за хирурзи при ниско разположени ректални тумори	Същите като при перпендикулярната на тазовото дъно равнина	Не е съществена
Перпендикулярна на ректалната стена	Осигурява най-голяма разлика между T1, T2 и минимална T3. Трябва да бъде повторен навсякъде където разликата между T1, T2 и T3 е важна	Необходими са опитни техники или присъствие на рентгенолог по време на провеждане на изследването	Съществено
Перпендикулярна на предна мезоректална фасция	При предно разположени тумори или тумори с предно разположена част	Понякога не е необходима в случаи на левен туморен растеж	Важна при определени случаи
Перпендикулярна на тазовото дъно	При тумор, растящ доразално и латерално, близо до тазовото дъно. Може да обхваща и мезоректалните ЛВ.	Не е задължителна	Важна при определени случаи
Перпендикулярна на аналния канал	Най-важната равнина при ниско разположени тумори, на нивото на тазовото дъно или по-ниско	Не е съществена за тумори разположени напълно над тазовото дъно	Не е съществена за тумори над тазовото дъно

Таблица 20 *Предимства и недостатъци на различните магнитно-резонансни равнини, използвани за визуализация на ректален рак*

Пациенти с рак на ректума ще получат серия от МРТ по време на курса от тяхното лечение:

- първоначалната МРТ е освен диагностична, още насочваща към неoadювантна терапия или оперативен план, а фактори като mrEMVI ще определят типа на неoadювантна терапия заради прогноза

- втората МРТ следва неoadювантната терапия, а отговорът се оценява чрез mrTRG. При пациенти с добър отговор (mrTRG 1&2) е възможно изчакване с хирургичната интервенция или намаляване обема на операцията или продължаване с радикална хирургия. Първите две опции потенциално водят към запазване на целостта на ректума, но са необходими допълнителни МР- изследвания. При слаб отговор (mrTRG4-5) е възможно да се избере хирургична интервенция или продължаване с химиотерапия с интензификация и/или експериментална фармакотерапия и промяна на mrTRG към прогностично по-добра група

- третата МРТ - е за групата, изчакваща хирургична интервенция (Watch and Wait), при които МРТ се използва за наблюдение на рецидив. Тя е за преоценка на отговора след неoadювантна терапия (yMRI), но и се използва за активно проследяване (follow up) и мониторинг в случаите, когато е избрана Watch and Wait (W&W) стратегията. Последната е насочена към пациенти, при които е избегната хирургичната интервенция поради добър отговор към лечението (good responders), именно оценено с yMRI по скалата за mrTRG - mrTRG 1-2- good responders. Изборът за това изчакване се базира не на единствен МР-скан, а чрез мониториране през известно време с високо-резолюционна МРТ (средно време за follow up дадено в таблица на база на разработени протоколи за W&W).
Фигура 18

Пациенти,отлагащи операция

План за проследяване

ВРЕМЕ	Първа година							Втора година				Трета г.		4 г.		5 г.		6 г.
	1	2	3	4	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72
DRE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MRI	x	x	x	x	x	x	x	x			x		x		x		x	x
PET		x		x			x											
CT							x				x		x					
Sigmoid /Colon			S		S	S	C		S		S		S		S		C	S

Клинично проследяване	1М, 2М, 1ва и 2ра г. на 3М, 3та и 4та г. на 6М, после веднъж г.
MPT	1М, 2М, 1ва г. на 3М, 2ра г. на 6М, после веднъж годишно
PET	2М, 3М, 1Г
Сигмоидоскопия	1ва г. на 3М, 2ра г. на 6М, после веднъж годишно
КТ и колоноскопия	Според настоящите препоръки на NICE

Фигура 18 Препоръки за проследяване при W/W

DRE- digital rectal exam- ректално туше; CEA- туморен маркер; MRI- MPT; PET- ПЕТ; CT- КТ; sigmoid/colon- сигмоидо- или колоноскопия

Образец на МР-протокол за първично стадиране на ректален рак

Локален статус

Морфология

- солиден-полипоиден
- солиден-ануларен
- муцинозен

Разположение по часовниковата стрелка:


Разстояние от аноректалната връзка до най-долния полюс на тумора (в см)

Дължина на тумора (в см):

T-стадий

- T1-2
- T3a или T3b (<5см екстрамурален растеж)
- T3c или T3d (>5см екстрамурален растеж)
- T4 – прораства към:

Сфинктерна инвазия

- Не
 - Вътрешен сфинктер
 - + интерсфинктерна линия
 - +външен сфинктер
-  Горна
 Средна
 Долна трета на аналния канал

Мезоректална фасция MRF и циркуферентна резекционна линия CRM

Най-късо разстояние между тумора и MRF (в мм):

Разположение по часовниковата стрелка на това разстояние:

Въвличане на предна перитонеална рефлексия

- Не
- Над инвазията на MRF
- Под инвазията на MRF

Екстрамурална васкуларна инвазия EMVI

- Не
- Да

Нодален статус N и туморни депозити TD

N-стадий

- N0
- N+

Брой на засегнати лимфни възли

- ✓ Общ брой:
- ✓ Мезоректални възли:
- ✓ Екстремезоректални възли:

Суспектни TD в мезоректума

- Не
- Да

Заклучение: TNM , CRM (+/-), EMVI (+/-), ЛВ в малък таз (+/-), височина на тумора, без допълнителни находки, насочващи оперативната интервенция, сигурни/несигурни граници за неoadювантна терапия

Образец на МР-протокол за рестадиране на ректален рак след неoadювантна терапия

Локален статус

Резидуална туморна маса

- Няма, напълно нормализирана ректална стена (mrTRG 1/2)
- Няма, визуализира се анинтенсно фибротично задебеляване на стената без видима резидуална маса (mrTRG 3)
- Да, има резидуална маса (mrTRG4/5)

Разстояние от аноректалната връзка до най-долния полюс на тумора (в см):

Дължина на тумора (в см):

yT-стадий

- yT1-2
- yT3a или T3b (<5см екстратурален растеж)
- yT3c или T3d (>5см екстратурален растеж)
- yT4 – прораства към:

Сфинктерна инвазия

- Не
- Вътрешен сфинктер → Горна
- + интерсфинктерна линия Средна
- +външен сфинктер Долна трета на аналния канал

Мезоректална фасция MRF и циркумферентна резекционна линия CRM

Най- късо разстояние между тумора и MRF (в мм):

Разположение по часовниковата стрелка на това разстояние:

Въвличане на предна перитонеална рефлексия:

- Не
- Над инвазията на MRF
- Под инвазията на MRF

Екстратурална васкуларна инвазия EMVI

- Не
- Да

Нодален статус N и туморни депозити TD

N стадий

- yN0 (без видими лимфни възли или възли под 5мм)
- yN+ (видими възли над 5мм)

Брой резидуални възли

- ✓ Суспектни мезоректални:
- ✓ Суспектни екстремезоректални

Суспектни TD в мезоректума:

- Не
- Да

Заключение: mrTRG (1,2,3,4,5), yTNM, находки, насочващи към TEM и/или адювантна терапия или стратегия Watch and Wait

Критерии на ROYAL MARSDEN за рапорт на ректален рак на магнитно-резонансно изследване

REPORTING MINIMAL STANDARDS BY ROYAL MARSDEN CRITERIA- Модифицирани от Royal Marsden (95) и ESGAR consensus MR rectal imaging (96)

1. Първичен тумор

- Първичният тумор се демонстрира като (кръгла, полукръгла, улцерираща, полипоидна) маса
- със следните граници (нодуларни, гладки)
- Дисталният край на тумора е на ... мм от аналния канал
- Дисталният край е на ... мм от пуборекталния слинг
- Проксималният край на тумора се простира краинокаудално на ...мм
- Проксималният край е на ...мм от перитонеалната рефлексия
- Инвазивната част на тумора се простира от ... до ... часа
- Туморът е извън/в мускуларис проприя
- Екстрамуралното разпространение е на ..мм
- mrT стадий: T1, T2, T3a, T3b, T3c, T3d, T4 (висцерално), T4 (перитонеално)
- следващите са за нисък ректален рак:
- туморът остава в субмукозата като индикатор за запазена интересфинктерна линия и/или мезоректална фасция - препоръчва се интересфинктерна АПЕ или ултраниска ТМЕ като оперативна интервенция
- туморът се визуализира на цяло протежение в мускуларис проприя- интересфинктерната линия и/или мезоректалната фасция са застрашени – препоръчва се екстралеваторна АПЕ като оперативна интервенция

- туморът се визуализира към външния сфинктер-интерсфинктерната линия и/или мезоректалната фасция са застрашени
 - туморът инвазира съседни структури и органи (простата, вагина, пикочен мехур, сакрум)- препоръчва се екзентерация като оперативна интервенция
2. оценка на мезоректални лимфни възли (ЛВ)
 - N0- само бенигнени, реактивни ЛВ
 - N1/N2- ЛВ със смесен сигнален интензитет и/или неправилни граници
 3. Екстрамурална венозна инвазия EMVI
 - няма (-)
 - лекостепенно (+)
 - визуализира се инвазия към магистрални вени (+)
 4. Циркумферентна резекционна линия CRM
 - най-близката дистанция на тумора до CRM е на ... часа
 - засягането е във връзка със самия тумор или от EMVI или от други туморни депозити
 - най-близката дистанция на тумора до мезоректалната фасция е на ...мм
 5. Перитонеални депозити
 - няма (-)
 - има (+)
 6. ЛВ в малък таз
 - няма (-)
 - има (+) с локация: fossa obturatoria, външни илиачни, вътрешни илиачни (ляво/дясно)
- Заклучение: TNM , CRM (+/-), EMVI (+/-), ЛВ в малък таз (+/-), височина на тумора, без допълнителни находки, насочващи оперативната интервенция, сигурни/несигурни граници за неoadювантна терапия

8. ИЗВОДИ

1. Установени са образните маркери на магнитно-резонансна томография
2. Намерени са корелации между изброените магнитно-резонансни маркери и фактора локален рецидив LR
3. Определени са две групи образни маркери на база на корелациите между тях и фактора локален рецидив.
4. Потвърждават се данните от съвременната литература за наличие на сигнификантна корелационна зависимост между отделните магнитнорезонансни маркери и фактора локален рецидив, както и онкологичните параметри за обща преживяемост OS и преживяемост без заболяване DFS./ Резултатите от проучването отговарят на публикуваните данни в литературата

9. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се извършва проучване, базирано на образнодиагностичните характеристики, насочени към локалния рецидив при ректален рак
2. Прегледът на литературата установи основната роля на МРТ в диагностиката на ректалния карцином
3. Доказват се важни корелационни зависимости между факторите mrTRG и LR, което дава възможност за изготвяне на препоръки за рутинно изследване на mrTRG с втора МРТ след неoadювантна терапия и преди хирургия
4. Изработен е примерен протокол за изобразяване при ректален рак с МРТ според световните препоръки
5. Изработен е примерен чеклист/рапорт в помощ на образната диагностика според световните препоръки
6. Изведени са препоръки за стратегия Watch and Wait при ректален рак
7. Бъдещи насоки: Проучване на ролята на образните маркери като прогностични фактори и Прецизиране на показанията за стратегията Watch and Wait при карцином на ректума

10. БЛАГОДАРНОСТИ

Авторът на този дисертационен труд изказва благодарности не само към научния ръководител, но и към приноса на:

Александър Златаров – Катедра по хирургия към Медицински университет „Проф.П.Стоянов“- Варна и мой най-важен партньор в живота

Боян Балев- Катедра по образна диагностика към Медицински университет „Проф.П.Стоянов“- Варна и моят пръв учител по рентгенология

Георги Вълчев- Катедра по образна диагностика към Медицински университет „Проф.П.Стоянов“- Варна за помощта при оформяне на дисертацията

Константин Златаров - за рисуваните картини в дисертационния труд doggbite@gmail.com

Теменужка Радева, Клиника по Лъчелечение, УМБАЛ „Света Марина“- за предоставените картини

Никола Колев, Клиника по Хирургия, УМБАЛ „Света Марина“- за предоставените картини

Доротей Малинова, Клиника по Патология, УМБАЛ „Света Марина“- за предоставените картини

11. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- Образни биомаркери за туморен отговор и регресия преди и след неoadювантна терапия при ректален карцином- оригинална статия, Рентгенология и Радиология 130, 2022
- Рак на правото черво- съвременни подходи в образната диагностика, неoadювантното лечение и мезоректалната ексцизия- обзор, Рентгенология и Радиология 60 (1), 17/29, 2022
- Rectal cancer imaging- chapter of "Colorectal Cancer", ISBN 978-1-83881-103-7, DOI: <http://dx.doi.org/10.5772>, 2021
- Imaging biomarkers in rectal cancer- poster, XVth Balkan Congress of Radiology, Budapest, Hungary, 2017
- Образна диагностика на тумори на ректума- лекция, XVII Конгрес на Българската Асоциация по Радиология 2017