МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Анета Теодорова Ячева

МАГНИТЕН РЕЗОНАНС ПРИ НОВООБРАЗУВАНИЯ НА РЕКТУМА И АНАЛНИЯ КАНАЛ

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”

професионално направление 7.1. „Медицина”

докторска програма „Образна диагностика и интервенционална рентгенология”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Проф. Д-р Дора Константинова Златарева, д.м.

София, 2024

Съдържание

I. Въведение 6
II. Литературен обзор 7
1. Епидемиология и етиология 7
2. Хистология 8
3. Хирургично лечение 8
4. Образни методи за оценка на новообразуванията на ректум и анален канал 10
5. Магнитен резонанс 11
6. МРТ протокол 12
7. МР анатомия 15
8. Стадиране 16
8.1 Т стадий 18
8.2 Мезоректална фасция 19
8.3 Екстрамурална васкуларна инвазия 20
8.4 Ниски ректални тумори 21
8.5 N стадий 21
8.6 М стадий 23
8.7 Тумори на аналния канал 23
9. Рестадиране 25
9.1 Размер на тумора и волуметрия 26
9.2 Посттерапевтични промени 26
9.3 МР туморна регресия 27
9.4 Дифузионни техники при рестадиране 29
9.5 Локални рецидиви 31
9.6 Лимфен статус след лъчехимиотерапия 31
10. Изкуствен интелект и бъдещи перспективи 32
III. Цел и задачи 33
IV. Материали и методи 34
1. Материали 34
2. Методи 38

2.1 Подготовка на пациента 38
2.2 МРТ протокол и използвани секвенции 38
2.3 Изчисляване на ADC стойности 41
2.4 Статистически методи 42
V. Резултати и обсъждане 44
1. Разпределение по пол и възраст 44
2. Видове находки 48
3. Локализация на новообразуванията 49
4. T стадий 50
5. Лимфни възли 57
6. Метастази 59
7. Екстрамурална васкуларна инвазия 62
8. Хистология 67
9. Проследяване на пациентите с МРТ 72
10. Синхронни и метахронни тумори 81
VI. Заключение 83
VII. Изводи 84
VIII. Приноси според автора 86
IX. Литературни източници 87
X. Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд 98

Използвани съкращения:

ЕМВИ – екстрамуралната васкуларна инвазия

КТ – компютърна томография

ЛХТ – лъчехимиотерапия

МРТ – магнитно-резонансната томография

ТМЕ – тотална мезоректална ексцизия

ADC – Apparent diffusion coefficient

AJCC – American Joint Committee on Cancer

AX – axial

COR – coronal

CRT – chemoradiotherapy

DWI – diffusion-weighted imaging

ERUS – endorectal ultrasound

ESGAR – European Society of Gastrointestinal and abdominal radiology

ESMO – European Society of Medical Oncology

FOV – field of view

FS – fat saturation

mrTRG – MRI tumor regression grade

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SAG – sagittal

SD – standard deviation

TA – acquisition time

TE – echo time

TR – repetition time

I. Въведение

Колоректалният карцином и в частност карциномът на ректума е един от най-широко разпространените в световен мащаб. Заедно с рядко срещаният карцином на аналния канал са едни от социално значимите заболявания. Локализацията на тези тумори в малкия таз затруднява значително диагностиката им с повечето образни методи.

Магнитният резонанс притежава редица предимства пред другите образни методи, които го правят методът на избор за диагностика на новообразуванията на ректума и аналния канал. Високата мекотъканна чувствителност и високата разделителна способност на магнитно-резонансната томография в комбинация с наличието на разнообразни секвенции позволяват точна и прецизна оценка на структурите в малкия таз. Правилното стадиране на новообразуванията на ректума и аналния канал е от изключително значение за избора на времето и вида на хирургичната намеса.

Ролята на магнитно-резонансната томография е ключова при предоперативната оценка за определяне на най-подходящото терапевтично поведение. Точната оценка на отговора към неоадювантна лъчехимиотерапия е от важно значение за оптимизирането на оперативния подход. Ранното определяне на някои прогностични фактори е ключово за навременното планиране на терапевтична стратегия и подобряването на преживяемостта на пациентите с новообразувания на ректума и аналния канал.

II. Литературен обзор

1. Епидемиология и етиология

Колоректалният карцином е третият най-често срещан карцином при мъже и вторият най-често срещан при жени в световен мащаб [1] като 35 % от случаите на колоректален карцином в Европа се откриват в ректума [2]. По отношение на смъртността от карциноми колоректалният карцином се нарежда на второ място в света [1]. По-широко разпространен е в развитите страни, но нивата на смъртност в неразвитите страни са по-високи [1].

Обикновено се среща при възрастни пациенти (над 50 годишна възраст), но последни проучвания показват тенденция за покачване на честота при по-млади индивиди (под 50 годишна възраст) [3, 4]. Това може да се свърже с начина на живот и рискови фактори като диетични грешки, липса на физическа активност, наднормено тегло, консумация на алкохол, тютюнопушене. Други етиологични фактори са някои наследствени синдроми като фамилна аденоматозна полипоза, Lynch синдром и др. Друга тенденция е, че при все повече млади индивиди се открива карцином в напреднал стадий, което може да се дължи на недобре разпространен скрининг сред тази възрастова популация и е свързано с по-лоша прогноза [3].

Първичните новообразувания на аналния канал са рядко срещани и представляват < 1 % от всички новооткрити карциноми и < 3 % от всички карциноми на гастроинтестиналния тракт [5]. Рискови фактори за развитието им са наличието на човешки папилома вирус (HPV), човешки имунодефицитен вирус (HIV), често срещани са при трансплантирани пациенти и други имуносупресиращи състояния [6].

2. Хистология

Най-често срещаните тумори на ректума са аденокарциноми (95 % от случаите) с различните им хистологични подвидове – муцинозен аденокарцином, signet-ring cell карцином, аденосквамозен карцином и др. [7]. По-рядко се срещат лимфоми, карциноиди, гастроинтестинални стромални тумори на ректума [8].

От първичните тумори с произход от аналния канал най-често срещан хистологичен вариант е плоскоклетъчния карцином (80% от случаите), по-рядко срещани са аденокарцином, меланом [9, 10]. Възможна е и вторична инвазия на аналния канал от първичен карцином на ректума.

3. Хирургично лечение

Оперативната резекция е основният метод за лечение на новообразуванията на ректума. Съществуват различни оперативни техники в зависимост от разположението и разпространението на тумора.

При определени пациенти с много ранни и ограничени тумори е възможна органосъхраняваща операция - трансанална ендоскопска микрохирургия, която е минимално инвазивна техника и включва интралуминална ексцизия на тумора с подлежащата мускуларис проприа. Този тип интервенция е подходяща при малки тумори с размер до 3 см, които ангажират до 30 % от циркумференцията на чревната стена и при които липсват данни за наличие на лимфогенна дисеминация [11].

При локално авансирали тумори на ректума златният стандарт за лечение е прилагане на неоадювантна лъчехимиотерапия в комбинация с тотална мезоректална ексцизия (TME) с предна резекция или с абдоминоперинеална ексцизия в зависимост от локализацията на тумора. Тоталната мезоректална ексцизия включва отстраняване на целия ректум с

околния мезоректум и асоциираните с него васкуларни и лимфни структури. Целта е да се отстрани целия туморен процес заедно с парареталните лимфни възли, които са първото място на лимфен дренаж, както и съхраняване на нервните структури извън ректалната фасция [12].

Предна резекция с ТМЕ се извършва при тумори, разположени в средна и горна трета на ректума като може да включва и резекция на сигмоидното черво или част от него. След това се извършва колоректална анастомоза и възстановяване на пасажа. Когато това не е възможно, се извежда колостома. Препоръчва се извършване на широка ТМЕ за адекватно отстраняване на всички лимфни възли и повишаване на шансовете за негативни циркумферентни резекционни граници [13].

Стандартната абдоминоперинеална резекция с ТМЕ се прилага при ниски тумори, които ангажират аналния канал, мускулус леватор ани и/или външния анален сфинктер. Включва резекция на ректума с мезоректума (ТМЕ), аналния канал с целия сфинктерен комплекс и извеждане на постоянна колостома [14].

Възможни са и различни сфинктер-съхраняващи операции, които могат да се приложат при определени случаи, където интерсфинктерното пространство не е ангажирано от тумора.

Най-важният прогностичен фактор за възникване на локални рецидиви е ангажирането на циркумферентната резекционна линия. Тя се дефинира като неперитонеализираната част от ректума, която е резецирана [14]. Тя се измерва като най-малкото разстояние между най-външната част на тумора и мезоректалната фасция. Ако това разстояние е < 1мм се счита за позитивна и е индикация за провеждане на неоадювантна лъчехимиотерапия според Европейското дружество за медицинска онкология (ESMO) [2].

Неоадювантна лъчехимиотерапия се прилага при локално авансирали тумори в клиничен стадий Т3 и Т4 за редуциране на размерите на тумора с

цел постигане на чисти резекционни линии и намаляване риска от локални рецидиви [15]. Напоследък тоталната неоадювантна терапия показва обещаващи резултати и се превръща в ефективна възможност за лечение на локално авансирал ректален карцином според данни от скорошните проучвания на RAPIDO и PRODIGE23 [16, 17]. Тя представлява алтернативна мултимодална стратегия за лечение, която има за цел да засили предоперативното лечение чрез прилагане на радиотерапия в комбинация със системна доза химиотерапия и показва по-добри резултати от стандартната неоадювантна терапия, която включва дългосрочен курс химиолъчелечение или краткосрочна радиотерапия [18].

При селектирани пациенти, ако при рестадирането се отчете пълен ефект от лъчехимиотерпията и липсват белези на персистиране на тумора може да се приложи така наречената "Watch-and-Wait" стратегия [19]. В тези случаи не се преминава директно към операция, а се предприема изчаквателно поведение, като по този начин се избягват рисковете, свързани с оперативната интервенция. Пациентите подлежат на ендоскопско и МРТ проследяване на всеки 3-6 месеца. При установяване на рецидив се преминава към оперативно лечение.

4. Образни методи за оценка на новообразуванията на ректум и анален канал

Според последният консенсус на Европейското дружество по гастроинтестинална и абдоминална рентгенология (ESGAR) от 2016г. магнитният резонанс (МРТ) се приема за задължителен и предпочитан метод на избор при първично стадиране и рестадиране на ректални карциноми с изключение на ранните тумори, които подлежат на локална ексцизия [20]. При тези случаи се предпочита ендоректален ултразвук (ERUS), поради по-голямата чувствителност при отдиференциране на T1 от

Т2 тумори (69-89 %) като тези стойности варират в зависимост от опита на оператора [21]. Методът има ниски възможности за оценка на дълбочината на туморна инвазия извън мускуларис проприа в мезоректалната мастна тъкан и не е надежден при оценка на по-авансирали тумори в стадий Т3 и Т4, където се предпочита МРТ. Други недостатъци са невъзможността за преминаване през стенозиращи тумори, както и дискомфортът и недоброто толериране от страна на пациента.

Компютърната томография (КТ) не се препоръчва за оценка на локалния стадий при карциноми на ректума и аналния канал, поради ограничените му възможности за тъканна диференциация на структурите в областта на малкия таз. Провеждане на КТ на торакс и абдомен се използва за откриване на далечни метастази, най-често чернодробни и белодробни.

Ролята на хибридните методи като позитронно-емисионна томография в комбинация с компютърна томография (PET/CT) за локално стадиране също е лимитирана, но методът се препоръчва за оценка на вторична лимфогенна дисеминация, откриване на далечни метастази или рецидив.

5. Магнитен резонанс

Магнитно-резонансната томография е метод на избор за оценка на новообразуванията на ректума и аналния канал, особено при авансирали тумори. Има ключова роля за правилното предоперативно стадиране и определяне на подходящо терапевтичното поведение. Проучвания показват, че МРТ е надежден метод за стадиране на ректален карцином с диагностична точност 85 %, чувствителност 87 % и специфичност 75 % [22]. Високата мекотъканна чувствителност и разделителна способност, както и възможността за използване на различни секвенции и мултипланарни реконструкции позволяват точна оценка на дълбочината на

инвазия на тумора, както и отношението му с околните органи и структури в малкия таз. Освен това допринася за идентифицирането на важни прогностични фактори, които могат да променят хода на терапията. МРТ има важна роля за проследяването на пациенти след провеждане на неоадювантна лъчехимиотерапия, както и постоперативно за откриване на рецидиви или резидуални формации.

6. МРТ протокол

Подготовка на пациента преди провеждането на МРТ изследване ректума включва прилагане на спазмолитици (глюкагон) за предотвратяване на двигателни артефакти от чревната перисталтика, както и провеждане на очистителни клизми. Препоръчва се използване на сатурационни бандове за потискане на респираторни артефакти.

Раздуване на ректума чрез инсуфлиране на въздух може да помогне за отграничаването на някои малки полипоидни маси, но не се препоръчва при първоначално стадиране, защото оказвайки компресия на мезоректума може да промени разстоянието между ректума и мезоректалната фасция и по този начин да повлияе на правилното отчитане на циркумферентната резекционна граница [23]. Поради същите причини употребата на ендоректална контрастна материя (ултразвуков гел) също не се препоръчва при рутинно изследване.

Прилагането на ендоректални койлове осигурява висока разделителна способност и възможност за отдиференциране на различните слоеве на стената на ректума. Недостатъци са причиняването на дискомфорт на пациента, високата цена и значително удължаване на времето на изследване [21]. Поради това не се препоръчват за рутинно изследване.

Предпочитат се апарати с голяма напрегнатост на магнитното поле – 1,5 или 3 Тесла. Основната и най-важна секвенция при оценка на

новообразуванията на ректума е Т2 с висока пространствена разделителна способност. Използват се секвенции без мастно потискане. Изследването обикновено започва с мултипланарна Т2 на дебели срезове (4-5 мм) с широко field of view (FOV), обхващаща целия малък таз от аортната бифуркация до аналния сфинктер за оценка на лимфни вериги и изключване на друга малкотазова патология.

Сагиталните образи се използват за определяне на локализацията на първичния тумор, измерване на краниокаудалния му размер и отстоянието от аналното отверстие, както и за планиране на последващите коси аксиални и коронарни секвенции [24]. Правилното позициониране на равнините е от особено значение за точното стадиране и оценка на отношението на тумора към околните структури.

Коси аксиални Т2 образи трябва да бъдат планирани перпендикулярно на туморната маса за точна оценка на отношението на тумора към мезоректалната фасция и околните органи [25]. Препоръчва се да бъдат на тънки срезове (3 мм) и с малко FOV. Използват се и за идентифициране на лимфни възли, туморни депозити, екстрамурална васкуларна инвазия.

Коронарни Т2 секвенции трябва да бъдат получени паралелно на дългата ос на аналния канал и са подходящи за оценка на ангажирането на аналния сфинктер [21].

Секвенции с мастно потискане не се включват рутинно в протокола за оценка на ректален карцином, освен при наличие на усложнения като перианални и перириктални фистули.

Аксиални Т1 секвенции не са задължителни, но могат да бъдат полезни при отдиференциране на муцинозни тумори, които имат висок сигнален интензитет на Т2 секвенциите, подобно на мастната тъкан, както и за характеризиране на други инцидентни находки [14].

Дифузионните техники - diffusion-weighted imaging (DWI) се базират на свободното Брауново движение на водните молекули в различните

тъкани, като хиперцелуларните тъкани като туморите ограничават дифузията на водните молекули. Apparent diffusion coefficient (ADC) е калкулирана стойност и отразява количествено рестрикцията на дифузията. DWI с високи b стойности (≥800 sec/mm2), последвани от кореспондиращ ADC map се препоръчват от ESGAR при рутинно изследване, особено при рестадиране за оценка на отговора след неоадювантна лъчехимиотерапия, като имат ключова роля за различаване на парциален от пълен терапевтичен отговор [15, 20]. Те имат висока сензитивност за детекция на лимфни възли, но ниска диагностична стойност за отдиференциране на такива с бенигнена от малигнена характеристика [21, 26].

Има проучвания, че T1 секвенции след апликация на интравенозна контрастна материя (гадолиний) не допринасят съществено за повишаване на диагностичната стойност при стадиране на първичния тумор на ректума и оценка на локалната инвазия [21, 27]. Приложението на контрастна материя има важна роля при рестадирането за откриване на резидуални или рецидивни формации.

Съществуват проучвания върху ролята на динамичното контрастно усилване при оценка на туморната перфузия при карцином на ректума. Динамичното контрастиране се е наложило като ценен метод при диагностиката на карциномите на простата и млечна жлеза, но все още не е прието от ESGAR като рутинен метод за стадиране и рестадиране на ректален карцином. Методът се базира на създаване и анализ на криви на сигнален интензитет/време, които отразяват количествено натрупването на контрастно вещество в екстрацелуларното пространство и съответно туморния пермеабилитет. Редица автори посочват динамичното контрастиране като техника, която може да предостави ценна информация за неоваскуларизацията и степента на агресивност на тумора, както и да бъде полезна при прогнозиране на отговора към лъчехимиотерапия [28-31].

7. МР анатомия

Ректумът е най-дисталната и последна част на дебелото черво и е разположен преди аналния канал. Дължината му е 13-15 см. Мястото, където ректумът бива покрит от перитонеум се определя като ректосигмоиден преход и обикновено е на нивото на S3 [21].

Стената на ректума се състои от три слоя – мукоза, субмукоза и мускуларис проприа. Мукозата и субмукозата са трудно отграничими една от друга на МРТ. При оптимално качество на изследването вътрешният слой от мукоза може да се визуализира като тънка хипоинтензна на Т2 линия. Подлежащата субмукоза се представя като хиперинтензен на Т2 слой с различна дебелина при различните пациенти. Външният мускулен слой показва нисък хипоинтензен Т2 сигнален интензитет.

Горната трета на ректума е разположена интраперитонеално, средната трета е покрита вентрално от висцерален перитонеум, а долната трета е разположена изцяло екстраперитонеално.

Мезоректалната фасция обхваща екстраперитонеалната част от ректума и съдържа богатия на мастна тъкан мезоректум, който се представя с висок сигнален интензитет на Т2. Той съдържа парареталните лимфни възли и кръвоносни съдове и може да варира по дебелина при различните пациенти. Мезоректалната фасция се представя като тънка хипоинтензна на Т2 линия и е видима най-добре в аксиална равнина. Вентрално и дистално на около 2 см от аноректалния преход мезоректалната фасция обикновено е много тънка и трудно видима [32].

Аналният канал заедно със сфинктерният комплекс се оценят най-добре в коронарна равнина. Аналният канал е разположен между аноректалния преход и аналния ръб и има дължина 3-6 см. Състои се от вътрешен и външен анален сфинктер и разположено между тях тънко интерсфинктерно пространство, съдържащо мастна тъкан. Вътрешният

анален сфинктер е пряко продължение на вътрешната циркулярна мускулатура на ректума. Външният анален сфинктер включва долния конфлуенс на мускулус леватор ани, пуборектални мускул и дълбоките, подкожни и повърхностни външносфинктерни мускули [9].

8. Стадиране

Ректумът се разделя условно на три части с цел локализиране на туморите. Измерва се отстоянието от аналното отвърстие до най-ниската част от тумора. Туморите се класифицират съответно като ниски (на отстояние 0-5 см от аналното отвърстие), средни (5-10 см) и високи (10-15 см). Тумори, разположени над 15 см от аналното отвърстие се стадират като тумори на колона и се третират като такива. За най-точно определяне на отстоянието на тумора от аналното отвърстие се използват секвенции в сагитална равнина. Важно е да се отбележи и краниокаудалния размер на тумора.

Морфологията на туморите на ректума може да бъде разнообразна – срещат се полипоидни, улцерозни, тумори, ангажиращи цялата циркумференция или само 50 % от циркумференцията (семициркумферентни). Също така се разделят на муцинозни и немуцинозни. Муцинозните тумори са хистологичен подвид на аденокарциномите, който се характеризира с повишена продукция на екстрацелуларен муцин. Те се свързват с по-лоша прогноза от немуцинозните, показват тенденция към метастазиране и поява на локални рецидиви и обикновено се откриват в по-напреднал стадий [14]. На Т2 секвенциите се представят с относително по-висок сигнален интензитет от немуцинозните, които показват интермедиерен сигнален интензитет.

Туморите на ректума се стадират по световно приетата TNM класификация на злокачествени тумори като последната 8-ма ревизия е приета през 2016 г. [33, 34].

Таблица 1 Стадиране на ректален карцином според последната 8-ма ревизия на TNM класификация на злокачествени тумори, приета през 2016 г. [34]

T стадий	
T1	ангажира мукозата и субмукозата
T2	ангажира мускуларис проприа
T3	преминава мускуларис проприа и инфилтрира в дълбочина мезоректалната мастна тъкан T3a: < 1 мм T3b: 1-5 мм T3c: 5-15 мм T3d: >15 мм
T4	T4a: ангажира висцералния перитонеум T4b: ангажира прилежащи малкотазови органи и структури
N стадий	
N0	без метастатични регионални лимфни възли
N1	N1a: 1 метастатичен регионален лимфен възел N1b: 2-3 лимфни възела N1c: туморни депозити

N2	> 4 метастатични регионални лимфни възли N2a: 4-6 лимфни възли N2b: > 7 лимфни възли
M стадий	
M0	без далечни метастази
M1	M1a: дисеминация в един орган или нерегионален лимфен възел, без наличие на перитонеални метастази M1b: метастази в повече от един орган

8.1 T стадий

Категорията T отразява дълбочината на инвазия на тумора в и извън стената на ректума. Туморите в T1 стадий са ограничени в мукозата и субмукозата, а туморите в T2 стадий инфилтрират и мускуларис проприа. МРТ не винаги може да разграничи T1 от T2 стадий, освен в случаите, когато се визуализира добре отграничен хиперинтензен на T2 секвенциите субмукозен слой под туморната маса. Доказано е, че ендоректално ултразвуково изследване има по-голяма диагностична стойност за разграничаване на T1 от T2 тумори [20].

Туморите на ректума се категоризират като T3 стадий, когато преминават мускуларис проприа и инфилтрират в дълбочина мезоректалната мастна тъкан без да ангажират мезоректалната фасция или околните органи. T3 стадий може да се раздели допълнително на няколко подкатегории в зависимост от дълбочината на инвазия, която се измерва като разстоянието от мускуларис проприя до най-отдалечената

екстрамурална част от тумора - T3a (< 1 мм); T3b (1-5 мм); T3c (5-15 мм) и T3d (>15 мм). Последните гайдлайни на ESGAR препоръчват употребата на тези субкатегории [20]. Има проучвания, че по-голямата дълбочина на екстрамурална инвазия на тумора в мезоректалната мастна тъкан (T3c и T3d) е свързана с по-лоша прогноза [35].

Отдиференцирането на стадий T2 от T3 понякога може да бъде затруднено от наличието на малки съдове, навлизащи в ректалната стена или спикули от дезмопластична реакция. Дезмопластичната реакция се визуализира като наличие на тънки хипоинтензни на T2 секвенциите спикули, докато туморите в стадий T3 са с интермедиерен сигнален интензитет на T2 секвенциите и могат да бъдат на широка основа или с нодуларен вид [14].

Стадий T4 включва тумори, които ангажират и преминават през висцералния перитонеум (T4a) или директно инфилтрират прилежащи малкотазови органи и структури (T4b).

8.2 Мезоректална фасция

Оценка на ангажирането на мезоректалната фасция е важен прогностичен фактор и има важно значение за планиране на терапевтичното поведение. При отстояние на тумора < 1 мм от мезоректалната фасция циркумферентната резекционна линия се счита за позитивна, което е индикация за провеждане на неоадювантна лъчехимиотерапия [21]. Отстояние на тумора > 1 мм от мезоректалната фасция е свързано с по-големи шансове за постигане на чисти резекционни линии и по-добра прогноза.

8.3 Екстрамурална васкуларна инвазия

Екстрамуралната васкуларна инвазия (ЕМВИ) е често срещана хистологична находка при пациенти с карцином на ректума, но може да се открие и на МРТ изследване. Тя се дефинира като разпространение на тумора извън ректалната стена и директна инвазия на перириктални голямокалибърни съдове, най-често венозните.

ЕМВИ не е включена в традиционната TNM класификация на злокачествените тумори, но се счита за независим лош прогностичен фактор и последните препоръки на ESGAR са да присъства рутинно в разчитанията за стадиране на ректален карцином [20]. Среща се при локално авансирали тумори от Т3 и Т4 стадии, при които има разпространение на тумора отвъд мускуларис проприа. Венозната инвазия от тумор е първата стъпка към хематогенна дисеминация. ЕМВИ се свързва с по-голяма вероятност за наличие на далечни метастази, възникване на локални рецидиви и очакваната преживяемост е значително по-ниска [36-38]. Наличието на ЕМВИ може да повлияе на решението за по-нататъшно лечение и често е индикация за провеждане на по-агресивна неоадювантна лъчехимиотерапия. [39, 40].

Магнитният резонанс показва умерена чувствителност (62%) и висока специфичност (88%) при детекция на екстрамурална васкуларна инвазия [41]. На нативните Т2 секвенции ЕМВИ може да се представи като нодуларни, тубуларни или червеобразни структури с неправилни очертания и интермедиерен или нисък сигнален интензитет, които произлизат от първичната туморна формация и се проследяват по хода на перириктални вени [42]. Приложението на интравенозна контрастна материя значително повишава диагностичните възможности на МРТ за идентифициране на ЕМВИ. На постконтрастните Т1 секвенции ЕМВИ се визуализира като

хипоинтензен вътрелуменен дефект в изпълването на уголемен, серпенгиозно променен съд с неравности по стената.

8.4 Ниски ректални тумори

Ниските тумори на ректума се дефинират като тумори на отстояние до 5 см от аналното отвърстие, което е свързано с по-голяма вероятност за ангажиране и на аналния канал и сфинктерния комплекс. Те са най-добре видими на Т2 секвенция в коронарна равнина. Важно е да се отбележи дали е ангажиран вътрешния, външния сфинктер и интерсфинктерното пространство. Това определя оперативния подход и възможност за прилагане на сфинктер-съхраняващи операции. При ниските ректални тумори е от особено значение точното определяне на дисталната резекционна линия, която е ключова при избор на вида на хирургичната интервенция – сфинктер-съхраняваща или абдоминоперинеална резекция.

8.5 N стадий

Според последната 8-ма ревизия на TNM класификация на Американския съвместен комитет по рак (AJCC) регионални лимфни възли, които могат да бъдат ангажирани при карцином на ректума са мезоректални, горни и долни ректални, долни мезентериални и вътрешни илиачни [33]. Лимфни възли от всички други лимфни вериги се категоризират като далечни метастази (M1).

Оценката на лимфни възли трябва да включва размер и морфологични характеристики на малигненост. Прието е, че лимфни възли с размер над 9 мм по късата ос са високо суспектни за малигнени. Въпреки това, има проучвания, които показват, че размерът на лимфните възли не е надежден критерий, понеже голяма част от метастатичните лимфни възли са с размер

под 5 мм. [43, 44]. Поради тази причина ESGAR препоръчва морфологията на лимфните възли също да бъде оценявана на МРТ изследване. Трите основни малигнени морфологични характеристики на лимфните възли са наличие на неправилни очертания, хетерогенен сигнален интензитет и окръглена форма [20]. За суспектни лимфни възли се приемат всички лимфни възли с размер над 9 мм по късата ос, лимфни възли с размер между 5-9 мм и с поне два морфологични критерия за малигненост и такива с размер < 5 мм, които притежават и трите морфологични критерии [20, 45]. При муцинозните карциноми на ректума наличието на лимфни възли с висок сигнален интензитет на Т2 секвенциите се приема за белег на малигненост, независимо от размера им [20].

Дифузионните техники (DWI/ADC) са чувствителни при идентифицирането на малки лимфни възли. Въпреки това нямат висока диагностична стойност при отдиференцирането на бенигнени от малигнени лимфни възли, понеже реактивните възпалителни лимфни възли също могат да показват рестрикция на дифузията на водните молекули, подобно на метастатичните.

Стадий N1a включва наличие на 1 метастатичен регионален лимфен възел, а N1b - 2-3 лимфни възела.

Друга важна находка при карцинома на ректума са туморните депозити. Те се дефинират като наличие на туморни нодули в областта на лимфния дренаж на карцинома на ректума, които нямат категорична връзка с нервни, лимфни или васкуларни структури и се категоризират като стадий N1c [33]. Те представляват независим път на разпространение на тумора и се свързват с лоша прогноза, по-често се откриват в комбинация с лимфна дисеминация и екстрамурална васкуларна инвазия [36, 46].

N2 стадий включва наличие на повече от 4 метастатични регионални лимфни възли (N2a – 4-6 лимфни възли; N2b над 7 лимфни възли).

8.6 M стадий

M1 стадий отразява наличието на далечни метастази. Към стадий M1a спада наличието на дисеминация, ограничена в един орган или нерегионален лимфен възел, без наличие на перитонеални метастази. Наличие на метастази в повече от един орган се класифицират като стадий M1b. За откриване на далечни метастази се препоръчва провеждане на КТ на торакс за белодробни метастази и КТ/МРТ на абдомен за чернодробни.

8.7 Тумори на аналния канал

При диагностика и стадиране на туморите на аналния канал се използват същите МРТ секвенции и параметри както при карцином на ректума, което позволява оптимална анатомична оценка. Туморите на аналния канал се представят с относително по-висок сигнален интензитет на Т2 секвенциите от този на мускулатурата на сфинктерния канал и от мускуларис проприа на стената на ректума.

При туморите на аналния канал е важно да се отбележи позицията им в аналния канал, отношението към аналния ръб, разположение по циркумференцията (по посока на часовниковата стрелка), както и инфилтрация на околни органи и структури, наличие на перианални фистули или абсцеси.

Стадирането на аналния карцином се извършва според класификацията TNM като за разлика от ректалния карцином, тук се отчита най-големия размер на тумора – Т1 стадий включва тумори до 2 см; Т2 – с размери 2-5 см; Т3 – над 5 см; а като Т4 се класифицират тумори, които ангажиран съседен орган.

N1 стадий включва наличие на регионални лимфни възли – N1a – ингвинални, мезоректални и вътрешни илиачни; N1b – външни илиачни;

N1c – външни илиачни и ингвинални, мезоректални и/или вътрешни илиачни. За суспектни за ангажирани лимфни възли се приемат уголемени размери, белези на хетерогенен сигнален интензитет и неправилни очертания.

M1 стадий включва наличие на далечни метастази. За откриването им се препоръчва провеждане на КТ на торакс, абдомен и малък таз.

Таблица 2 Стадиране на туморите на аналния канал според последната 8-ма ревизия на TNM класификацията на злокачествените тумори, приета през 2016г. [34].

T стадий	
T1	тумори с размер до 2 см
T2	тумори с размери 2-5 см
T3	тумори с размер над 5 см
T4	тумори, ангажиращи съседен орган
N стадий	
N0	без метастатични регионални лимфни възли
N1	N1a: ингвинални, мезоректални и вътрешни илиачни N1b: външни илиачни N1c: външни илиачни и ингвинални, мезоректални и/или вътрешни илиачни

M стадий	
M0	без далечни метастази
M1	наличие на далечни метастази

9. Рестадиране

Стандартното лечение на локално авансирал карцином на ректума в клиничен стадий T3 и T4 или с наличие на позитивни лимфни възли (N1/N2) е неоадювантна лъчехимиотерапия в комбинация с оперативна резекция. Целта на неоадювантната лъчехимиотерапия е да намали размерите и стадия на първичния тумор и по този начин да подпомогне за постигане на чисти резекционни линии и да намали шансовете за възникване на локален рецидив.

Последните гайдлайни препоръчват пациентите да се подложат на операция средно на 6-та или 12-та седмица след приключване на пълния курс лъчехимиотерапия [13, 47]. Някои проучвания показват, че удължаването на срока между лъчехимиотерапията и операцията няма отношение към честотата на постоперативните усложнения и не влошава прогнозата, а в някои случаи може да усили отговора към лъчехимиотерапията [48]. При подходящи пациенти с постигнат пълен терапевтичен отговор може да се приложи и орган-съхраняваща “Watch-and-Wait” стратегия с последващо МРТ проследяване през 3-6 месеца.

МРТ има ключова роля за оценка на отговора към лъчехимиотерапия и определяне на последващото терапевтично поведение.

9.1 Размер на тумора и волуметрия

При солидните тумори редукция в обема на тумора е белег на добър отговор към лъчехимиотерапия. Според често използваните в онкологията критерии на RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) над 30 % редукция в сумата от диаметрите на тумора се отчита като парциален отговор, а увеличаване на сумата от диаметрите с поне 20 % се счита като прогрес на заболяването [49]. Тази оценка не винаги е обективна и не се използва рутинно при карциномите на ректума, защото не отчита реалния обем на тумора, също така може да бъде повлияна от неправилните очертания на тумора, наличие на дезмопластична реакция или неправилно позициониране на равнините при провеждане на изследването. Като алтернатива в практиката ESGAR препоръчва измерване на краниокаудалния размер на тумора преди и след провеждане на лъчехимиотерапия [20].

9.2 Посттерапевтични промени

Освен оценка на регресия в туморния размер, трябва да се отчетат и някои морфологични промени вследствие на лъчехимиотерапия. Посттерапевтичните промени трябва да се отдиференцират от резидуални формации. При добър отговор на терапията туморите обикновено претърпяват фиброзна трансформация. Нетретираните немуцинозни тумори имат интермедиерен сигнален интензитет на T2 секвенциите (по-нисък от този на мастната тъкан и малко по-висок от този на мускулатурата), а при поява на фиброза след лъчехимиотерапия туморът придобива значително по-нисък от първоначалния сигнален интензитет. Резидуални тумори демонстрират интермедиерен сигнален интензитет. Освен ниския сигнален интензитет за фиброзните промени са характерни неправилни и

спикуловидни очертания, докато резидуалните тумори имат по-скоро нодуларен вид [24].

При част от туморите се наблюдава продукция на муцин като отговор на терапията и съответно имат по-висок сигнален интензитет при рестадирането. Муцинозната трансформация при немуцинозни тумори е белег на добър терапевтичен отговор за разлика от първоначално муцинозните тумори, които по принцип са с по-лоша прогноза и рядко се повлияват от лъчехимиотерапия [50].

9.3 МР туморна регресия

Степента на фиброзна трансформация като белег на терапевтичен отговор може да бъде оценена по скалата за МР туморна регресия (mrTRG - MRI tumor regression grade), която представлява адаптация на съществуващи подобни хистопатологични скали за туморна регресия. Тя не е официално приета за използване при рутинно рестадиране на ректален карцином, но съществуват данни за нейната диагностична стойност при отдиференциране на различните видове отговор на проведената неоадювантна лъчехимиотерапия, както и за прогнозиране на очакваната преживяемост на пациента [51]. Скалата показва хистопатологична корелация и според нея различните степени на туморна регресия се отчитат в зависимост от преобладаването на сигнален интензитет от тумора или от наличието на посттерапевтична фиброзна тъкан (Таблица 3).

Таблица 3 Степени на МР туморна регресия [51].

MRI tumor regression grade	
TRG1	наличие на тънки фиброзни промени с нисък сигнален интензитет без наличие на интермедиерен сигнален интензитет от тумор
TRG2	наличие на плътна фиброза с нисък сигнален интензитет без наличие на интермедиерен сигнален интензитет от тумор
TRG3	преобладаваща фиброза с нисък сигнален интензитет с пръстнати или фокални промени с интермедиерен сигнален интензитет
TRG4	преобладаващ интермедиерен сигнален интензитет с минимална фиброза
TRG5	интермедиерен сигнален интензитет без данни за фиброза

9.4 Дифузионни техники при рестадиране

Дифузионните техники (DWI/ADC) са особено полезни при рестадиращото МР изследване. DWI може да разграничи резидуален витален тумор или рецидив от фиброза [52, 53]. Фиброзата показва нисък сигнален интензитет на DWI секвенции с високи b-стойности. Наличието на висок сигнален интензитет на DWI и кореспондиращ нисък на ADC map в областта на чревната стена или насред фиброзните промени в областта на първичното огнище е индикация за наличие на резидуална туморна формация, докато липсата на такъв е белег на пълен терапевтичен отговор [15].

Въпреки че не се прилага рутинно, е възможно количествено изчисляване на стойностите на ADC, получени от DWI и сравняването им след лъчехимиотерапия. Ролята на ADC е изследвана при тумори в други органи като млечна жлеза и простата и описаните резултати в литературата демонстрират стойността на ADC да отразява биологичните характеристики на различни тумори и да прогнозира поведението на туморите и очакваната преживяемост на пациентите [54, 55]. Въпреки това, този метод все още не е приет в ежедневната практика при диагностиката на ректален карцином, поради липса на стандартизирани протоколи и валидирани прагове [20]. ADC отразява хиперцелуларитета в тъканите и може да бъде полезен при прогнозирането на отговора към лъчехимиотерапия. При наличие на хиперцелуларен тумор, който да ограничава свободното движение на водните молекули, стойностите на ADC са ниски. При добър терапевтичен отговор тези стойности са високи [31], поради понижаването на тъканния целуларитет и съответно увеличаването на екстрацелуларното пространство след ЛХТ [56]. Поради настъпилата клетъчната увреда и нарушаване на интегритета на клетъчните мембрани, индуцирано от проведената ЛХТ, подвижността на водните молекули в тъканната микросреда нараства и

съответно стойностите на ADC също се повишават [57]. Въпреки това, все още липсват достатъчно проучвания относно ролята на изчисляването на ADC стойности като прогностичен фактор за отговора на карциномите на ректума към лъчехимиотерапия. Допълнителни проучвания са необходими за по-доброто разбиране на потенциалната полза от ADC при планирането на подходящо и навременно лечение на пациенти с карцином на ректума.

Съществуват и някои трудности и възможности за грешка при интерпретирането на дифузионните образите. Феноменът "T2 shine through" представлява наличие на висок сигнален интензитет на DWI, който не се дължи на рестрикция на дифузията. DWI секвенциите са базирани на T2 образи и тъкани, които имат висок T2 сигнален интензитет, например течностите в лумена на червото могат да покажат висок сигнален интензитет на DWI, което може да се интерпретира погрешно като рестрикция на дифузията, причинена от тумор [50]. В такива случаи се отчита сигналния интензитет от кореспондиращия ADC map – ако е висок, няма истинска рестрикция на дифузията.

"T2 shine through" ефект може да се наблюдава и при наличие на муцинозни тумори, които също се представят с висок на T2 секвенциите сигнален интензитет. Това прави DWI образите не особено подходящи за оценка на муцинозни тумори на ректума.

Друга възможност за грешка е ниския сигнален интензитет на ADC map в областта на посттерапевтичната фиброза и може да се интерпретира погрешно като тумор. В такива случаи се оценя кореспондиращия DWI, който при фиброза също ще е нисък.

Рестрикция на дифузията също може да се наблюдава при пострадиационен проктит, както и при наличие на хеморагия или възпалителни промени постпроцедурно след взимане на биопсия непосредствено преди провеждане на МРТ изследването и трябва да се имат предвид в диференциално-диагностичен план [15].

9.5 Локални рецидиви

Локален рецидив на карцинома на ректума може да възникне на няколко анатомични места:

1) в областта на анастомозата, на резидуалния мезоректум или периректалните меки тъкани;

2) в пикочния мехур, влагалище, матка, семенни мехурчета или простата;

3) в пресакралното пространство, сакрум или ос коксигис;

4) в латерални лимфни възли, мускули или кости [14].

Отдиференцирането на локален рецидив от посттерапевтични промени може да е трудно, поради подобни образни характеристики. В такива случаи T1 секвенции след интравенозни контрастно усилване могат да бъдат полезни. Белези на неравномерно контрастно усилване на сигналния интензитет, както и увеличаване на размерите или проява на инвазивни морфологични характеристики са суспектни за наличие на локален рецидив.

9.6 Лимфен статус след лъчехимиотерапия

Оценка на лимфния статус след лъчехимиотерапия е важен прогностичен фактор. При повечето пациенти се наблюдава редукция в размерите на лимфните възли или пълно обратно развитие. Последни гайдлайни приемат, че персистирането на лимфни възли над 5 мм след лъчехимиотерапия е суспектно за позитивни лимфни възли [20, 58]. Както при първоначалното МРТ стадиране, така и при рестадирането освен размера на лимфните възли като отговор на терапията трябва да се оценят и морфологичните им характеристики. Лимфни възли с окръглена форма,

неправилни очертания и хетерогенен на T2 сигнален интензитет след провеждане на лъчехимиотерапия са суспектни за малигнени.

Има проучвания, че дифузионните техники имат висока негативна прогностична стойност – липса на хиперинтензни на DWI лимфни възли при рестадирането се приема като негативен лимфен статус [59].

10. Изкуствен интелект и бъдещи перспективи

Изкуственият интелект се развива непрекъснато и все по-бързо в областта на медицината и показва потенциална роля в медицинската диагностика, планирането на лечението и прогнозата на пациентите, включително и в областта на карцинома на ректума [60]. В литературата са описани проучвания, които демонстрират потенциалното приложение на изкуствения интелект в прогнозата на отговора на ректалния карцином към лъчехимиотерапия чрез използване на различни модели, основаващи се на дифузионните секвенции DWI/ADC map [61-63]. Възможно е провеждане на по-големи проучвания за анализиране на бъдещите перспективи за ролята на ADC в прогнозата на туморен отговор към лечението и оптимизиране на терапевтичната стратегия.

III. Цел и задачи

Цел на настоящия дисертационен труд е да се проучат възможностите на магнитно-резонансната томография за диагностика на новообразуванията на ректум и анален канал.

За постигането на тази цел си поставяме следните задачи:

1. Да проучим възможностите и да демонстрираме предимствата на 3 Тесла магнитен резонанс за изследване на пациенти с новообразувания на ректум и анален канал;

2. Да установим честотата и локализацията на находките в ректум и анален канал;

3. Да проучим ролята и необходимостта от провеждане на МРТ изследване при рестадиране и определяне на отговора на туморите към неоадювантна лъчехимиотерапия;

4. Да проучим допълнителните възможности на дифузионните техники, в частност изчисляването на ADC стойности при определянето на важни туморни характеристики и потенциалната им роля като прогностичен фактор за отговора към лечението и оптимизирането на терапевтичната стратегия.

IV. Материали и методи

1. Материали

За периода януари 2017 – юни 2023 г. в Клиниката по Образна диагностика на Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Александровска“ са проведени магнитно-резонансни изследвания на малък таз на общо 103 пациента с насоченост ректум и/или анален канал. Изследвани са хоспитализирани и амбулаторни пациенти, изпратени със съмнение за наличие на новообразувание на ректума и/или аналния канал, както и пациенти, насочени за проследяване с вече известен хистологично верифициран процес.

Изследвани са 55 мъже (53 %) и 48 жени (47 %). Процентното разпределение по пол е представено на Фигура 1.



Фигура 1 Полово разпределение на всички пациенти, включени в проучването

Възрастта на пациентите при провеждане на първоначалното МРТ изследване е между 32 и 85 г. Средната възраст на всички пациенти,

участвали в проучването е 65,8 г. (SD = 10,52). Средната възраст при жените е 63,9 г. (SD: 11,34), а при мъжете – 67,4 г. (SD: 9,56) (Таблица 4).

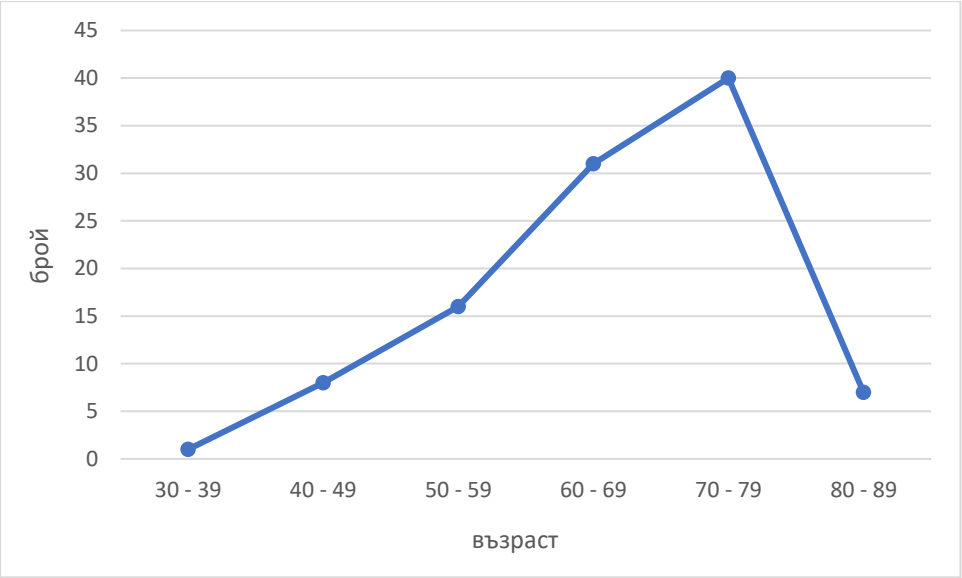
Таблица 4 Полово и възрастово разпределение на пациентите, участвали в проучването

пол	брой	процент	средна възраст	SD
жени	48	47 %	63,9	11,34
мъже	55	53 %	67,4	9,56
общо	103	100 %	65,8	10,52

Пациентите са разделени на шест възрастови групи с интервал от 10 години като 1 % от тях са между 30 и 39 г.; 7,8 % са между 40 и 49 г.; 15,5 % - между 50 и 59 г.; 30,1 % - между 60 и 69 г.; 38,8 % – между 70 и 79 г. и 6,8 % са над 80г. На Таблица 5 и Фигура 2 е представено разпределението на пациентите по възраст.

Таблица 5 Процентно разпределение на пациентите по възрастови групи

Честотно разпределение		
възраст	n	%
30 - 39	1	1
40 - 49	8	7.8
50 - 59	16	15.5
60 - 69	31	30.1
70 - 79	40	38.8
80 - 89	7	6.8
общо	103	100



Фигура 2 Брой на пациентите в отделните възрастови групи

Ректум е ангажиран при всички 103 пациента като при 6 от тях е вторично ангажиран от първичен процес в съседен орган. Аналният канал е ангажиран при общо 14 пациента, 4 от които са с доказан първичен процес на аналния канал, а 10 са вторично ангажирани от неопроцес на ректума (Таблица 6).

Таблица 6 Разпределение на пациентите по брой в зависимост от ангажирания орган

	първичен	вторичен	общо
ректум	97	6	103
анален канал	4	10	14

Част от информацията за пациентите е събрана ретроспективно, а друга част – проспективно. Хистологична верификация е получена при 84 от 103 пациента с МРТ находка. 40 от пациентите в проучването са изпратени за проследяване с МРТ изследване.

В проучването са включени пациенти, отговарящи на следните критерии:

Включващи критерии:

- Пациенти с клинични, ендоскопски, КТ или PET/CT данни за наличие на туморна формация в областта на ректум или анален канал;
- Пациенти с хистологично верифициран карцином на ректума или аналния канал;
- Пациенти с установена туморна формация в областта на ректум или анален канал по време на МРТ изследване по друг повод;
- Пациенти със завишени стойности на туморни маркери CA 19-9 и/или CEA;
- Пациенти с предходна оперативна интервенция по повод туморна формация на ректум или анален канал.

Изключващи критерии:

- Пациенти, при които образите от МРТ изследване са със значителни двигателни артефакти;
- Пациенти, при които МРТ изследване не е проведено в пълен обем;
- Пациенти с МРТ изследване, при което липсват основни секвенции за интерпретация на образа.

2. Методи

Всички пациенти са изследвани на апарат Magnetom Verio, A Tim+ Dot System, Siemens, Germany с напрегнатост на магнитното поле 3 Тесла. Използвана е голяма бобина за тяло (Body Matrix Coil, large).

Образите са обработени на работна станция Syngo. Всички МРТ изследвания са интерпретирани от два рентгенолога, един с 6 години опит и втори с над 20 години опит в абдоминалната образна диагностика.

2.1 Подготовка на пациента

При част от пациентите като подготовка преди провеждане на МРТ изследване са приложени спазмолитици и са проведени очистителни клизми за предотвратяване на двигателни артефакти от чревна перисталтика.

При всички пациенти преди провеждане на изследването е проведено предварително лабораторно изследване на серумен креатинин в случай на необходимост от прилагане на контрастна материя.

2.2 МРТ протокол и използвани секвенции

Използвани са мултипланарни Т2 секвенции без мастно потискане в трите основни равнини – сагитална, коса аксиална и коса коронарна равнина. Косите аксиални Т2 секвенции са планирани перпендикулярно на туморната маса за точна оценка на отношението на тумора към околните структури. Коси коронарни Т2 секвенции са планирани паралелно на дългата ос на аналния канал за точна оценка на аналния сфинктер. При планирането на секвенциите са използвани сатурационни бандове за потискане на дихателни артефакти от страна на пациента.

Допълнителни T2 секвенции с мастно потискане са използвани само при част от пациентите със съмнение за перианални и перириктални фистули.

Използвани са дифузионни техники – аксиална DWI с високи b стойности (50-400-800 s/mm^2), от които е калкулиран кореспондиращ ADC map.

При част от пациентите по преценка на лекаря е приложена контрастна материя за по-добра оценка на локалния статус или при съмнение за наличие на резидуални или рецидивни формации. Използван е гадолиниев препарат - Gadovist 1,0 mmol/ml, Bayer Healthcare, Berlin, Germany в доза 0,1 ml/kg.

На таблица 7 са представени основните секвенции, използвани в протокола за малък таз с насоченост ректум/анален канал със съответните им технически параметри.

Таблица 7 Технически параметри на основните секвенции, използвани при МРТ протокол за малък таз с насоченост ректум/анален канал (FoV: field of view; TR: repetition time; TE: echo time; TA: acquisition time; SAG: сагитална равнина; AX: аксиална равнина; COR: коронарна равнина; FS: fat saturation)

секвенция	FoV (mm)	Slice thickness (mm)	TR (ms)	TE (ms)	TA (min)
T2 SAG	250	4.0	3500.0	144.0	2:38
T2 AX	250	4.0	4600.0	153.0	3:13
T2 AX FS	250	4.0	4600.0	153.0	3:13

T2 COR	280	0.90	1300	180.0	3:54
T1 VIBE DIXON SAG	300	3.00	5.95	2.46	0:18
T1 VIBE DIXON AX	300	3.50	5.95	2.46	0:24
DWI AX (b50-400-800)	380	5.0	5900	59.0	3:32
POST CONTRAST					
T1 VIBE DIXON AX	180	3.50	5.95	2.46	1:15
T1 VIBE DIXON SAG	300	3.00	5.95	2.46	0:18
T1 VIBE DIXON COR	300	3.50	5.95	2.46	0:23
T1 SAG	250	4.0	600.0	23.0	4:14

2.3 Изчисляване на ADC стойности

При 75 пациента са изчислени средни ADC стойности. Данните са получени, използвайки region of interest (ROI) с овална форма и обем 15-20 mm^2, поставен в избран участък от тумора върху ADC map, съответстващ на зоната на най-отчетлива рестрикция на дифузията на секвенцията DWI. Изчислена е средната стойност от три фокуса, демонстриращи най-нисък сигнален интензитет от тумора.

На Фигура 3 е представена използваната техника за изчисляване на средната ADC стойност на тумора.



Фигура 3 Метод на изчисляване на ADC стойности, използвайки ROI, поставен в избран участък от тумора с най-нисък сигнален интензитет

2.4 Статистически методи

В проучването са използвани следните статистически методи:

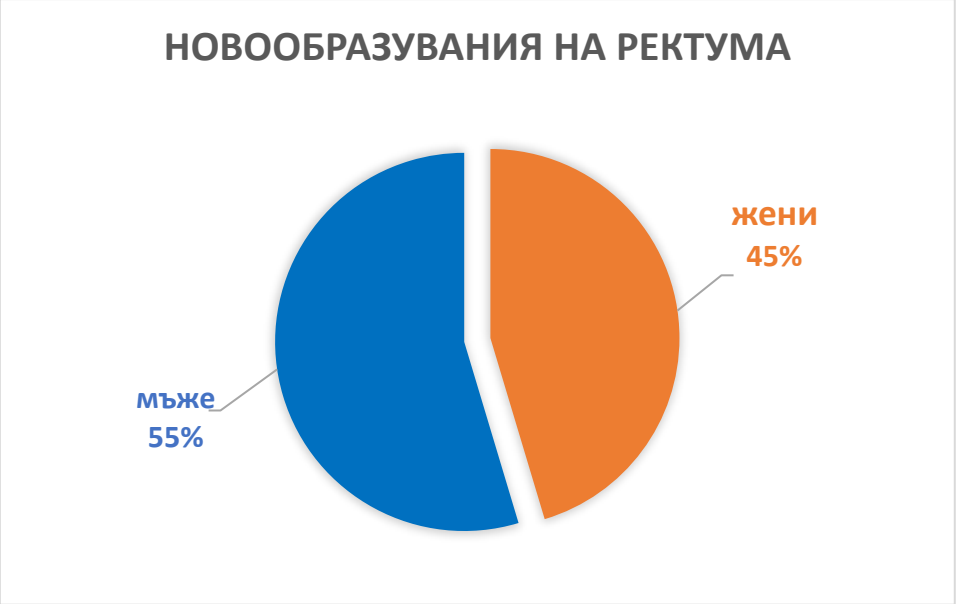
- *Дескриптивен анализ* – количествено обобщаване на данните от извадката в табличен и графичен вид с представяне на централната тенденция и разпределението на променливите, използване на показатели като средна стойност, стандартно отклонение и др;
- *Графичен анализ* – представяне на резултатите в таблици, хистограми, кръгови диаграми, стълбовидни диаграми, box-plot графики и др.
- *Kolmogorov-Smirnov test* – тест за определяне на вида или формата на честотното разпределение, проверка дали данните от изследваната популация следват нормалното разпределение;
- *One-way ANOVA test* – дисперсионен анализ, сравняване на средните стойности на две или повече групи от независими променливи;
- *Student's t-test* – параметричен метод за проверка на хипотеза чрез сравняване на средните стойности на две извадки с нормално разпределение;
- *Mann-Whitney U test* – непараметричен метод за проверка на хипотеза чрез сравняване на две извадки от независими променливи, които не следват нормалното разпределение;
- *Fisher Exact test* – тест за откриване на значима зависимост между две категорийни променливи;
- *Коефициент на Pearson за корелация* – тест за измерване на линеарната зависимост между две количествени променливи.

За статистическият анализ на данните и графичното представяне на резултатите е използван софтуерния пакет IBM SPSS Statistics v.19.0 и Microsoft Office Excel 2016. За статистически значим резултат е приета стойност на $p<0,05$.

V. Резултати и обсъждане

1. Разпределение по пол и възраст

От всички 103 пациента, които участват в проучването, 97 (94 %) са с първичен карцином на ректума. От тях 44 са жени (45 %), 53 са мъже (55 %). Процентното разпределение по пол е представено на Фигура 4. Данните показват, че карциномът на ректума в нашето проучване се среща по-често в групата на мъжете, което потвърждава данните в световен мащаб.



Фигура 4 Разпределение по пол на пациентите с първичен процес на ректум

Средната възраст на всички участници в проучването е 65,8 г. (SD: 10,52). Средната възраст на пациентите с първичен процес на ректума е 65,9 г. (SD: 10,50), на жените – 64,4 г. (SD: 11,33), на мъжете – 67,2 г. (SD: 9,69). Възрастовото разпределение на пациентите с първично новообразувание на ректума е представено на Таблица 8.

Таблица 8 Средна възраст на пациентите с първично новообразуване на ректума

пол	брой	процент	средна възраст	SD
жени	44	45,36 %	64,4	11,33
мъже	53	54,64 %	67,2	9,69
общо	97	100 %	65,9	10,50

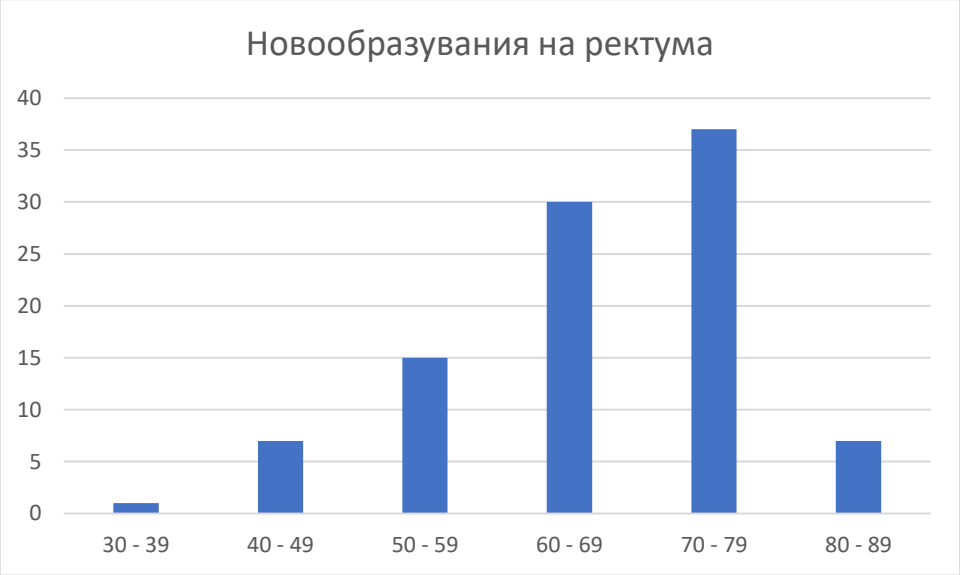
Използван е тестът на Колмогоров-Смирнов за проверка на вида на честотното разпределение на данните от изследваната популация. Полученият резултат показва липса на статистическа значимост (p=0,17), откъдето следва, че данните в извадката не се отклоняват от нормалното разпределение. Средната възраст при жените с карцином на ректума е по-ниска с 2,8 г. от средната възраст при мъжете.

На Таблица 9 и Фигура 5 е представено разпределението на пациентите с първично новообразуване на ректума по възраст.

Таблица 9 Честотно разпределение на пациентите с първично новообразуване на ректума по възрастови групи

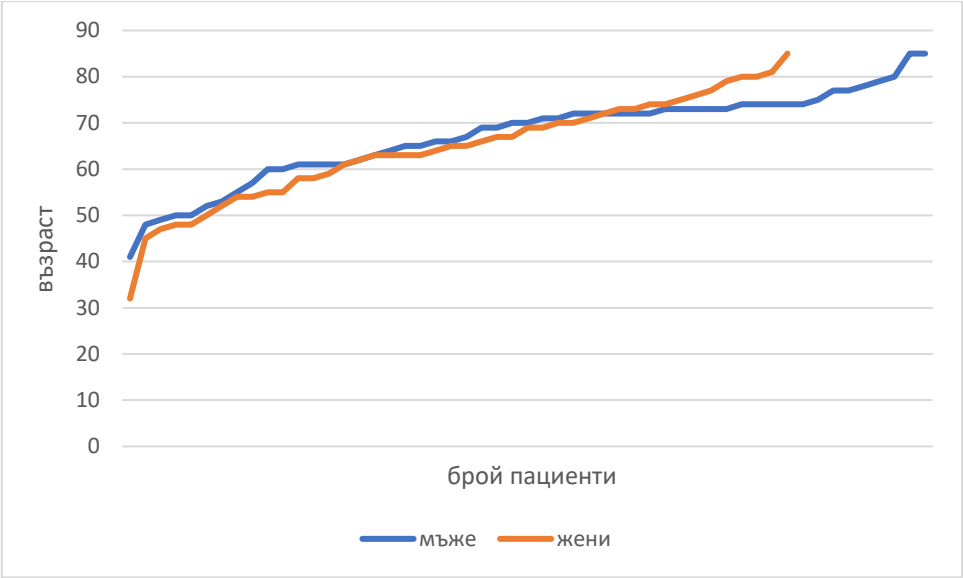
ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ		
възрастова група	брой	процент
30 - 39	1	1
40 - 49	7	7.2
50 - 59	15	15.5
60 - 69	30	30.9
70 - 79	37	38.1
80 - 89	7	7.2
общо	97	99.9

Пациентите с първично новообразуване на ректума са разделени на шест възрастови групи с интервал от 10 години като 1 % от тях са между 30 и 39 г.; 7,2 % са между 40 и 49 г.; 15,5 % - между 50 и 59 г.; 30,9 % - между 60 и 69 г.; 38,1 % – между 70 и 79 г. и 7,2 % са над 80г.



Фигура 5 Възрастово разпределение на пациентите с първично новообразуване на ректума

Най-често карциномът на ректума се открива във възрастова група 70-79 г (38,1 %), а най-рядко в групата <40 г. (1 %). За проверка на наличието на линейна зависимост между честота на ректален карцином и възрастта е изчислен коефициент на Pearson за корелация ($R=0,504$, $p<0,05$). Получените данни показват умерено изразена статистически значима позитивна корелация. С покачване на възрастта се повишава и честота на ректален карцином, както при жените, така и при мъжете. Данните от нашето проучване показват, че честотата на новообразуванията на ректума започва да се повишава по-рано при жените, отколкото при мъжете, като кривата на покачване е и по-стръмна при жените, докато при мъжете се наблюдава по-бавно и платовидно нарастване (Фигура 6).



Фигура 6 Зависимост между възраст и честота на новообразуванията на ректума при двата пола

Пациентите с първично новообразувание на аналния канал в нашето проучване са 4 (3,9 %), от които 3 жени (75 %) и 1 мъж. (25 %). Средната възраст е 67 г. (SD: 8,78) като при жените е 64,7 г. (SD: 9,07), а при мъжете е 74 г. Средната възраст при жените е с 9,3 г. по-ниска.

В изследваната популация аналният канал е по-често ангажиран вторично от първичен процес на ректума – при 10 пациента (9,7 %), от които 5 жени и 5 мъже. Средната възраст при тази група пациенти е 67,9 г. (SD: 13,29) като при жените е 66 г. (SD: 15,13), а при мъжете е 69,8 г. (SD: 12,63). Средната възраст при жените е с 3,8 г по-ниска в тази група.

Първичните новообразувания на аналния канал са много рядко срещани в световен мащаб – под 1 % от всички карциноми. Въпреки малкия брой пациенти в изследваната популация откриваме тенденция за по-голяма честота при жени отколкото при мъже, както и по-ранно начало при жени. В групата на пациенти с вторично ангажиран анален канал също е налице тенденция за по-ранно начало при жени.

2. Видове находки

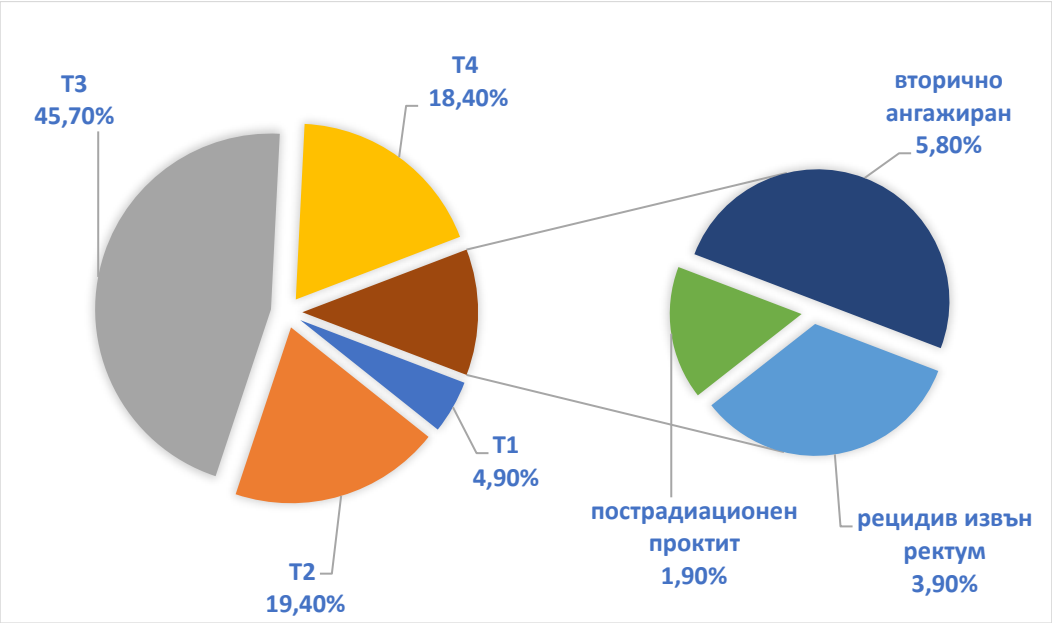
Ректум е ангажиран при всички 103 пациента, участвали в проучването. Пациентите са разделени са на следните групи:

- пациенти с ангажиране на ректума от първичен процес – 91 пациента, стадирани с МРТ изследване по TNM класификация;
- пациенти с първичен процес на ректума с проследяващо МРТ изследване при нас, където е открит рецидив извън ректума – 4 пациента, от които 3 пациента с рецидив в пресакралното пространство, 1 с рецидив в тънко черво;
- пациенти с първичен процес на ректума с проследяващо МРТ изследване при нас, където е открит пострадиационен проктит – 2 пациента;
- пациенти, при които ректумът е ангажиран вторично от първичен процес в друг орган – 6 пациента, от които 4 са с инфилтрация от карцином на аналния канал, 1 от карцином на влагалището и 1 от карцином на пикочния мехур.

Разпределението на пациентите по групи е представено на Таблица 10 и Фигура 7.

Таблица 10 Разпределение на пациентите по групи спрямо МРТ находката

	първично ангажиран ректум				рецидив извън ректум	пострадиационен проктит	вторично ангажиран ректум	общо
	T1	T2	T3	T4				
n	5	20	47	19	4	2	6	103
%	4,9 %	19,4 %	45,7 %	18,4 %	3,9 %	1,9 %	5,8 %	100 %



Фигура 7 Разпределение на пациентите по групи спрямо МРТ находката

3. Локализация на новообразуванията

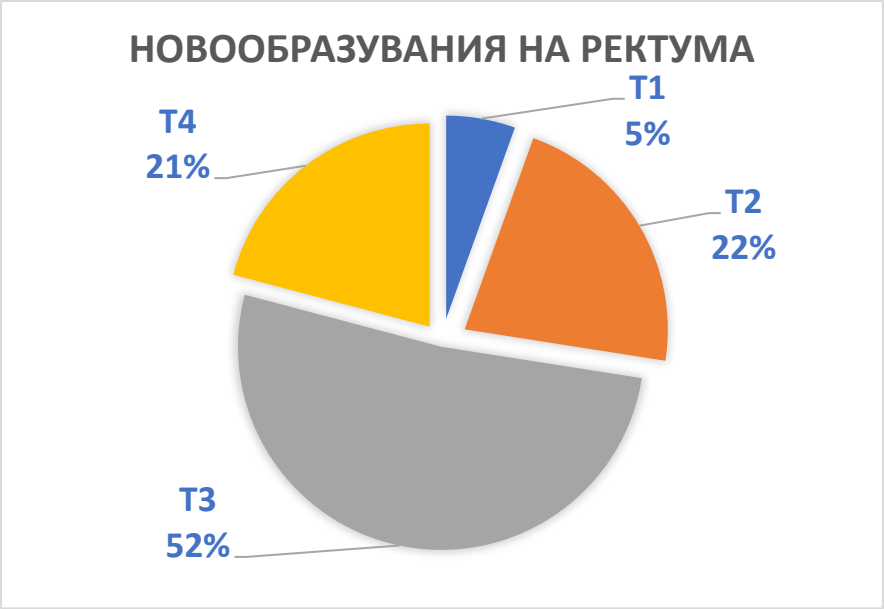
В изследваната популация най-често ангажирана от туморен процес е долна трета на ректума - при 45 от всички 103 пациента (43,6 %). Туморен процес, ограничен само в долна трета е открит в 20 пациента, а долна трета с ангажиране и на анален канал – при 13 пациента. Средна трета е ангажирана общо при 38 пациента, а при 28 е ангажирана горна трета. При 3 пациента ректалният карцином инфилтрира всички части на ректума. На Таблица 11 е представено честотното разпределение на туморните находки спрямо локализацията.

Таблица 11 Честотно разпределение спрямо локализацията на туморния процес

	ангажиран		ограничен	
	n	%	n	%
горна трета	28	27,1 %	22	21,3 %
средна трета	38	36,8 %	25	24,2 %
долна трета	45	43,6 %	20	19,4 %
всички части	3	2,9 %		
долна трета + анален канал	13	12,6 %		

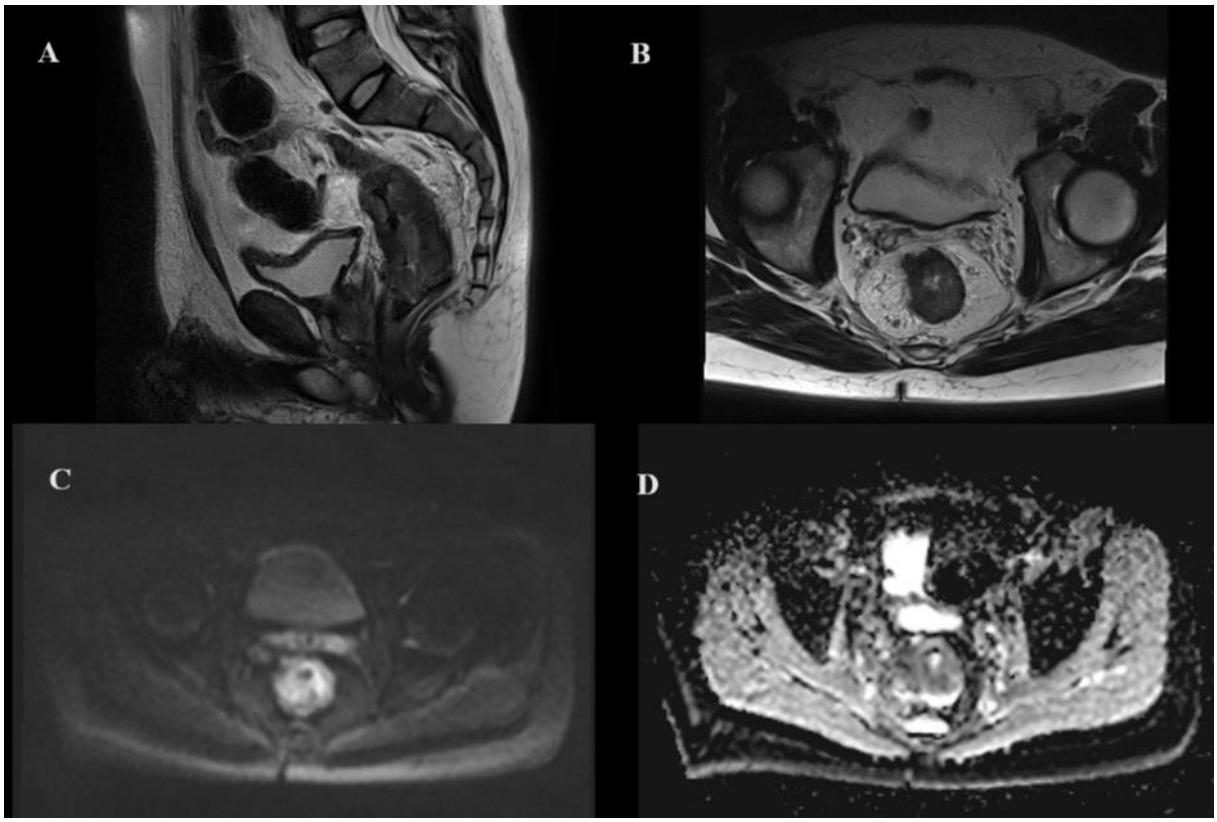
4. Т стадий

Стадирани с МРТ са общо 91 пациента с първичен карцином на ректума. В тази група не са включени пациентите с вторично ангажиране на ректума от първичен процес в друг орган (6) и пациентите, изпратени за МРТ проследяване (6), където е открит рецидив извън ректума или пострадиационен проктит. Всички пациенти са стадирани спрямо класификацията TNM. Разпределението по Т-стадий е представено на Фигура 8.



Фигура 8 Разпределение на новообразуванията на ректума спрямо Т стадий

Най-голям процент от откритите с МРТ изследване тумори на ректума са в Т3 стадий (Фигура 9) – при 47 пациента (51,6 %). Най- малък процент са в Т1 стадий - 5 пациента (5,5 %). Пациентите с тумори в Т2 стадий са 20 (22 %), а тези в стадий Т4 - 19 (20,9 %).



Фигура 9 Карцином на ректума в стадий T3 - A: сагитална T2 секвенция и B: аксиална T2 секвенция, показващи концентрично задебелена стена на ректума от туморна формация с ангажиране и на периректалната мастна тъкан; C: DWI и D: кореспондиращ ADC map, показващи изразена рестрикция на дифузията в областта на първичния туморен процес

Беше открита статистически значима разлика ($p<0,05$) при сравняване на краниокаудалния размер на туморната формация в различните Т стадии Резултатите са представени на Таблица 12. При локално авансиралите тумори в стадий Т4 беше измерена най-голяма средна дължина на формацията – 64,5 мм, следвани от туморите в Т3 стадий – с 55,4 мм средна дължина.

Таблица 12 Сравнение между средната дължина на туморната формация в различните Т стадии

Т-стадий	средна дължина (mm)	SD	n	%	p-value
Т1	41,2	15,3	5	5,5	0,002
Т2	39,6	19,3	20	22	
Т3	55,4	19,8	47	51,6	
Т4	64,5	26,4	19	20,9	
общо	50,2	11,9	91	100	

При сравняване на средната дебелина на стената на тумора не беше открита статистически значима разлика между туморите в отделните Т стадии (p=0,065), въпреки че най-голяма дебелина беше измерена отново при локално авансиралите тумори в Т4 стадий – 22,1 мм. (Таблица 13).

Таблица 13 Сравнение между средната дебелина на стената на туморната формация в различните Т стадии

Т-стадий	средна дебелина (mm)	SD	n	%	p-value
Т1	15,8	2,2	5	5,5	0,065
Т2	16,4	11,5	20	22	
Т3	15,9	4,4	47	51,6	
Т4	22,1	13	19	20,9	
общо	18,1	3,4	91	100	

Резултатите показват, че по-големите размери на тумора са асоциирани с по-авансирали процеси. За разлика от повечето солидни

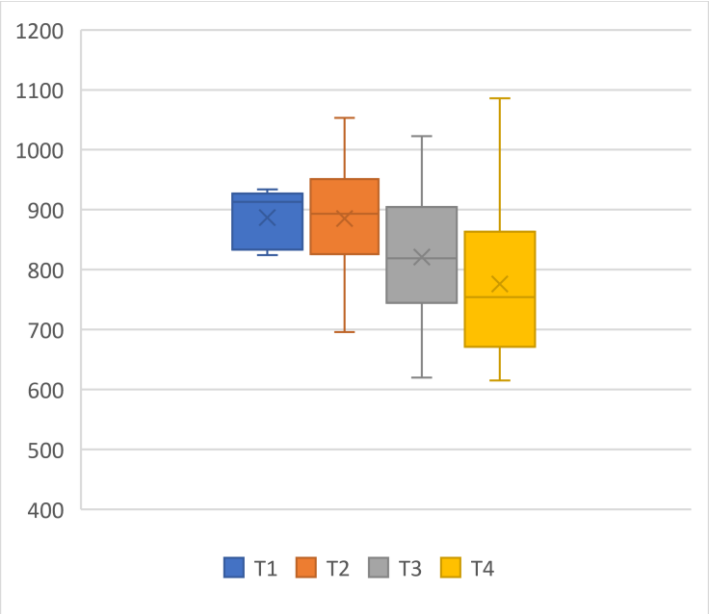
тумори стадирането на ректалния карцином по класификацията TNM не включва критерий за размер. Въпреки това, има проучвания които показват зависимост между размерите на тумора и прогнозата на пациента – по-големите размери са свързани с по-лоша прогноза и с по-лош отговор към лъчехимиотерапията [64].

При 75 от 91 пациента са изчислени ADC стойности на първичния тумор. От тази група са изключени пациентите с муцинозен аденокарцином, който поради ниския си целуларитет води до по-високи ADC стойности. Изключени са и пациентите, при които не е проведена DWI секвенция на първоначалното МРТ изследване.

Резултатите показват статистически значима разлика (p=0,039) между стойностите на ADC при различните T стадии (Таблица 14) - колкото по-висок е T стадия, толкова по-ниски са стойностите на ADC (Фигура 10). Най-високи стойности бяха изчислени при туморите, ограничени в ректалната стена в стадий T1 и T2 – 886 и 881, а най-ниски стойности бяха изчислени при локално авансиралите в T3 и T4 стадий – 819 и 776. Не беше открита статистически значима разлика между ADC стойностите на туморите в T3 и T4 стадий (p=0,36), но туморите в T3 и T4 стадий показаха сигнификантно по-ниски стойности в сравнение с T1 и T2 (p<0,05).

Таблица 14 Сравнение между стойностите на ADC на туморите в различните T стадии

T-стадий	ADC	SD	n	%	p-value
T1	886,8	49,7	5	6,7	0,039
T2	881,4	114,8	14	18,7	
T3	819,4	101,1	38	50,7	
T4	776,3	135,6	18	24	
общо	841	100,3	75	100	

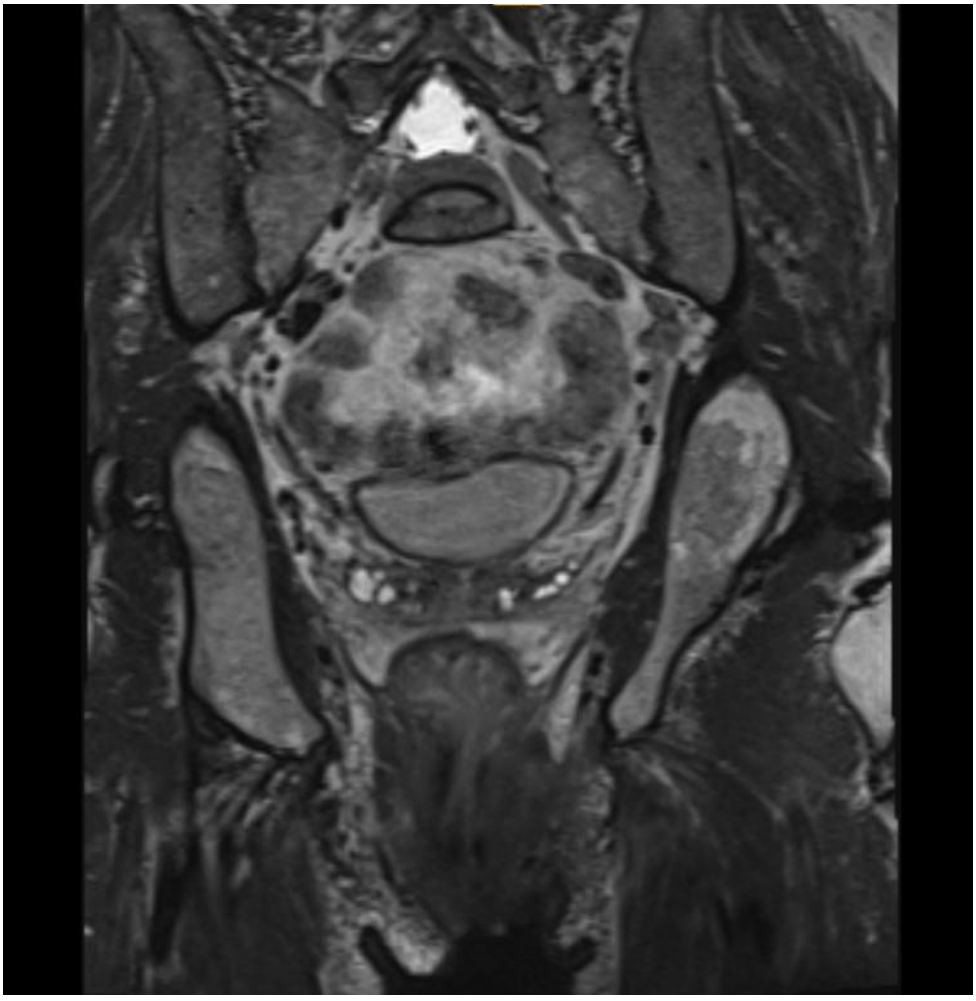


Фигура 10 Сравнение между стойностите на ADC на туморите в различните T стадии

Дифузионните техники са неинвазивни функционални методи на изследване, базирани на свободното Брауново движение на водните молекули и се използват рутинно при МРТ изследване на ректален карцином. DWI с високи b-стойности са особено полезни при рестадиране за разграничаване на парциален от пълен отговор към ХЛТ. Въпреки това е възможно да възникнат някои трудности при интерпретацията на образите като например ефекта “T2 shine through” и високата чувствителност на тези секвенции към артефакти. ADC е количествен параметър, получен от DWI, който може да бъде използван за оценка на тъканния целуларитет и за разграничаване на бенигнени от малигнени находки, въпреки че все още не е приет в ежедневната практика, поради липса на стандартизирани протоколи и валидирани прагове [20]. Някои автори приемат ADC стойности около 1,1-1,2×10^{-3} mm^2/s за праг за разграничване на бенигнени от малигнени колоректални туморни формации [65-67]. Получените стойности от туморите от всички Т-стадии в изследваната от нас популация потвърждават това като демонстрират по-ниски от тези стойности. Също

така беше открита зависимост, че по-ниските стойности на ADC са свързани с по-висок Т-стадий и съответно по-лоша прогноза. Това може да се дължи на факта, че стойностите на ADC са получени от свободното движение на водните молекули, което може да бъде повлияно от хиперцелуларитет и хетерогенност на тъканите [68]. Нашите резултати допълват тези на други проучвания [68-71] и показват, че първоначалните ADC стойности на тумора преди провеждане на ЛХТ биха могли да отразят степента на агресивност на туморите.

От общо 14 пациента с новообразувания на аналния канал (Фигура 11) – при 4 има първично ангажиране, а при 10 е налице вторична инфилтрация от нисък ректален карцином.



Фигура 11 Новообразувание на аналния канал - коронарна Т2 секвенция

Средните стойности на ADC при първичните новообразувания на аналния канал е 651, а при вторично ангажираните 843 (Таблица 15). Беше открита статистически значима разлика между двете групи (p=0,03), което показва, че стойностите на ADC биха могли да се използват за отдиференциране на анален карцином от нисък ректален. Не беше открита статистически значима разлика между отделните Т-стадии при новообразуванията на аналния канал, поради малкия брой пациенти в тази група.

Таблица 15 Сравнение между стойностите на ADC на първичните новообразувания на аналния канал и вторично ангажираните от нисък ректален карцином

	ADC	n	p-value
анален канал	651	4	0,03
нисък ректален + анален канал	843	10	

По отношение на размерите на туморите не беше открита статистически значима разлика между дължината и дебелината на първичните новообразувания на аналния канал и тези, които са вторично ангажирани от нисък ректален карцином. Резултатите са представени на Таблица 16.

Таблица 16 Сравнение между размерите на първичните новообразувания на аналния канал и вторично ангажираните от нисък ректален карцином

	дължина (мм)	дебелина (мм)
анален канал	49	21,5
нисък ректален + анален канал	58,9	18,6

5. Лимфни възли

При 40 (36,4 %) от 91 пациента с първично новообразувание на ректума бяха открити ангажирани регионални лимфни възли. Средният диаметър на ангажираните регионални лимфни възли е 11 мм. Не беше открита статистически значима разлика между размера на лимфните възли при пациентите с тумори в различни Т-стадии, въпреки че при пациентите с по-висок Т-стадий беше измерен по-голям размер на лимфни възли (Таблица 17).

Таблица 1715 Сравнение между размера на лимфните възли при пациентите с тумори в различни Т-стадии

Т-стадий	размер лимфни възли (мм)	SD	n	%	p-value
T1	-	-	0	-	0,14
T2	9,5	3,53	2	5	
T3	10,3	3	28	70	
T4	13	5,5	10	25	
общо	11	4,02	40	100	

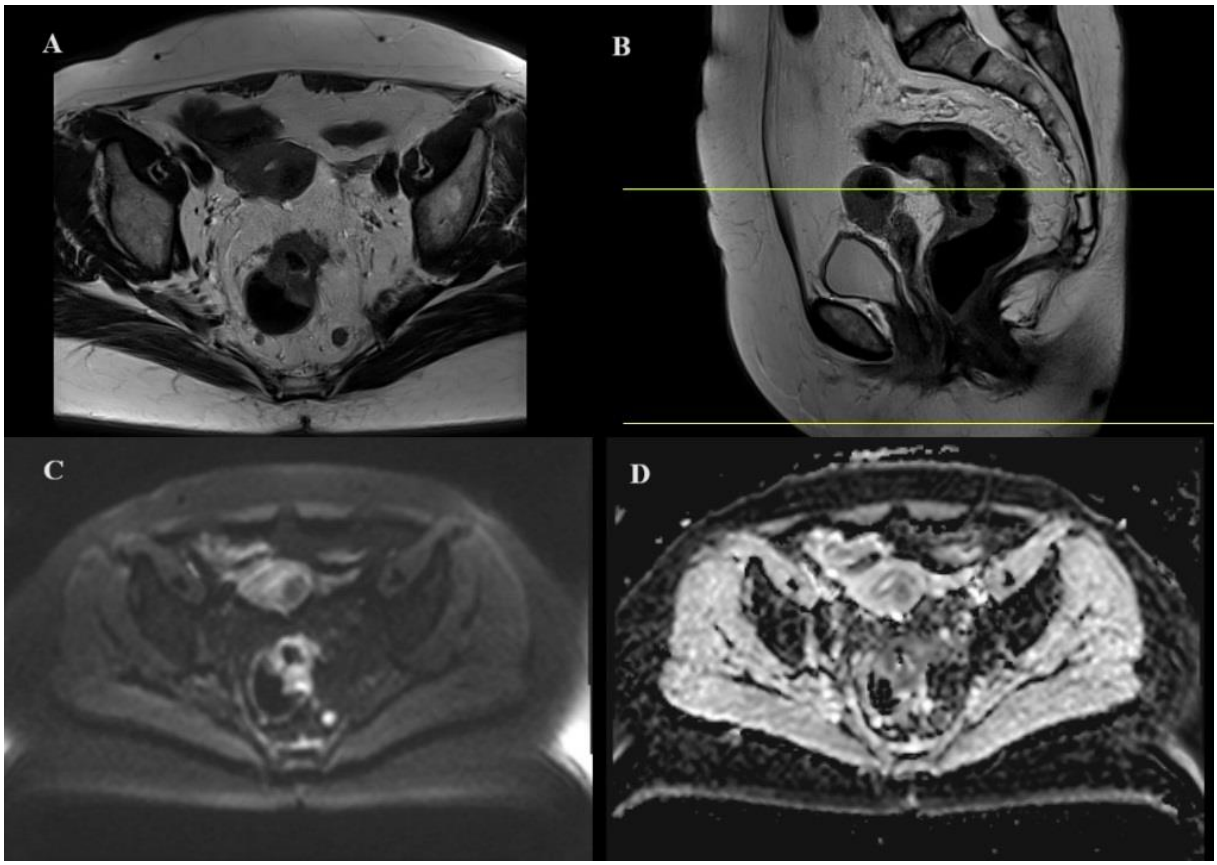
При 38 от пациентите с ангажиране на лимфни възли бяха изчислени ADC стойности на ангажираните регионални лимфни възли (Фигура 12). От тази група са изключени пациенти, при които не е проведена DWI секвенция при първоначално МРТ изследване. Средната изчислена стойност е 801. Не беше открита статистически значима разлика при сравняване на стойностите на ADC на лимфните възли при пациентите с тумори от различни Т-стадии (Таблица 18).

Таблица 168 Сравнение между стойностите на ADC на лимфните възли при пациентите с тумори в различни Т-стадии

Т-стадий	ADC (лимфни възли)	SD	n	%	p-value
T1	-	-	0	-	0,75
T2	770,5	20,5	2	5,3	
T3	830,4	143,7	27	71	
T4	802,9	122,1	9	23,7	
общо	801,3	95,5	38	100	

Средната стойност на ADC на туморите с ангажирани регионални лимфни възли е 825 (SD: 142,3), която е по-ниска от средната ADC стойност на всички тумори (841). Не беше открита статистически значима разлика при сравняването на ADC стойностите на туморите с ангажиране на лимфни възли и тези в N0 стадий (p=0,5).

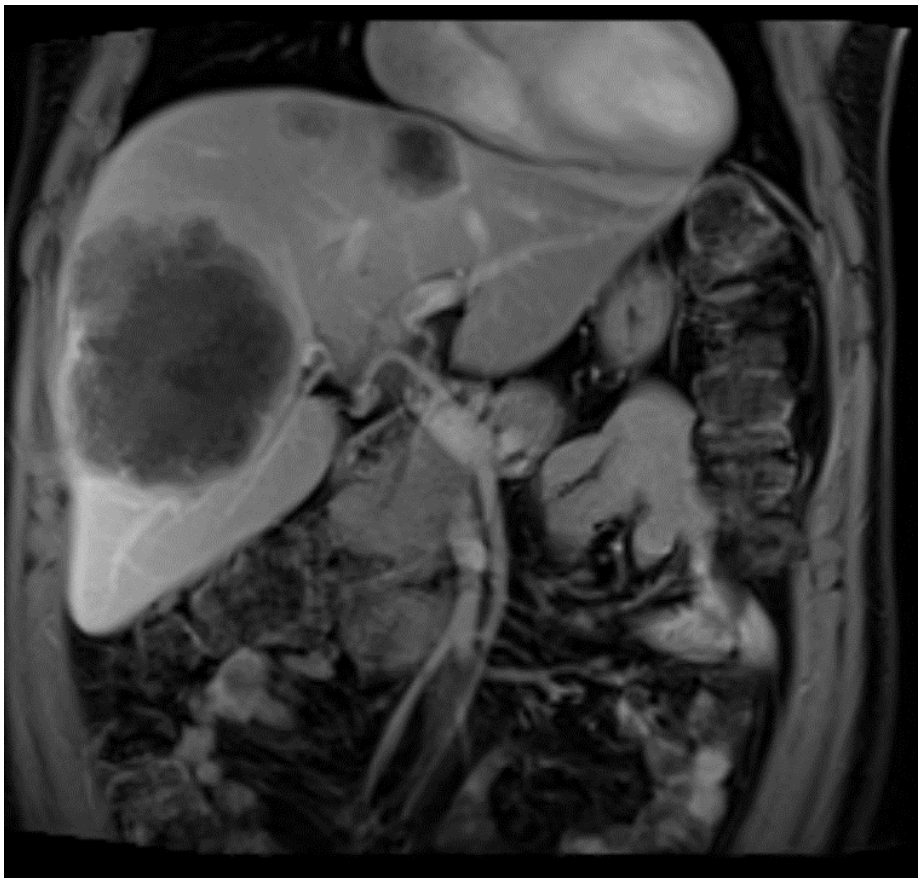
От всички 40 пациента с ангажирани лимфни възли 24 са мъже, а 16 жени. Използван е тест на Fisher (Fisher Exact test), който показва липса на статистически значима връзка между наличието на метастатични лимфни възли и пол (p=0,32).



Фигура 12 Карцином на ректума в стадий T3 с вторично ангажиран параректален лимфен възел - A: аксиална T2; B - сагитална T2; C: DWI; D: ADC – рестрикция на дифузията е налице в първичната формация, както и в лимфния възел

6. Метастази

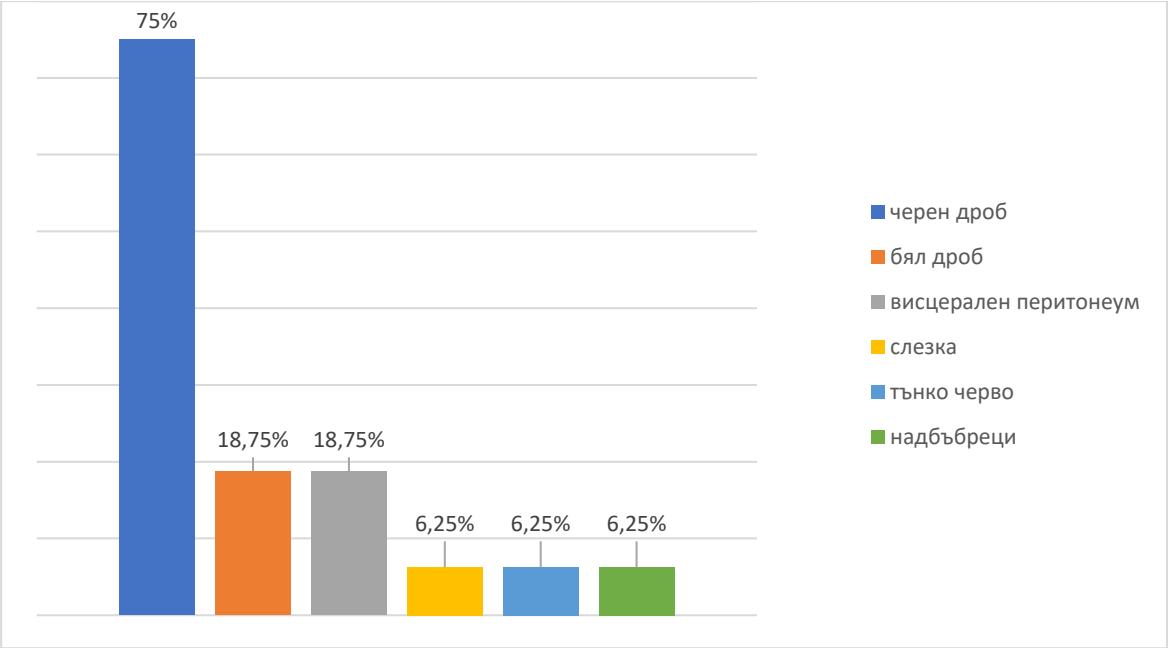
При 16 (14,56 %) от 91 пациента с първично новообразуване на ректума бяха открити далечни метастази. Най-често срещани са метастазите в черен дроб (Фигура 13) – при 12 (75 %) от пациентите с далечни метастази. Разпределение на пациентите спрямо локализацията на далечните метастази е показана на Таблица 19 и Фигура 14.



Фигура 13 Коронарна T1 след контрастно усилване - вторична чернодробна дисеминация от карцином на ректума

Таблица 19 Честотно разпределение на далечните метастази

метастази	n	%
черен дроб	12	75 %
бял дроб	3	18,75 %
висцерален перитонеум	3	18,75 %
слезка	1	6,25 %
тънко черво	1	6,25 %
надбъбреци	1	6,25 %
общо	16	100 %



Фигура 14 Честотно разпределение на далечните метастази

Средната дължина на първичния тумор при всички 16 пациента с наличие на далечни метастази е 62,5 мм, която е по-голяма от средната дължина на всички тумори (50,2 мм) и от средната дължина на туморите без метастази (51,8 мм). Въпреки това, не беше открита статистически значима разлика. Средната дебелина на стената на туморите с далечни метастази е 16,5 мм. Резултатите са представени на Таблица 20 и 21.

Таблица 20 Средна дължина на туморите с далечни метастази

	средна дължина (mm)	SD	n	%	p-value
мета	62,5	22,5	15	13,7	0,1
общо	50,2	11,9	91	100	

Таблица 21 Средна дебелина на туморите с далечни метастази

	средна дебелина (mm)	SD	n	%	p-value
мета	16,5	5,3	15	13,7	0,6
общо	18,1	3,4	91	100	

Средната стойност на ADC на туморите с далечни метастази е 818,8 (SD: 107,1), която е по-ниска от средната ADC стойност на всички тумори (841). Не беше открита статистически значима разлика при сравняването на ADC стойностите на туморите с далечни метастази и тези в M0 стадий (p=0,4).

От всички 16 пациента с далечни метастази 9 са мъже, 7 жени. Използван е тест на Fisher (Fisher Exact test), при който не беше открита статистически значима зависимост между наличието на метастази и пол (p=1).

7. Екстрамурална васкуларна инвазия

При общо 32 (33 %) от всички пациенти, участвали в проучването има MP и хистологични данни за наличие на екстрамурална васкуларна инвазия – 22 мъже и 10 жени. Всички пациенти с EMBИ са с локално авансирали карциноми на ректума - 21 от пациентите са с тумори в T3 стадий, а 9 са в T4 стадий. От тях при 28 е налице и ангажиране на регионални лимфни възли, а при 14 са открити и далечни метастази. Най-честата локализация на туморите, при които е налице EMBИ е средна трета на ректум – при 19 пациента (59 %).

При измерване на дължина и дебелината на туморите с наличие на EMBИ се откри статистически значима разлика по отношение на дължината - туморите с EMBИ са със значително по-голям краниокаудален размер в

сравнение с туморите без ЕМВИ (Таблица 22). Въпреки, че не се откри статистически значима разлика по отношение на дебелината на стената, при туморите с ЕМВИ тя е по-голяма спрямо туморите без ЕМВИ.

Таблица 22 Сравнение между дължината и дебелината на туморите с ЕМВИ и туморите без ЕМВИ

	EMVI (+)	EMVI (-)	p-value
дължина	69,3	46,2	<0,001
дебелина	19,9	16,3	0,07

По-големите размери на първичния тумор, както и по-високият T-стадий при пациентите с наличие на ЕМВИ може да се свърже с по-голяма степен на агресивност при тези тумори.

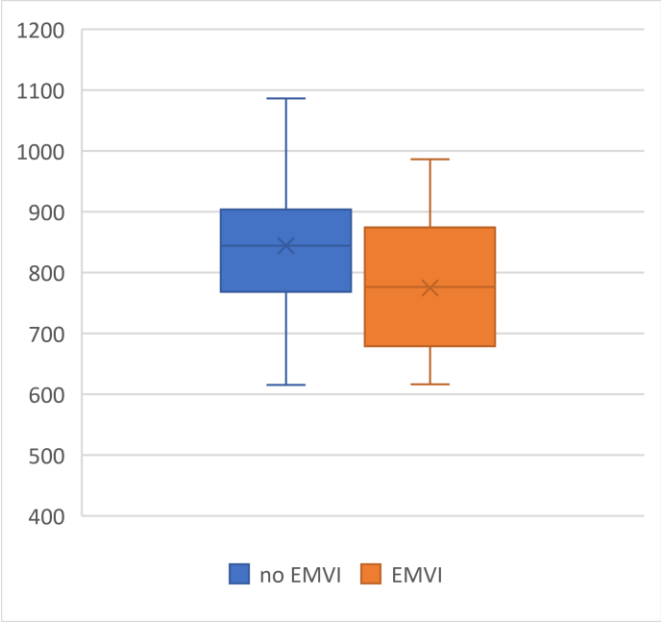
При 28 от 32 пациента с ЕМВИ бяха изчислени стойности на ADC в първичния ректален процес. От тази група са изключени пациентите, при които не е проведената DWI секвенция при първоначалното МРТ изследване, както и тези с муцинозни аденокарциноми, при които ADC стойностите са по-високи, поради муцинозната компонента.

Беше използват Student’s t-test, където беше открита статистически значима разлика (p=0,1) между двете групи (Таблица 23). Стойностите на ADC при туморите с ЕМВИ (782) са значително по-ниски от тези без ЕМВИ (885). Това също е в подкрепа на твърдението, че ниските стойности на ADC могат да бъдат свързани с по-агресивно поведение на карциномите и да прогнозират по-висока склонност към екстрамурална васкуларна инвазия. Нашите резултати потвърждават и допълват тези на други проучвания, където са изчислени ниски ADC стойности при тумори с наличие на ЕМВИ [72, 73] и демонстрират, че добавянето на дифузионни техники DWI/ADC към стандартните T2 секвенции може значително да допринесе за ранното

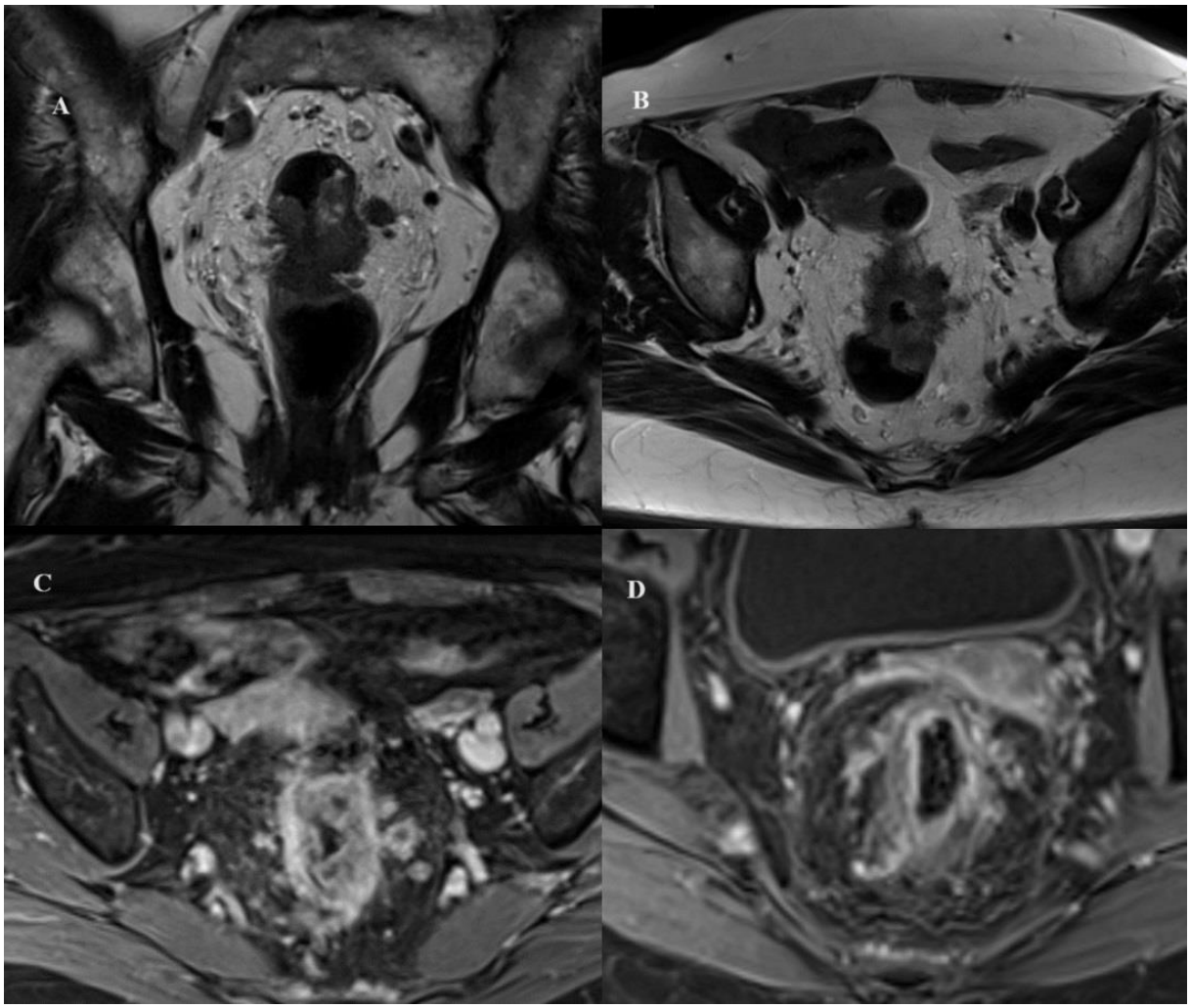
откриване на екстрамурална васкуларна инвазия. Резултатите са показани на Таблица 23 и Фигура 15.

Таблица 23 Сравнение между стойностите на ADC при туморите с ЕМВИ и тези без ЕМВИ

	ADC	SD	n	p-value
EMVI (+)	782	131	27	0,01
EMVI (-)	885	186	48	



Фигура 15 Сравнение между стойностите на ADC при туморите с ЕМВИ и тези без ЕМВИ



Фигура 16 Примери за карцином на ректума с наличие на екстрамурална васкуларна инвазия: A и B - нативна T2 секвенциия в коронарна (A) и аксиална (B) равнина - неправилни червеобразни васкуларни структури, произлизащи от първичната туморна формация; C и D - постконтрастна T1 секвенция – EMBИ се визуализира като дефект в изпълването - наличие на нисък сигнален интензитет от тумора в съда

В литературата наличието на екстрамуралната васкуларна инвазия (Фигура 16) се свързва с по-често възникване на далечни метастази и локални рецидиви и се счита за независим лош прогностичен фактор за преживяемостта на пациента [41]. Доказана е ролята на откритата чрез МРТ ЕМВИ като важен фактор при планирането и взимане на решение за последваща терапия на пациентите с карцином на ректума [38, 39]. Венозната инвазия е първата стъпка към хематогенна дисеминация [74]. Има данни, че директната венозна инвазия от туморен процес, дрениращ се през долна мезентериална вена, какъвто е ректалният карцином, улеснява хематогенната дисеминация през порталната циркулация, най-често в черен дроб [46, 75].

В нашето проучване беше използван тест на Fisher (Fisher Exact test) за откриване на значима зависимост между наличието на ЕМВИ и наличието на далечни метастази (Таблица 24). Резултатите показаха наличие на статистическа значима връзка – $p<0,001$. От 16 пациента с метастази при 14 (87,5 %) беше открита и екстрамурална васкуларна инвазия. Получените резултати допълват тези от други проучвания и доказват наличието на по-висок риск за възникване на далечни метастази при ректални кациноми с ЕМВИ и съответно по-лоша прогноза за преживяемостта на пациентите [76-79].

Таблица 24 Зависимост между наличие на ЕМВИ и наличие на далечни метастази

	M0	M1	общо
EMVI (+)	2	14	16
EMVI (-)	85	2	87
общо	87	16	103

Тест на Fisher беше проведен и за откриване на значима връзка между наличието на EMBИ и половата принадлежност на пациентите (Таблица 25). Резултатите показаха значително по-висок процент на EMBИ при мъжете – 70 % (22/32) в сравнение с честотата при жените – 30 % (10/32), p=0,05.

Таблица 25 Зависимост между наличие на EMBИ и пол

	EMVI (+)	EMVI (-)	общо
мъже	22	33	55
жени	10	38	48
общо	32	71	103

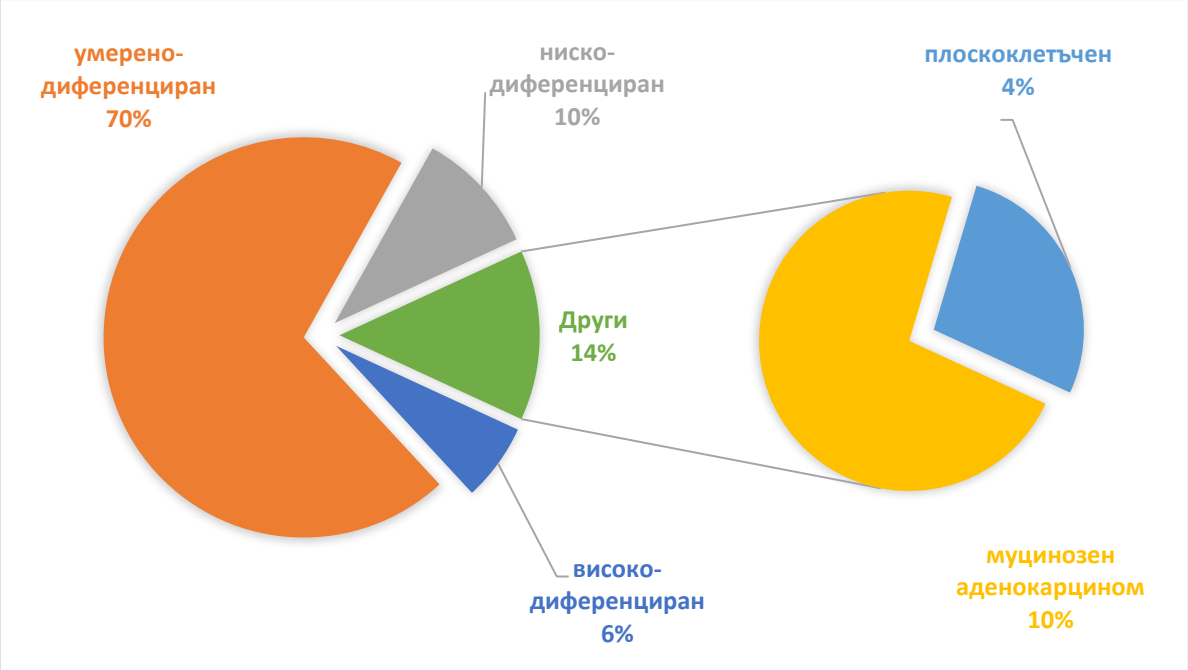
8. Хистология

При 80 (82 %) от всички пациенти с първичен карцином на ректума (97) е получена хистологична верификация. Най-често срещан в изследваната популация е умеренодиференцираният аденокарцином – при 56 (70 %) от всички ректални карциноми, а най-редкият вид е плоскоклетъчният – при 3 (3,75 %).

Рапределението на туморите в отделните хистологични подвидове е представено на Таблица 26 и Фигура 17.

Таблица 26 Разпределение на туморите на ректума спрямо различните хистологични подвидове

	аденокарцином			муцинозен аденокарцином	плоскоклетъчен
	високо-диференциран	умерено-диференциран	ниско-диференциран		
n	5	56	8	8	3
%	6,25 %	70 %	10 %	10 %	3,75 %



Фигура 17 Процентно разпределение на хистологичните варианти на туморите на ректума

При сравняването на размерите на туморите от различните хистологични варианти не беше открита статистически значима разлика нито по отношение на дължината, нито по отношение на дебелината на туморите ($p>0,05$), въпреки че при муцинозните аденокарциноми беше измерена най-голям краниокаудален размер и най-голяма дебелина на стената на тумора, което би могло да се свърже с по-лошата прогноза на този хистологичен подвид. Резултатите са представени на Таблица 27 и 28.

Таблица 27 Сравнение между дължината на туморите на ректума при различните хистологични подвидове

хистологичен вид		дължина (мм)	SD	n	%	p-value
аденокарцином	високодиференциран	50,2	20,5	5	6,25	0,74
	умеренодиференциран	52,1	22,2	56	70	
	нискодиференциран	50,5	28	8	10	
муцинозен аденокарцином		62,1	22,5	8	10	
плоскоклетъчен карцином		44,7	21,6	3	3,75	

Таблица 28 Сравнение между дебелината на стената на туморите на ректума при различните хистологични подвидове

хистологичен вид		дебелина (мм)	SD	n	%	p-value
аденокарцином	високодиференциран	19,2	11,4	5	6,25	0,77
	умеренодиференциран	18,1	10	56	70	
	нискодиференциран	15,8	4,7	8	10	
муцинозен аденокарцином		20,4	16,4	8	10	
плоскоклетъчен карцином		12	1,7	3	3,75	

Бяха изчислени стойностите на ADC на туморите от различните хистологични варианти. Резултатите са представени на Таблица 29. Статистически значима разлика беше открита при сравняване на стойностите на ADC на муцинозните с немуцинозните карциноми ($p<0,001$). Муцинозните тумори (Фигура 18) показаха най-високи ADC стойности, въпреки по-лошата им прогноза. Те са рядко срещан хистологичен подвид, който се асоциира с по-авансирали туморни процеси, по-голям риск от

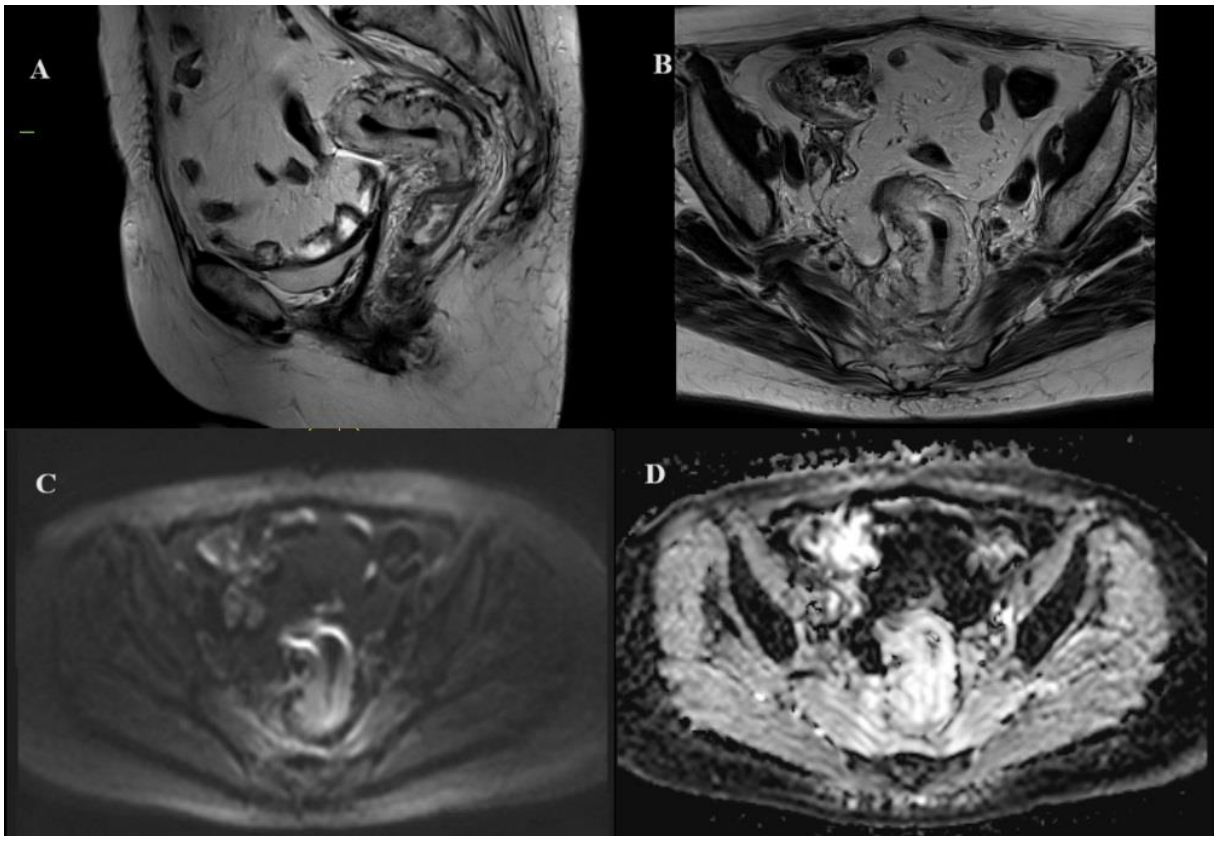
възникване на далечни метастази, както и по-слаб отговор към ЛХТ и съответно по-лоша преживяемост на пациентите [80, 81]. Високото съдържание на муцин и ниският клетъчен денситет при тези тумори води до високи ADC стойности и липса на рестрикция на дифузията [82]. Нашите резултати допълват тези на други проучвания [83, 84] и показват, че измерването на ADC стойности може да се използва в ежедневната практика за разграничаване на муцинозни от немуцинозни карциноми на ректума, което е от значение за прогнозата на пациента.

Таблица 179 Сравнение между стойностите на ADC при различните хистологични подвидове

хистологичен вид		ADC	SD	n
аденокарцином	високодиференциран	838	204	5
	умеренодиференциран	834	130,8	50
	нискодиференциран	779	142,8	6
муцинозен аденокарцином		1083	325,6	7
плоскоклетъчен карцином		870	50,5	3

Не беше открита статистически значима разлика между стойностите на ADC и различната степен на туморна диференциация на немуцинозните аденокарциноми (p=0,69). Въпреки това, най-ниски стойности бяха измерени при нискодиференцираните аденокарциноми (779), което може да се свърже с по-лоша прогноза при по-ниска степен на диференциация. Доказано е, че хистологичната степен на диференциация на туморите е важен прогностичен белег за прогнозата на пациента. В литературата съществуват много проучвания, които доказват статистически значима

връзка между стойностите на ADC и различната степен на туморна диференциация [69, 85]. Въпреки това, нашите резултати не достигнаха статистически значима стойност, което може да се дължи на сравнително малката популация в различните подвидове, особено при ниско- и високодиференцираните аденокарциноми.



Фигура 18 Муцинозен аденокарцином на ректума - A: сагитална T2; B: аксиална T2; C: DWI; D: ADC

9. Проследяване на пациентите с МРТ

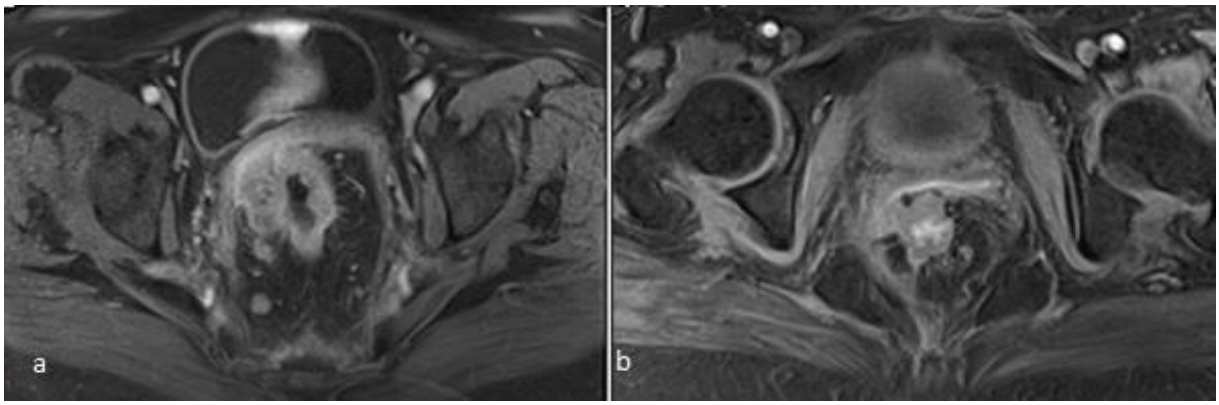
Общо 40 пациента (38,8 %) от всички 103, участвали в проучването са насочени за проследяване с МРТ изследване. Резултатите са представени на Таблица 30.

Таблица 30 Резултати от проследяващо МРТ

	n	%
общо проследявани	40	100 %
редукция	22	55 %
без динамика	3	7,5 %
прогрес	1	2,5 %
рецидив	14	35 %
пълен терапевтичен отговор	5	12,5 %
абсцес	2	5 %
пострадиационен проктит	2	5 %

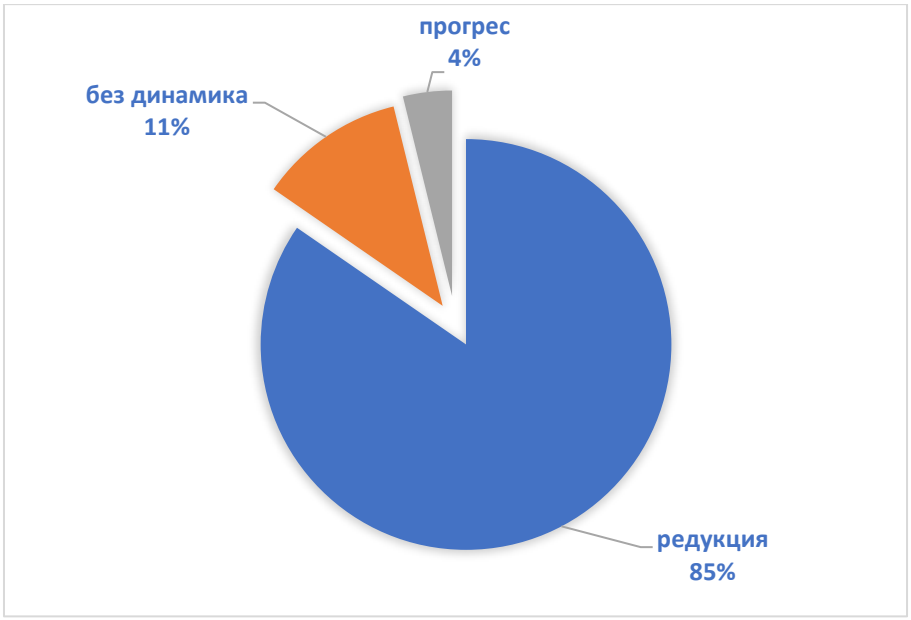
При 26 пациента е направено сравнение в размерите на тумора на ректума преди и след неоадювантна лъчехимиотерапия. В тази група не влизат 3 пациента с карцином на аналния канал, 4 пациента, при които на проследяващото постоперативно МРТ изследване е открит рецидив извън ректума, 5 постоперативни МРТ изследвания с пълен терапевтичен отговор и липса на рецидив и 2 пациента с пострадиационен проктит.

Според критериите на RECIST за оценка на солидните тумори за парциален отговор се приема > 30 % редукция в сумата от най-дългите диаметри на лезията (Фигура 19), а за прогрес се приема > 20 % увеличение в размерите [49].



Фигура 19 a. Локално авансирал карцином на ректума в стадий T4N2bM0; b. проследяващо МРТ изследване след ЛХТ – редукция в размерите > 30% (парциален отговор)

От проследяваните 26 пациента след неоадювантна лъчехимиотерапия при 22 (85 %) се наблюдава редукция в размерите на първичния тумор, при 3 (11 %) не се наблюдава съществена динамика в размерите, а при 1 (4 %) е налице прогрес в размерите на първичната формация (Фигура 20).

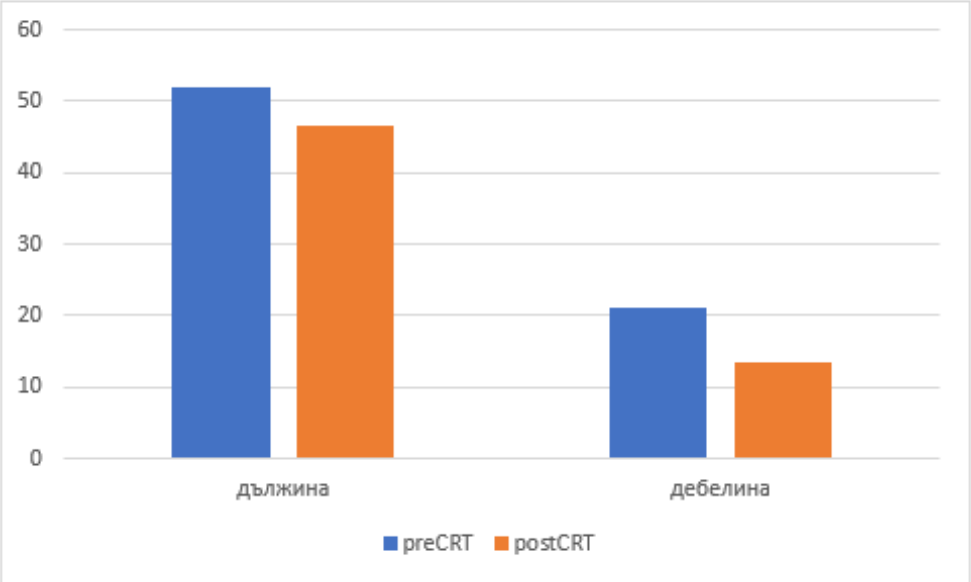


Фигура 20 Проследяване на размерите на тумора след неоадювантна лъчехимиотерапия

Беше разгледана поотделно редукцията в краниокаудалния размер (дължината) и в дебелината на туморите. Не беше открита статистически значима разлика по отношение на дължината на туморите след ЛХТ (p=0,4), но такава беше открита при сравняване на дебелината на туморите преди и след ЛХТ (p=0,01). Резултатите са представени на Таблица 31 и Фигура 21.

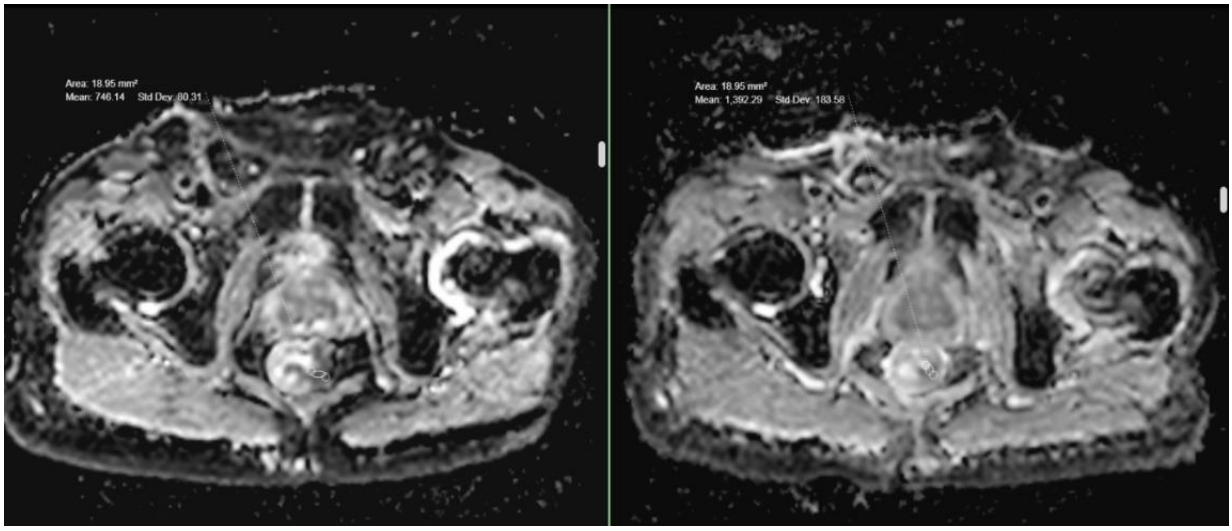
Таблица 31 Редукция в размерите на туморите на ректума при 22 пациента след ЛХТ

	преди	след	редукция (mm)	редукция (%)	p-value
дължина	52	46,7	5,8	10 %	0,4
дебелина	21	13,6	7,5	31 %	0,01



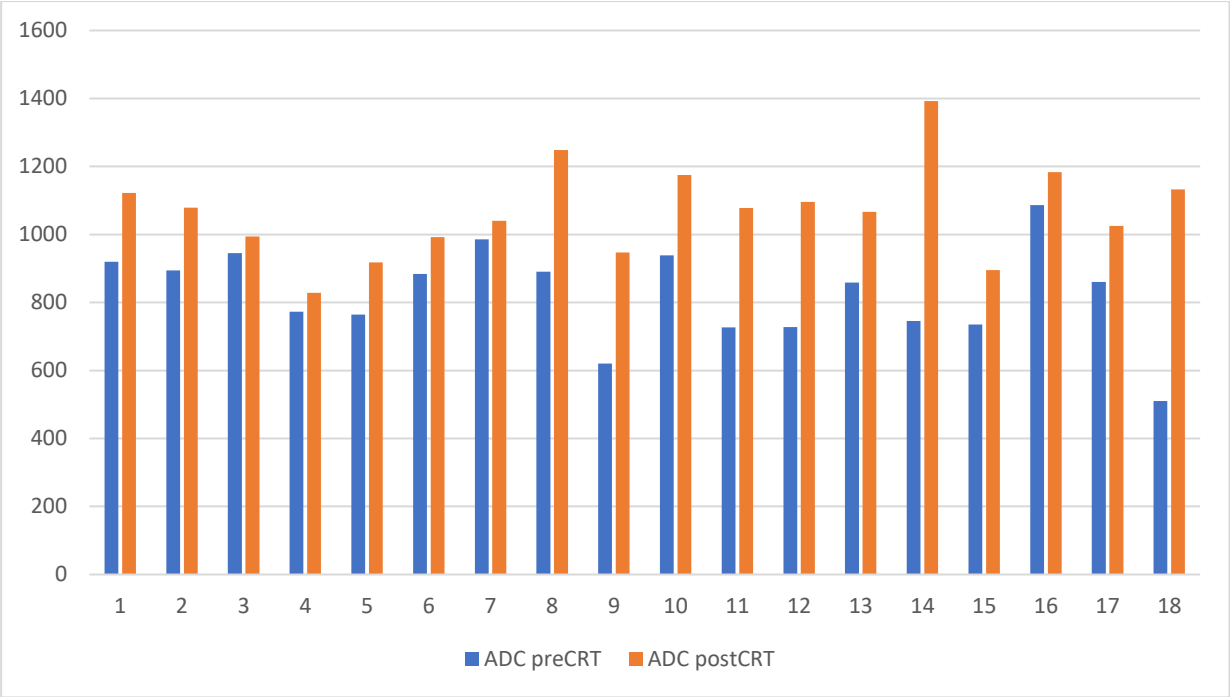
Фигура 21 Сравнение между дължината и дебелината на туморите на ректума при 22 пациента, при които е налице редукция в размерите след ЛХТ

При 18 пациента от проследяваните 26 бяха изчислени и сравнени ADC стойности преди и след лъчехимиотерапия (Фигура 22). В тази група не са включени пациентите, при които не е проведена дифузионна секвенция на първото МРТ изследване.



Фигура 22 Карцином на ректума в стадий Т3 - изчисляване на стойностите на ADC преди и след лъчехимиотерапия

При всички 18 пациента е налице повишаване на стойностите на ADC след провеждане на ЛХТ (Фигура 23). Средната стойност на ADC в тази група преди ЛХТ е 826, а след ЛХТ е 1067 ($p<0,001$). При 14 от 18 пациента се наблюдава парциален отговор към терапията с > 30% редукция в размерите на тумора и повишаване на стойностите на ADC, което корелира с добър терапевтичен отговор. Понижаването на тъканния целуларитет и увеличаването на екстрацелуларното пространство след ЛХТ води до повишаване на стойностите на ADC [86, 87].



Фигура 23 Сравнение между стойностите на ADC преди и след ЛХТ на всички 18 пациента

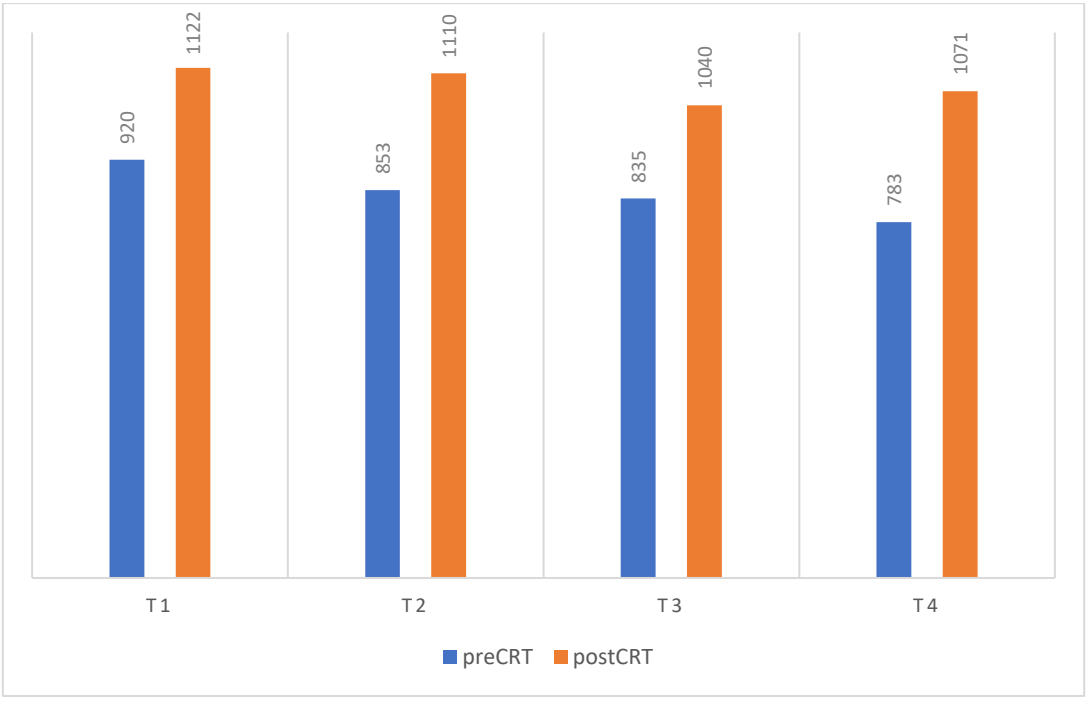
Въпреки че не всички тумори показаха редукция в размерите - при 14 (78 %) има редукция в размерите, при 3 (16 %) няма динамика в размерите, при 1 (5 %) има прогрес в размерите, повишаване на стойностите на ADC беше наблюдавано при всички 18 пациента (Фигура 23). Това показва, че повишаване на ADC стойностите може да бъде наблюдавано преди да се появи редукция в размерите. Следователно DWI/ADC могат да бъдат използвани като ранен прогностичен белег за отговор на туморите към терапията преди измерването на туморните размери. Подобни наблюдения са описани в литературата и демонстрират, че изчисляването на ADC стойности при оценката на отговора към ЛХТ може да повлияе значително на клиничната практика като позволи подходящо оптимизиране на терапията и да допринесе за преживяемостта на пациентите с ректален карцином [57].

Средното повишаване на стойностите на ADC след ЛХТ в сравнение с първоначалните стойности е 241, което показва статистически значима разлика – p<0,001. Беше използван тест на Mann-Whitney (Mann-Whitney U test) за откриване на статистически значима разлика между стойностите на ADC в отделните групи. Средното повишаване на стойностите на ADC при туморите в стадий Т2 е по-високо (257; p<0,05) в сравнение с туморите в Т1 стадий (202; p<0,05) и в Т3 стадий (205; p<0,05). При туморите в стадий Т4 се наблюдава най-голям процент на повишаване на стойностите на ADC (288; p<0,05). Резултатите са представени на Таблица 32.

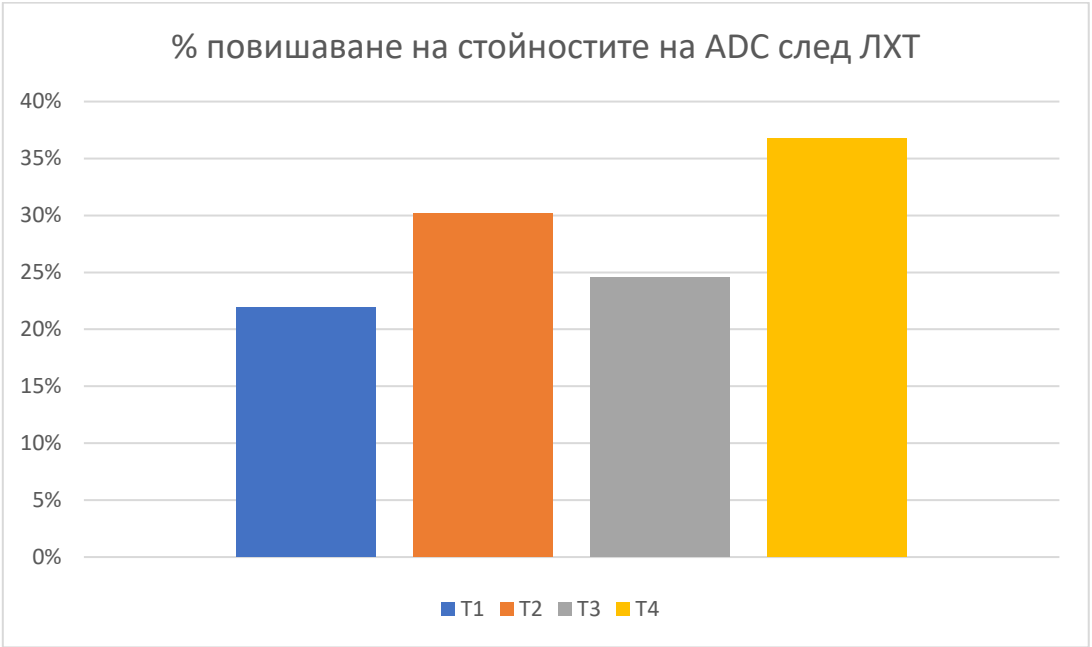
Таблица 32 Средно повишаване на стойностите на ADC след лъчехимиотерапия в различните Т стадии

	средно повишаване на стойностите на ADC след ЛХТ	% на повишаване на стойностите	p-value
всички	241	29 %	<0,05
Т1	202	22 %	<0,05
Т2	257	30 %	<0,05
Т3	205	25 %	<0,05
Т4	288	37 %	<0,05

Най-голяма разлика в стойностите на ADC преди и след ЛХТ се наблюдава при локално авансиралите тумори от Т4 стадий (Фигура 24 и 25).

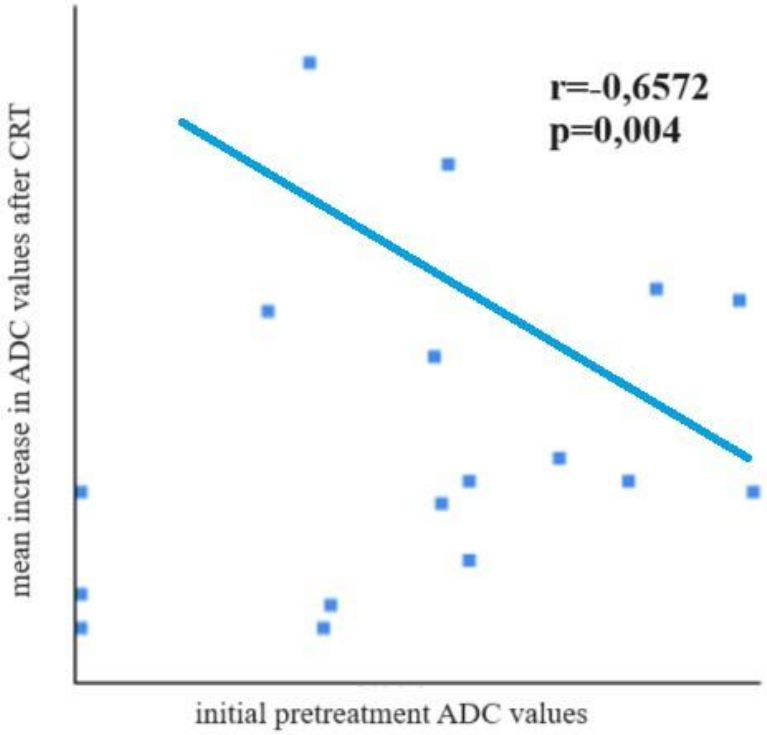


Фигура 24 Сравнение между средните стойностите на ADC на туморите в различните Т стадии преди и след ЛХТ



Фигура 25 Процент на повишаване на стойностите на ADC след ЛХТ на туморите в различни Т стадии.

Беше използван тест за изчисляване на коефициент на корелация на Pearson при сравняване на първоначалните ADC стойности на тумора и средното повишаване на стойностите на ADC след провеждане на лъчехимиотерапия (Фигура 26). Статистически значима и умерено силна негативна корелация беше наблюдавана (r=-0,6572; p=0,004) – туморите с най-ниски първоначални ADC стойности показват най-голямо повишаване на стойностите след ЛХТ, съответно по-изразен отговор към терапията или с други думи по-ниска клетъчна диференциация на туморите е свързана с по-висока чувствителност към ЛХТ.



Фигура 26 Корелационен тест на Pearson показва негавивна корелация между първоначалните ADC стойности на туморите и средното повишаване на ADC след ЛХТ (r=-0,6572; p=0,004)

Получените резултати показват, че локално авансиралите карциноми на ректума с по-ниски първоначални ADC стойности повишават в по-голяма степен стойностите на ADC след лечение, докато при тези с високи

първоначални стойности не се наблюдава толкова голямо повишаване след терапия. Нашите резултати допълват тези на други проучвания [88, 89], което показва, че изчисляването на стойностите на ADC при рутинно МРТ изследване може да бъде полезно за прогнозирането на отговора към терапията, понеже туморите с ниски първоначални ADC стойности са по-склонни да реагират добре на лъчехимиотерапия [90, 91]. Това може да се дължи на факта, че туморите с по-високи първоначални ADC стойности са по-склонни към наличие на некротични зони, което се асоциира с ниска тъканна перфузия и по-голяма резистентност към лъчехимиотерапия [92].

Нашите резултати предполагат, че изчисляването на ADC стойности може да бъде от полза за правилното взимане на решение за лечение на пациентите – при пациенти с тумори с високи ADC стойности и съответно очакван лош отговор към терапията, страничните ефекти от ЛХТ могат да бъдат избегнати и да се премине към по-ранно и навременно оперативно лечение.

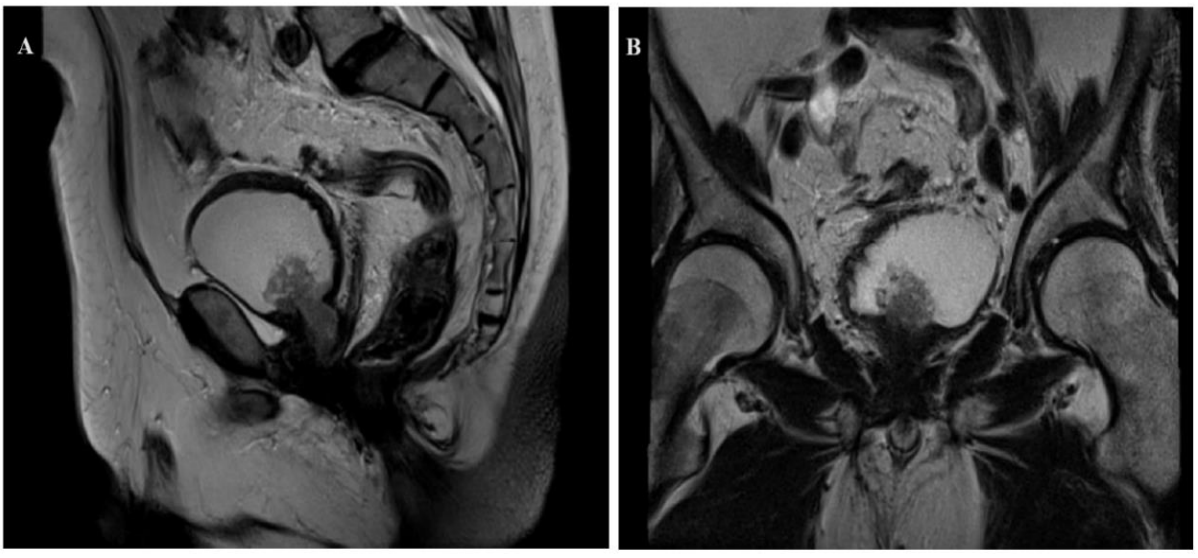
От пациентите с първично новообразуване на аналния канал (4) трима са проследени с МРТ изследване. От тях при двама не се наблюдава съществена динамика в размерите (<30% редукция в размерите), а при един е открит рецидив в ректума след операция. Подобно на пациентите от групата с ректални карциноми и тук беше открита статистически значима разлика в стойностите на ADC преди и след ЛХТ ($p=0,01$). Средните ADC стойности преди терапия са 519, след ЛХТ – 1202.

От проследяваните пациенти с карцином на ректума при 14 са открити рецидиви. Не беше открита разлика по отношение на пола – 7 са мъже, 7 са жени. Средната възраст на пациентите в тази група е 65 г. Средната стойност на ADC при тези тумори е 759, значително по-ниска от средната стойност на ADC на всички тумори (841, $p<0,05$). Тези резултати отново показват връзката на ниските стойности на ADC със степента на агресивност на туморите и съответно по-лошата прогноза.

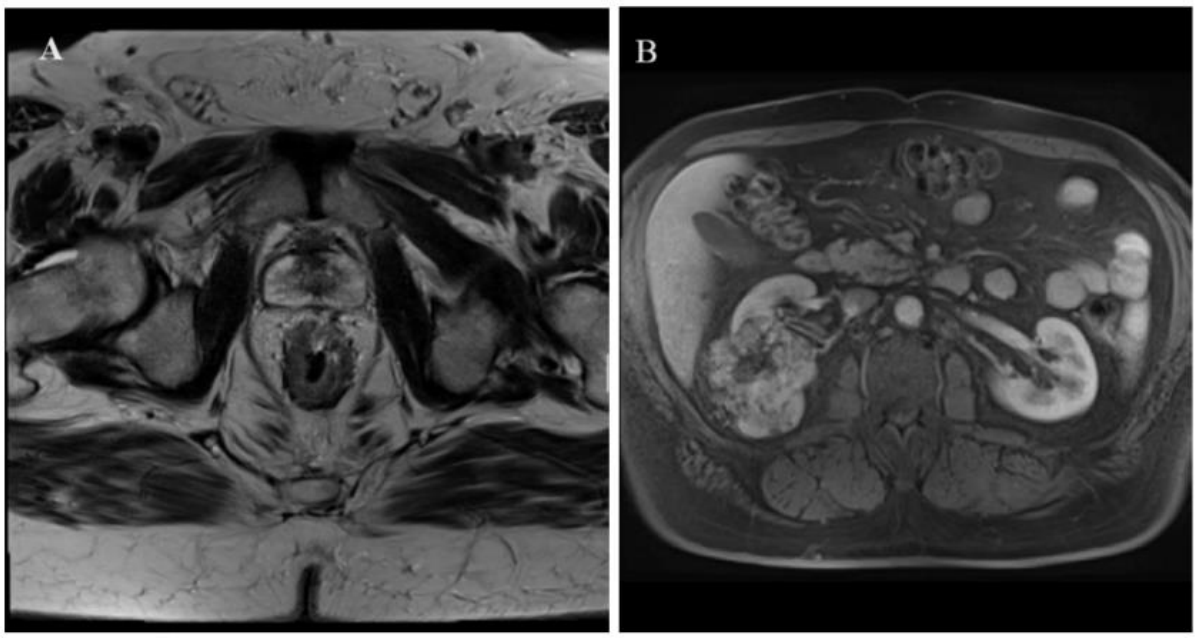
10. Синхронни и метахронни тумори

От всички 103 пациенти, участвали в проучването при 12 (11,7 %) са открити като допълнителна находка синхронно или метахронно протичащи тумори в друг орган извън първичното новообразувание в ректума или аналния канал. Синхронни тумори се дефинират като тумори, при които втората първична неоплазия е открита в рамките на 6 месеца от първия тумор, докато за метахронни се считат тези, при които втората първична неоплазия е открита повече от 6 месеца след първата [93].

Средната възраст на пациентите в тази група е 65,9 г. 7 от пациентие са мъже, 6 са жени. Бяха открити синхронни или метахронни тумори в следните органи, извън първичното огнище в ректум – простата (2, Фигура 27), шийка на матка (2), млечна жлеза (2), пикочен мехур (1), бъбрек (1, Фигура 28), дуоденум (1), тънко черво (1), кожа (1) и лимфом на Ходжкин (1).



Фигура 27 Карцином на ректума и синхронно протичащ карцином на простата с ангажиране и на пикочния мехур



Фигура 28 Карцином на ректума (A) и синхронно протичащ карцином на бъбрека (B)

Съществуват много рискови фактори за възникването на втора първична неоплазия като генетични фактори, инфекции, фактори на околната среда и др. В литературата са описани много случаи при пациенти, провели пре- или постоперативна комбинирана лъчехимиотерапия по повод на първичното заболяване, които впоследствие развиват и втора неоплазия в друг орган [94]. Нашите резултати допълват тези на други проучвания, които наблюдават по-висок риск от втора неоплазия при пациенти, третирани с радиотерапия по повод карцином на ректума [95, 96], като особено висок е рискът за възникване на такава в зоната на облъчване [97]. При рутинното първично стадиране или рестадиране на ректален карцином с МРТ е от особено значение за рентгенолога да е запознат с вероятността за наличие и на второ новообразувание в друг орган, извън първичното огнище. Ранната диагностика на синхронни и метахронни тумори може да допринесе съществено за терапевтичното поведение и преживяемостта на пациентите с ректален карцином.

VI. Заключение

Магнитно-резонансната томография е методът на избор за диагностика на новообразуванията на ректума и аналния канал, особено при локално авансирали процеси. Има ключова роля за правилното предоперативно стадиране и определяне на подходящо терапевтично поведение.

Нашето проучване потвърждава, че магнитно-резонансното изследване не само дава точна информация за дълбочината на инвазия и отношението към околните структури, но и предоставя възможности за идентификация на важни прогностични фактори, които могат значително да повлияят на хода на терапията.

Изчисляването на стойностите на ADC на туморите може да бъде ефективно и удобно допълнение към традиционните образни методи. Това е неинвазивна техника, която корелира добре с важни туморни характеристики. Стойностите на ADC имат допълнителна роля при оценката на новообразуванията на ректума и аналния канал и биха могли да бъдат от полза за прогнозирането на очаквания отговор на туморите към неоадювантна лъчехимиотерапия.

Въвеждането им в рутинната практика може да допринесе значително към оптимизирането на терапевтичната стратегия. Селектирането на пациенти, които са по-склонни да отговорят добре на лъчехимиотерапия на базата на изчислените стойности на ADC може да избегне рискове от ненужна токсичност и закъсняла оперативна намеса.

VII. Изводи

1. МРТ позволява най-точна оценка на новообразуванията на ректума и аналния канал;

2. Открита е тенденция за по-ранно начало на новообразуванията на ректума и аналния канал при жени;

3. Съществува статистически значима разлика в краниокаудалния размер на туморната формация в различните Т-стадии – по-висок Т-стадий е свързан с по-голям размер на тумора;

4. Доказана е статистически значима разлика в стойностите на ADC на туморите на ректума в различните Т-стадии – туморите в по-висок Т-стадий са с по-ниски ADC стойности;

5. Аналният канал е по-често ангажиран вторично от първичен нисък ректален карцином;

6. Установена е статистически значима разлика между стойностите на ADC при първично и вторично ангажиран анален канал – по-ниски стойности при първично ангажиран анален канал в сравнение с вторично ангажиран анален канал от нисък ректален карцином;

7. Има статистически значима разлика в дължината на туморите с ЕМВИ в сравнение с туморите без ЕМВИ – по-голяма дължина при туморите с ЕМВИ;

8. Съществува статистически значима разлика между стойностите на ADC при тумори с ЕМВИ и тези без ЕМВИ – по-ниски стойности на ADC при туморите с ЕМВИ;

9. Потвърдена е връзката между екстрамуралната васкуларна инвазия и наличието на далечни метастази;

10. Открита е по-висока честота на ЕМВИ при мъже;

11. При проследяване след ЛХТ е открита:
    - Статистически значима редукция по отношение на дебелината на туморите;
    - Статистически значимо повишаване на стойностите на ADC след ЛХТ;
    - По-ранно повишаване на стойностите на ADC преди поява на редукция в размерите на тумора;
    - Статистически значима корелация между Т-стадия и степента на повишаване на стойностите на ADC – по-голямо повишаване при туморите от по-висок Т-стадий;
    - Статистически значима негативна корелация – по-голямо повишаване на стойностите на ADC при туморите с по-ниски първоначални ADC стойности, съответно по-изразен отговор към терапията;

12. При част от пациентите е налице втора синхронна или метахронна неоплазия в друг орган

VIII. Приноси според автора

1. Открита е статистически значима зависимост между някои магнитно-резонансни характеристики и степента на агресивност на туморите;

2. Демонстрирана е възможността на МРТ за идентификация на някои прогностични фактори, които могат да променят хода на терапията;

3. Потвърдена е необходимостта от провеждане на МРТ изследване при рестадиране и ролята му за оценка на отговора към терапия;

4. Доказана е ролята на изчисляването на ADC стойности за допълнителна оценка на характеристиките на новообразуванията на ректума и аналния канал, както и за прогноза на отговора към лечение и оптимизиране на терапевтичната стратегия.

IX. Литературни източници

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Glynne-Jones, R., et al., *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2017. **28**(suppl_4): p. iv22-iv40.
3. Sifaki-Pistolla, D., et al., *Significant Rise of Colorectal Cancer Incidence in Younger Adults and Strong Determinants: 30 Years Longitudinal Differences between under and over 50s.* Cancers (Basel), 2022. **14**(19).
4. Vuik, F.E., et al., *Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years.* Gut, 2019. **68**(10): p. 1820-1826.
5. Rao, S., et al., *Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆).* Ann Oncol, 2021. **32**(9): p. 1087-1100.
6. Clifford, G.M., et al., *A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale.* Int J Cancer, 2021. **148**(1): p. 38-47.
7. Remo, A., et al., *Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes.* Cancers (Basel), 2019. **11**(7).
8. Maron, D.J., *Carcinoids, GISTs, and Lymphomas of Colon and Rectum*, in *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 2016. p. 631-641.
9. Durot, C., et al., *Cancer of the Anal Canal: Diagnosis, Staging and Follow-Up with MRI.* Korean J Radiol, 2017. **18**(6): p. 946-956.
10. Hoff, P.M., R. Coudry, and C.M. Moniz, *Pathology of Anal Cancer.* Surg Oncol Clin N Am, 2017. **26**(1): p. 57-71.

11. Longchamp, G., et al., *Current Surgical Strategies for the Treatment of Rectal Adenocarcinoma and the Risk of Local Recurrence.* Dig Dis, 2021. **39**(4): p. 325-333.
12. Delibegovic, S., *Introduction to Total Mesorectal Excision.* Med Arch, 2017. **71**(6): p. 434-438.
13. Benson, A.B., et al., *Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(7): p. 874-901.
14. Horvat, N., et al., *MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management.* 2019. **39**(2): p. 367-387.
15. Santiago, I., et al., *Re-staging and follow-up of rectal cancer patients with MR imaging when "Watch-and-Wait" is an option: a practical guide.* Insights Imaging, 2021. **12**(1): p. 114.
16. Bahadoer, R.R., et al., *Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2021. **22**(1): p. 29-42.
17. Conroy, T., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 702-715.
18. Giunta, E.F., et al., *Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials.* Cancer Treat Rev, 2021. **96**: p. 102177.
19. Torok, J.A., et al., *Nonoperative management of rectal cancer.* Cancer, 2016. **122**(1): p. 34-41.
20. Beets-Tan, R.G.H., et al., *Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016*

European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol, 2018. **28**(4): p. 1465-1475.

21. Maheshwari, E., et al., *Magnetic Resonance Imaging of Rectal Cancer.* Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, 2019. **02**(01): p. 018-032.
22. Al-Sukhni, E., et al., *Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(7): p. 2212-23.
23. Slater, A., et al., *Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin.* Clin Radiol, 2006. **61**(1): p. 65-70.
24. Kalisz, K.R., M.D. Enzerra, and R.M. Paspulati, *MRI Evaluation of the Response of Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy.* 2019. **39**(2): p. 538-556.
25. Delli Pizzi, A., et al., *Rectal cancer MRI: protocols, signs and future perspectives radiologists should consider in everyday clinical practice.* Insights Imaging, 2018. **9**(4): p. 405-412.
26. Borgheresi, A., et al., *Lymph Nodes Evaluation in Rectal Cancer: Where Do We Stand and Future Perspective.* J Clin Med, 2022. **11**(9).
27. Gollub, M.J., et al., *Does gadolinium-based contrast material improve diagnostic accuracy of local invasion in rectal cancer MRI? A multireader study.* AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(2): p. W160-7.
28. Dijkhoff, R.A.P., et al., *Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review.* Eur J Radiol, 2017. **95**: p. 155-168.
29. Tong, T., et al., *Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally*

advanced rectal cancer. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015. **42**(3): p. 673-680.

30. Martens, M.H., et al., *Can perfusion MRI predict response to preoperative treatment in rectal cancer?* Radiother Oncol, 2015. **114**(2): p. 218-23.
31. Pham, T.T., et al., *Multi-parametric magnetic resonance imaging assessment of whole tumour heterogeneity for chemoradiotherapy response prediction in rectal cancer.* Phys Imaging Radiat Oncol, 2021. **18**: p. 26-33.
32. Santiago, I., et al., *MRI of rectal cancer—relevant anatomy and staging key points.* Insights into Imaging, 2020. **11**(1): p. 100.
33. Weiser, M.R., *AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer.* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(6): p. 1454-1455.
34. James D. Brierley, M.K.G., Christian Wittekind *TNM Classification of Malignant Tumours.* 2017.
35. Group, M.S., *Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study.* 2007. **243**(1): p. 132-139.
36. Chandramohan, A., et al., *Prognostic significance of MR identified EMVI, tumour deposits, mesorectal nodes and pelvic side wall disease in locally advanced rectal cancer.* Colorectal Dis, 2022. **24**(4): p. 428-438.
37. Tan, J.J., et al., *Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021. **111**(2): p. 385-394.
38. Inoue, A., et al., *MRI-detected extramural venous invasion of rectal cancer: Multimodality performance and implications at baseline imaging and after neoadjuvant therapy.* Insights Imaging, 2021. **12**(1): p. 110.

39. Chand, M., et al., *Adjuvant therapy decisions based on magnetic resonance imaging of extramural venous invasion and other prognostic factors in colorectal cancer.* Ann R Coll Surg Engl, 2014. **96**(7): p. 543-6.
40. Chand, M., et al., *Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer.* Br J Cancer, 2014. **110**(1): p. 19-25.
41. Smith, N.J., et al., *Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer.* Br J Surg, 2008. **95**(2): p. 229-36.
42. Smith, N.J., et al., *MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer.* AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(5): p. 1517-22.
43. Kim, J.H., et al., *High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size?* Eur J Radiol, 2004. **52**(1): p. 78-83.
44. Langman, G., A. Patel, and D.M. Bowley, *Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens.* Dis Colon Rectum, 2015. **58**(4): p. 406-14.
45. Bates, D.D.B., et al., *MRI for Rectal Cancer: Staging, mrCRM, EMVI, Lymph Node Staging and Post-Treatment Response.* Clinical Colorectal Cancer, 2022. **21**(1): p. 10-18.
46. Lord, A.C., et al., *Pathways of spread in rectal cancer: a reappraisal of the true routes to distant metastatic disease.* Eur J Cancer, 2020. **128**: p. 1-6.
47. Gouveia, M.C.d. and L.E.R. Barbosa, *Timing of neoadjuvant therapy and surgical treatment in rectal cancer.* Journal of Coloproctology, 2021. **39**(02): p. 178-183.
48. Figueiredo, N., et al., *Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical*

approach or short-term clinical outcomes. Eur J Surg Oncol, 2018. **44**(4): p. 484-489.

49. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).* European Journal of Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-247.
50. Lambregts, D.M.J., T.N. Boellaard, and R.G.H. Beets-Tan, *Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review.* Insights Imaging, 2019. **10**(1): p. 15.
51. Siddiqui, M.R., et al., *Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG).* Clin Radiol, 2016. **71**(9): p. 854-62.
52. Grosu, S., et al., *Differentiating locally recurrent rectal cancer from scar tissue: Value of diffusion-weighted MRI.* Eur J Radiol, 2016. **85**(7): p. 1265-70.
53. Song, I., et al., *Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T2 weighted and PET/CT imaging.* Br J Radiol, 2012. **85**(1013): p. 577-86.
54. Choi, S.Y., et al., *Correlation of the apparent diffusion coefficiency values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer.* Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. e474-9.
55. Bae, H., et al., *Apparent diffusion coefficient value as a biomarker reflecting morphological and biological features of prostate cancer.* Int Urol Nephrol, 2014. **46**(3): p. 555-61.
56. Ouyang, G., et al., *Predicting Response to Total Neoadjuvant Treatment (TNT) in Locally Advanced Rectal Cancer Based on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Retrospective Study.* Cancer Manag Res, 2021. **13**: p. 5657-5669.

57. Afaq, A., A. Andreou, and D.M. Koh, *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for tumour response assessment: why, when and how?* Cancer Imaging, 2010. **10 Spec no A**(1A): p. S179-88.
58. Almlov, K., et al., *MRI Lymph Node Evaluation for Prediction of Metastases in Rectal Cancer.* Anticancer Res, 2020. **40**(5): p. 2757-2763.
59. van Heeswijk, M.M., et al., *DWI for Assessment of Rectal Cancer Nodes After Chemoradiotherapy: Is the Absence of Nodes at DWI Proof of a Negative Nodal Status?* AJR Am J Roentgenol, 2017. **208**(3): p. W79-W84.
60. Qiu, H., et al., *Applications of Artificial Intelligence in Screening, Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Colorectal Cancer.* Curr Oncol, 2022. **29**(3): p. 1773-1795.
61. Di Costanzo, G., et al., *Artificial intelligence and radiomics in magnetic resonance imaging of rectal cancer: a review.* Explor Target Antitumor Ther, 2023. **4**(3): p. 406-421.
62. Koh, D.M., *Using Deep Learning for MRI to Identify Responders to Chemoradiotherapy in Rectal Cancer.* Radiology, 2020. **296**(1): p. 65-66.
63. Shin, J., et al., *MRI Radiomics Model Predicts Pathologic Complete Response of Rectal Cancer Following Chemoradiotherapy.* Radiology, 2022. **303**(2): p. 351-358.
64. Alese, O.B., et al., *Predictive and Prognostic Effects of Primary Tumor Size on Colorectal Cancer Survival.* Front Oncol, 2021. **11**: p. 728076.
65. EMAN A. AHMAD, M.D., NEHAL K. MOHAMED, M.Sc. and M.D. ABO EL-HASSAN H. MOHAMED, MOHAMED Z. MOHAMED, M.D., *Role of Diffusion-Weighted MRI in Colorectal Cancer %J The Medical Journal of Cairo University.* 2019. **87**(June): p. 1631-1637.
66. Soyer, P., et al., *Free-breathing diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging using parallel imaging (GRAPPA 2) and high b value*

for the detection of primary rectal adenocarcinoma. Cancer Imaging, 2010. **10**(1): p. 32-9.

67. Barral, M., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in colorectal cancer.* J Visc Surg, 2016. **153**(5): p. 361-369.
68. Sun, Y., et al., *Apparent Diffusion Coefficient (ADC) value: a potential imaging biomarker that reflects the biological features of rectal cancer.* PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109371.
69. Yildirim, M., *The Role of Diffusion MRI in Rectum Cancer Staging and Evaluation of Neoadjuvan Treatment Efficiency.* International Journal of Hematology and Oncology, 2020. **30**(4): p. 238-247.
70. Chen, L., et al., *Diffusion-weighted imaging of rectal cancer on repeatability and cancer characterization: an effect of b-value distribution study.* Cancer Imaging, 2018. **18**(1): p. 43.
71. El Sayed, F.M., et al., *Diffusion-Weighted MRI as Non-Invasive Diagnostic Tool for Rectal Cancer Aggressiveness and Correlation with KI-67 Expression in Tumor Tissue.* Asian Pac J Cancer Prev, 2022. **23**(10): p. 3387-3391.
72. Ao, W., et al., *Preoperative prediction of extramural venous invasion in rectal cancer by dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted MRI: a preliminary study.* BMC Med Imaging, 2022. **22**(1): p. 78.
73. Gursoy Coruh, A., et al., *Evaluation of Extramural Venous Invasion by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography in Rectal Adenocarcinoma.* Can Assoc Radiol J, 2019. **70**(4): p. 457-465.
74. van Zijl, F., G. Krupitza, and W. Mikulits, *Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration.* Mutat Res, 2011. **728**(1-2): p. 23-34.
75. Jin, K., et al., *Mechanisms regulating colorectal cancer cell metastasis into liver (Review).* Oncol Lett, 2012. **3**(1): p. 11-15.

76. Siddiqui, M.R.S., et al., *A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases.* Br J Cancer, 2017. **116**(12): p. 1513-1519.
77. Tripathi, P., et al., *Additional value of MRI-detected EMVI scoring system in rectal cancer: applicability in predicting synchronous metastasis.* Tumori, 2020. **106**(4): p. 286-294.
78. Leijssen, L.G.J., et al., *Impact of intramural and extramural vascular invasion on stage II-III colon cancer outcomes.* J Surg Oncol, 2019. **119**(6): p. 749-757.
79. Schaap, D.P., et al., *Prognostic implications of MRI-detected lateral nodal disease and extramural vascular invasion in rectal cancer.* Br J Surg, 2018. **105**(13): p. 1844-1852.
80. McCawley, N., et al., *Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associated with a Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis.* Dis Colon Rectum, 2016. **59**(12): p. 1200-1208.
81. Barbaro, B., et al., *The potential predictive value of MRI and PET-CT in mucinous and nonmucinous rectal cancer to identify patients at high risk of metastatic disease.* Br J Radiol, 2017. **90**(1069): p. 20150836.
82. Wnorowski, A.M., et al., *Mucin-Containing Rectal Carcinomas: Overview of Unique Clinical and Imaging Features.* AJR Am J Roentgenol, 2019. **213**(1): p. 26-34.
83. Colakoglu Er, H. and A. Erden, *Mean ADC values discriminate rectal mucinous carcinomafrom rectal nonmucinous adenocarcinoma.* Turk J Med Sci, 2017. **47**(5): p. 1520-1525.
84. Nasu, K., Y. Kuroki, and M. Minami, *Diffusion-weighted imaging findings of mucinous carcinoma arising in the ano-rectal region:*

comparison of apparent diffusion coefficient with that of tubular adenocarcinoma. Jpn J Radiol, 2012. **30**(2): p. 120-7.

85. Curvo-Semedo, L., et al., *Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness.* J Magn Reson Imaging, 2012. **35**(6): p. 1365-71.
86. Choi, M.H., et al., *Diffusion-weighted imaging: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer.* J Magn Reson Imaging, 2016. **44**(1): p. 212-20.
87. Xu, Q., et al., *MRI Evaluation of Complete Response of Locally Advanced Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Current Status and Future Trends.* Cancer Manag Res, 2021. **13**: p. 4317-4328.
88. Sun, Y.-S., et al., *Locally Advanced Rectal Carcinoma Treated with Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy: Preliminary Analysis of Diffusion-weighted MR Imaging for Early Detection of Tumor Histopathologic Downstaging.* 2010. **254**(1): p. 170-178.
89. Zhao, M., et al., *Apparent diffusion coefficient for the prediction of tumor response to neoadjuvant chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer.* Radiat Oncol, 2021. **16**(1): p. 17.
90. Birlik, B., et al., *Diffusion-weighted MRI and MR- volumetry--in the evaluation of tumor response after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.* Magn Reson Imaging, 2015. **33**(2): p. 201-12.
91. DeVries, A.F., et al., *Tumor microcirculation and diffusion predict therapy outcome for primary rectal carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(4): p. 958-65.
92. Intven, M., O. Reerink, and M.E. Philippens, *Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer : pathological response prediction after*

neo-adjuvant radiochemotherapy. Strahlenther Onkol, 2013. **189**(2): p. 117-22.

93. Lv, M., et al., *Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors.* Medicine (Baltimore), 2017. **96**(17): p. e6799.
94. Pan, S.Y., C.P. Huang, and W.C. Chen, *Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors.* Diagnostics (Basel), 2022. **12**(8).
95. Birgisson, H., et al., *Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 6126-31.
96. Halamkova, J., et al., *Second primary malignancies in colorectal cancer patients.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 2759.
97. Guan, X., et al., *Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms.* JAMA Netw Open, 2021. **4**(1): p. e2031661.

X. Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд

Публикации в пълен текст:

1. Yacheva, A.; Dardanov D.; Zlatareva, D.
   The multipurpose usage of diffusion-weighted MRI in rectal cancer
   Medicina, 2023; ISSN 1648-9144; doi: 10.3390/medicina59122162
   (Impact factor: 2,6)

2. Yacheva, A.; Zlatareva, D.
   Magnetic resonance imaging in rectal and anal canal neoplasms
   Рентгенология и радиология, 2022, LXI: 189-198, ISSN 0486-400X

3. Yacheva, A.; Dardanov D.; Zlatareva, D.
   Follow-up MRI in the assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy
   Рентгенология и радиология, 2021, LX: 54-57; ISSN 0486-400X

Участия в международни и национални форуми:

1. Milenov, G.; Fileva, N.; Kyumyurdzhiyski, Ya.; Yacheva, A.; Belyanova, M.; Dardanov, D.; Zlatareva, D.
   MRI evaluation of perianal fistulas – which MRI sequences and why we use them?
   ECR 2023, Vienna, Austria

2. Ячева, А.; Златарева, Д.
   Ролята на МРТ за откриване на екстрамурална васкуларна инвазия при пациенти с ректален карцином
   XIX конгрес на БАР, 3-6 Ноември 2022, Пловдив, България

3. Ячева, А.; Златарева, Д.
   Ролята на МРТ за откриване на синхронно и метахронно протичащи тумори при пациенти с карцином на ректум
   XIX конгрес на БАР, 3-6 Ноември 2022, Пловдив, България

4. Mitkov, Y.; Dardanov, D.; Simonova, L.; Zhivkov, E.; Bashliev, I.; Shavalov, Zh.; Bonev, S.; Yonkov, A.; Zlatareva, D.; Yacheva, A.
   The importance of complex coloproctological examination in rectal cancer and methods for assessing the function of the anal sphincter complex - literature review
   XVIII Национален конгрес по хирургия с международно участие, 08 октомври 2022, Плевен

5. Yacheva, A.; Dardanov, D.; Mitkov, Y.; Zlatareva, D.
   MRI Pelvic Anatomy In Rectal Cancer Patients After Preoperative Radiotherapy