МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Анета Теодорова Ячева

МАГНИТЕН РЕЗОНАНС ПРИ НОВООБРАЗУВАНИЯ НА РЕКТУМА И АНАЛНИЯ КАНАЛ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд 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

Дисертационният труд е написан на 100 страници, включващи 28 фигури и 32 таблици. Библиографският списък включва 97 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет на Катедра по Образна диагностика към Медицински Факултет, Медицински Университет – София на 09.01.2024 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 04.06.2024 г. от 14:00 ч. в Аудиторията на Клиника по Неврология, УМБАЛ „Александровска“, София, съобразно заповед на Ректора РК36-297/06.02.2024 пред научно жури в състав:

1. Доц. д-р Пламен Георгиев Гецов, д.м. – вътрешен член за МУ-София, Катедра по образна диагностика на Медицински факултет при МУ-София;
2. Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, д.м. – вътрешен член за МУ-София, Катедра по образна диагностика на Медицински факултет при МУ-София;
3. Проф. д-р Силвия Богданова Цветкова-Тричкова, д.м. – външен член за МУ-София, Медицински университет – Пловдив;
4. Доц. д-р Чавдар Христов Бъчваров, д.м. – външен член за МУ-София, Медицински университет – Варна;
5. Доц. д-р Добрина Христова Млъчкова-Бъчварова, д.м. – външен член за МУ-София, Медицински институт на МВР

Резервни членове:

1. Доц. д-р Виолета Василева Грудева, д.м. – вътрешен резервен член за МУ-София, Катедра по образна диагностика на Медицински факултет при МУ-София;
2. Проф. д-р Боян Добрев Балев, д.м. – външен резервен член за МУ-София, Медицински университет Варна

Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

Съдържание

I. Въведение 5
II. Цел и задачи 6
III. Материали и методи 7
1. Материали 7
2. Методи 11
2.1 Подготовка на пациента 11
2.2 МРТ протокол и използвани секвенции 11
2.3 Изчисляване на ADC стойности 14
2.4 Статистически методи 15
IV. Резултати и обсъждане 17
1. Разпределение по пол и възраст 17
2. Видове находки 21
3. Локализация на новообразуванията 22
4. T стадий 23
5. Лимфни възли 30
6. Метастази 33
7. Екстрамурална васкуларна инвазия 36
8. Хистология 41
9. Проследяване на пациентите с МРТ 46
10. Синхронни и метахронни тумори 55
V. Заключение 57
VI. Изводи 58
VII. Приноси според автора 60
VIII. Публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд 61

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. 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.

III. 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 1).

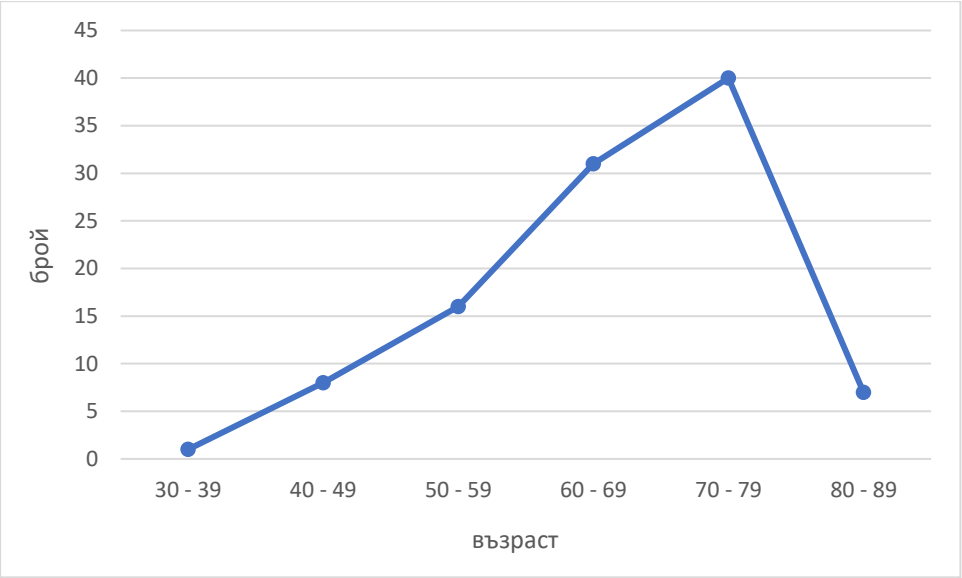
Таблица 1 Полово и възрастово разпределение на пациентите, участвали в проучването

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 2 и Фигура 2 е представено разпределението на пациентите по възраст.

Таблица 2 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 3).

Таблица 3 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 4 са представени основните секвенции, използвани в протокола за малък таз с насоченост ректум/анален канал със съответните им технически параметри.

Таблица 4 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:

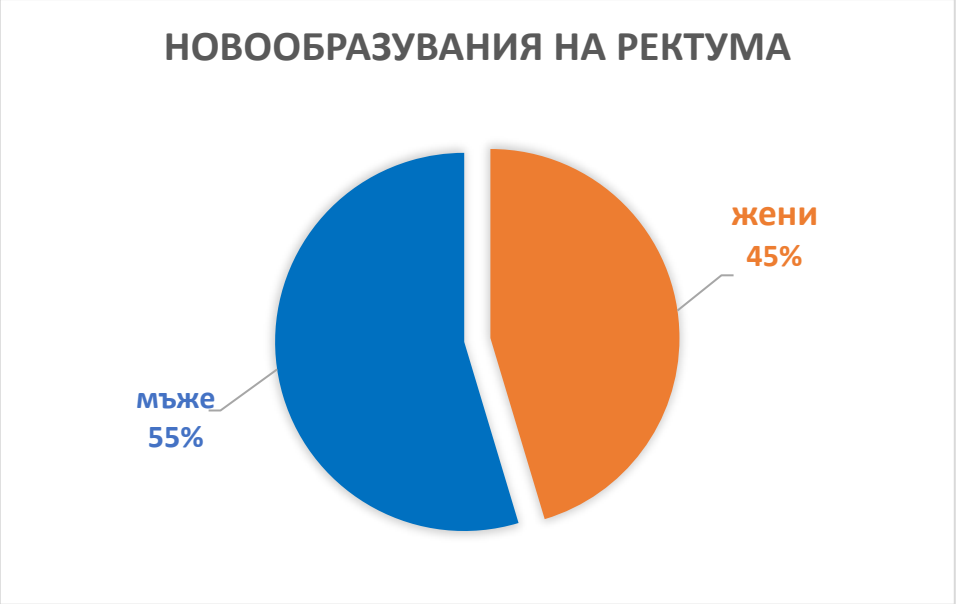
- *Дескриптивен анализ* – количествено обобщаване на данните от извадката в табличен и графичен вид с представяне на централната тенденция и разпределението на променливите, използване на показатели като средна стойност, стандартно отклонение и др;
- *Графичен анализ* – представяне на резултатите в таблици, 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 $p<0,05$.

IV. 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 5.

Таблица 5 Средна възраст на пациентите с първично новообразувание 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

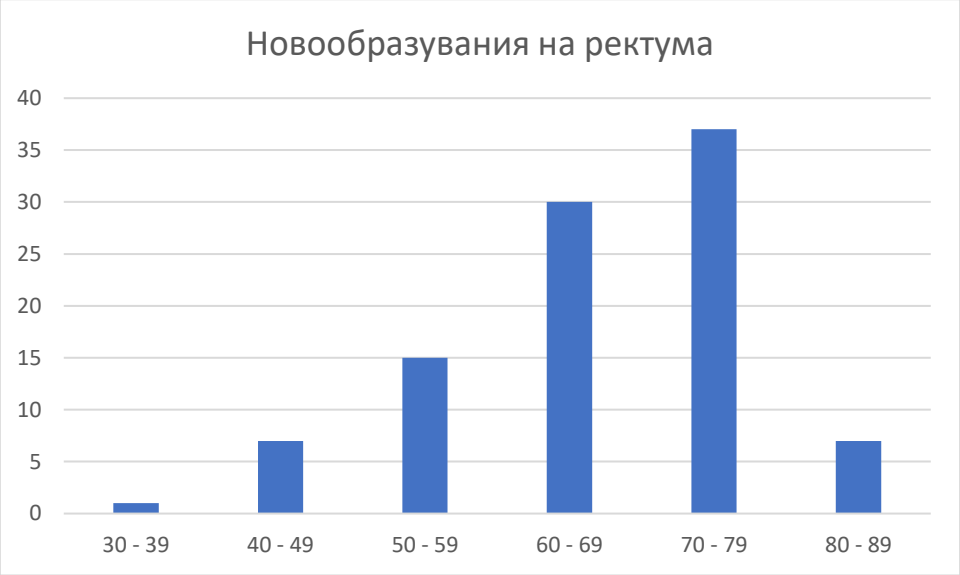
Използван е тестът на Колмогоров-Смирнов за проверка на вида на честотното разпределение на данните от изследваната популация. Полученият резултат показва липса на статистическа значимост (p=0,17), откъдето следва, че данните в извадката не се отклоняват от нормалното разпределение. Средната възраст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

На Таблица 6 и Фигура 5 е представено разпределението на пациентите с първично новообразувание на ректума по възраст.

Таблица 6 Честотно разпределение на пациентите с първично новообразувание на ректума по възрастови групи

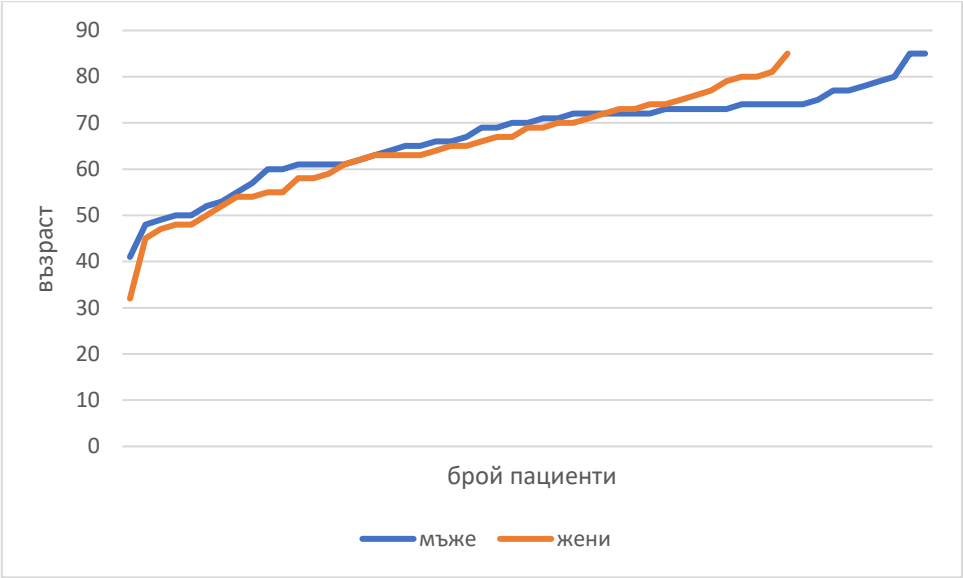
ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ		
възрастова група	брой	процент
30 - 39	1	1
40 - 49	7	7.2
50 - 59	15	15.5
60 - 69	30	30.9
70 - 79	37	38.1
80 - 89	7	7.2
общо	97	99.9

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

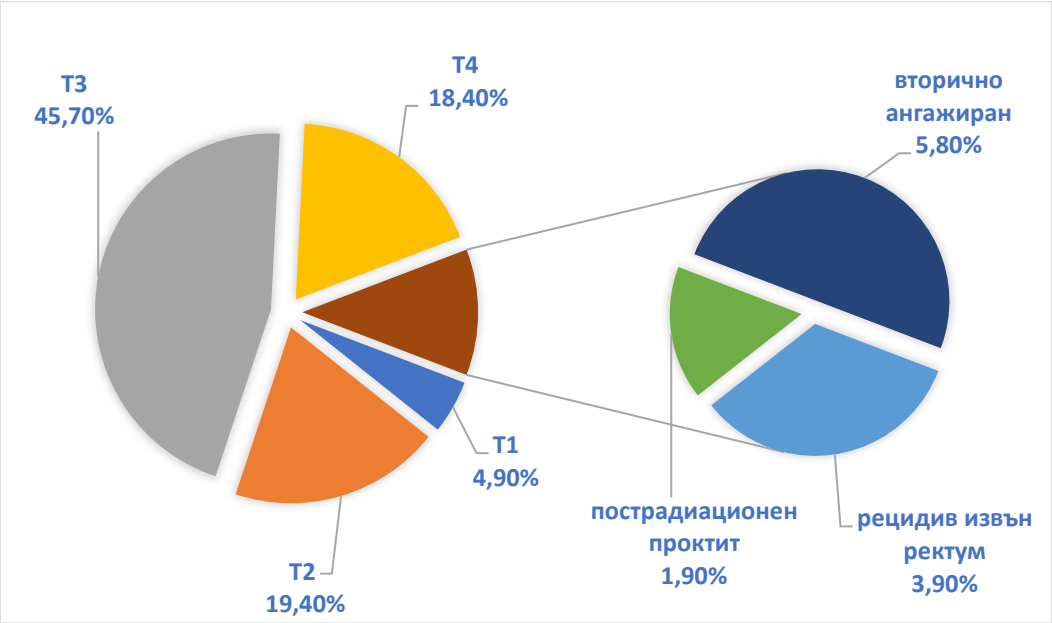
Ректум е ангажиран при всички 103 пациента, участвали в проучването. Пациентите са разделени са на следните групи:

- 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 7 и Фигура 7.

Таблица 7 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

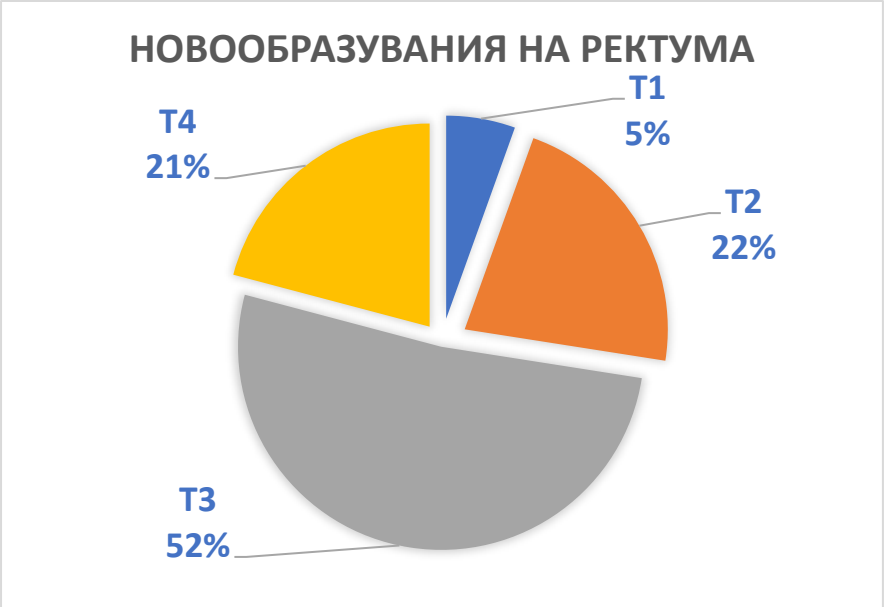
В изследваната популация най-често ангажирана от туморен процес е долна трета на ректума - при 45 от всички 103 пациента (43,6 %). Туморен процес, ограничен само в долна трета е открит в 20 пациента, а долна трета с ангажиране и на анален канал – при 13 пациента. Средна трета е ангажирана общо при 38 пациента, а при 28 е ангажирана горна трета. При 3 пациента ректалният карцином инфилтрира всички части на ректума. На Таблица 8 е представено честотното разпределение на туморните находки спрямо локализацията.

Таблица 81 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 %		

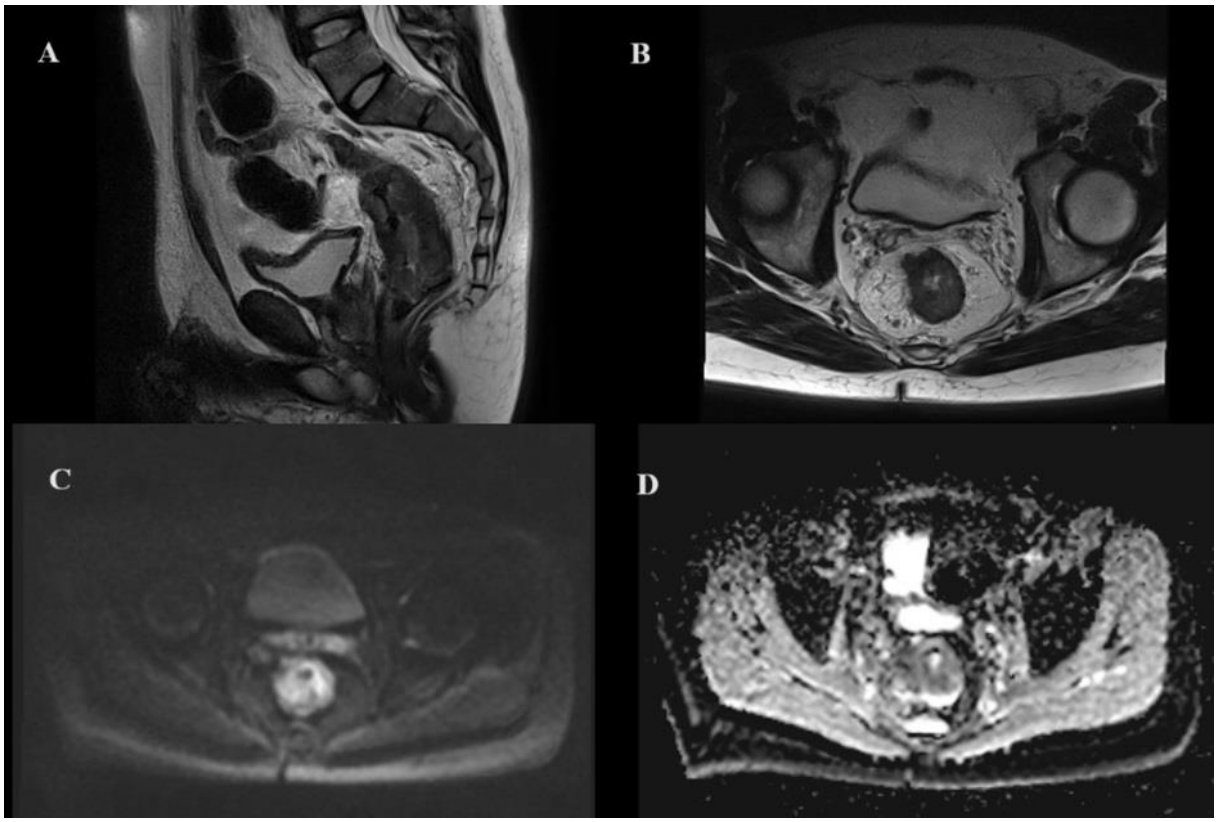
4. Т стадий

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 T стадии Резултатите са представени на Таблица 9. При локално авансиралите тумори в стадий T4 беше измерена най-голяма средна дължина на формацията – 64,5 мм, следвани от туморите в T3 стадий – с 55,4 мм средна дължина.

Таблица 9 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 10).

Таблица 2 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

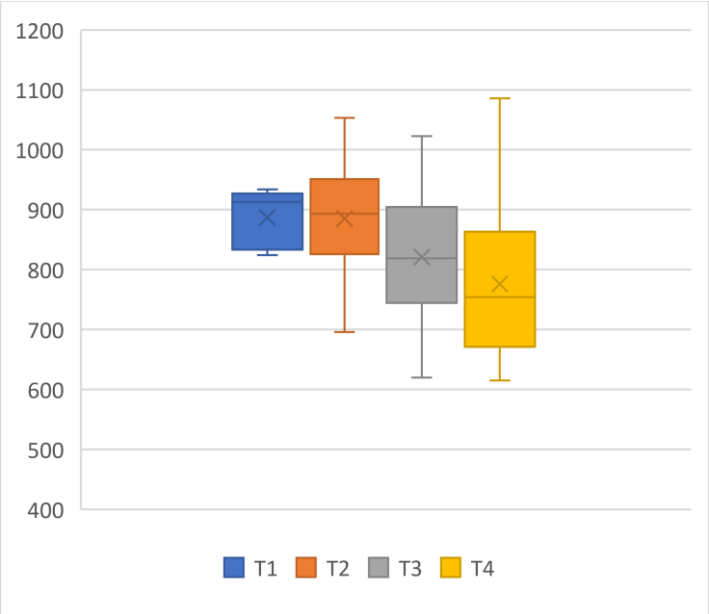
тумори стадирането на ректалния карцином по класификацията TNM не включва критерий за размер. Въпреки това, има проучвания които показват зависимост между размерите на тумора и прогнозата на пациента – по-големите размери са свързани с по-лоша прогноза и с по-лош отговор към лъчехимиотерапията (Alese, Zhou et al. 2021).

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 Т стадии (Таблица 11) - колкото по-висок е Т стадия, толкова по-ниски са стойностите на ADC (Фигура 10). Най-високи стойности бяха изчислени при туморите, ограничени в ректалната стена в стадий Т1 и Т2 – 886 и 881, а най-ниски стойности бяха изчислени при локално авансиралите в Т3 и Т4 стадий – 819 и 776. Не беше открита статистически значима разлика между ADC стойностите на туморите в Т3 и Т4 стадий (p=0,36), но туморите в Т3 и Т4 стадий показаха сигнификантно по-ниски стойности в сравнение с Т1 и Т2 (p<0,05).

Таблица 11 Сравнение между стойностите на ADC на туморите в различните Т стадии

Т-стадий	ADC	SD	n	%	p-value
Т1	886,8	49,7	5	6,7	0,039
Т2	881,4	114,8	14	18,7	
Т3	819,4	101,1	38	50,7	
Т4	776,3	135,6	18	24	
общо	841	100,3	75	100	

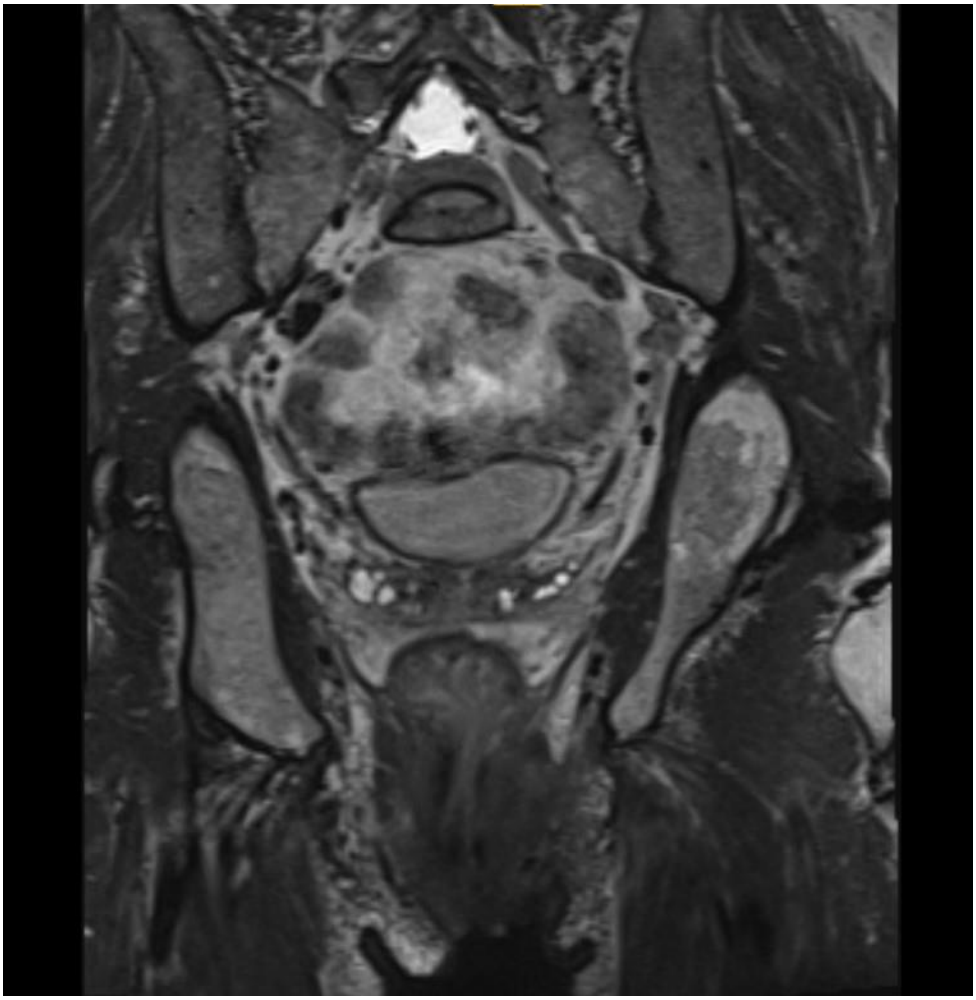


Фигура 10 Сравнение между стойностите на ADC на туморите в различните T стадии

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 (Beets-Tan, Lambregts et al. 2018). 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 (Soyer, Lagadec et al. 2010, Barral, Eveno et al. 2016, EMAN A. AHMAD and ABO EL-HASSAN H. MOHAMED 2019). 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 (Sun, Tong et al. 2014). Нашите резултати допълват тези на други проучвания (Sun, Tong et al. 2014, Chen, Shen et al. 2018, Yildirim 2020, El Sayed, Nassef et al. 2022) 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 Новообразуване на аналния канал - коронарна Т2 секвенция

Средните стойности на ADC при първичните новообразувания на аналния канал е 651, а при вторично ангажираните 843 (Таблица 12). 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 12 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 13.

Таблица 13 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 новообразуване 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 14).

Таблица 14 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	

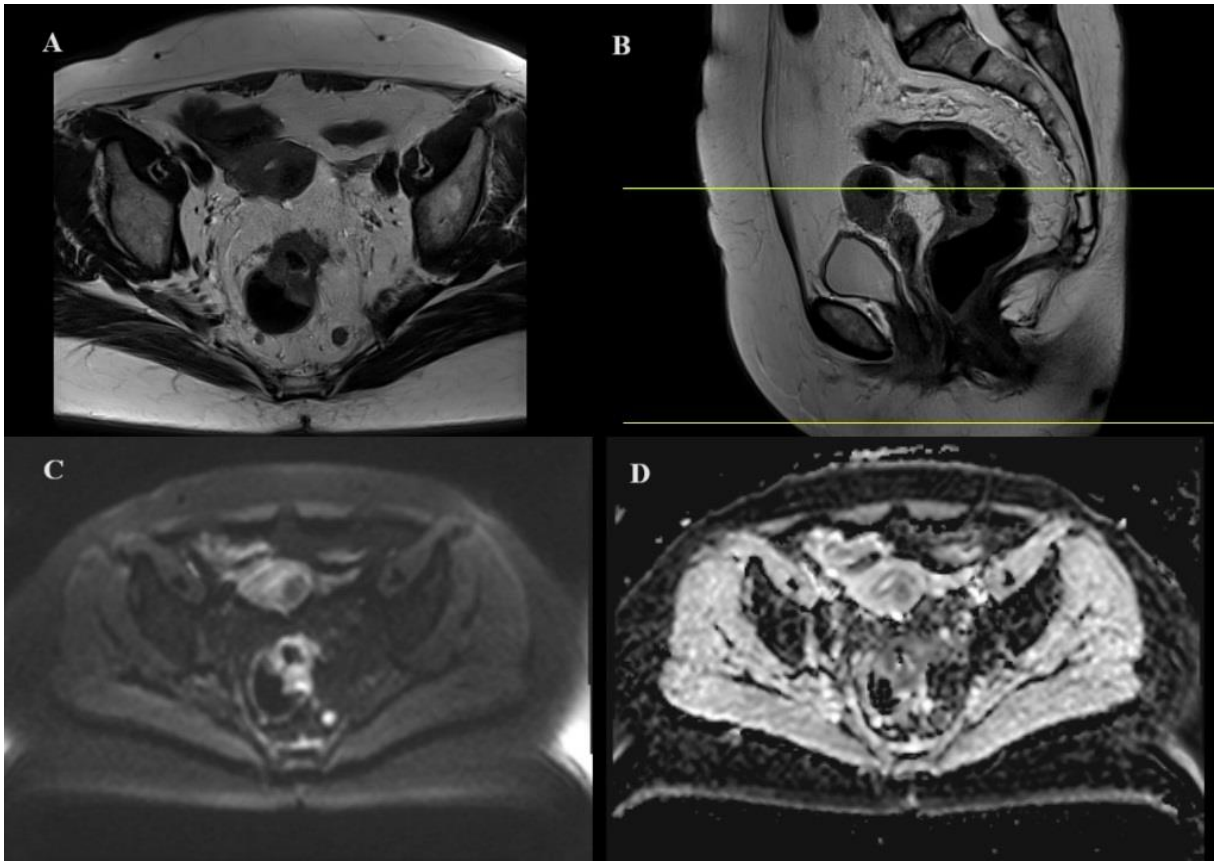
При 38 от пациентите с ангажиране на лимфни възли бяха изчислени ADC стойности на ангажираните регионални лимфни възли (Фигура 12). От тази група са изключени пациенти, при които не е проведена DWI секвенция при първоначално МРТ изследване. Средната изчислена стойност е 801. Не беше открита статистически значима разлика при сравняване на стойностите на ADC на лимфните възли при пациентите с тумори от различни Т-стадии (Таблица 15).

Таблица 15 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).

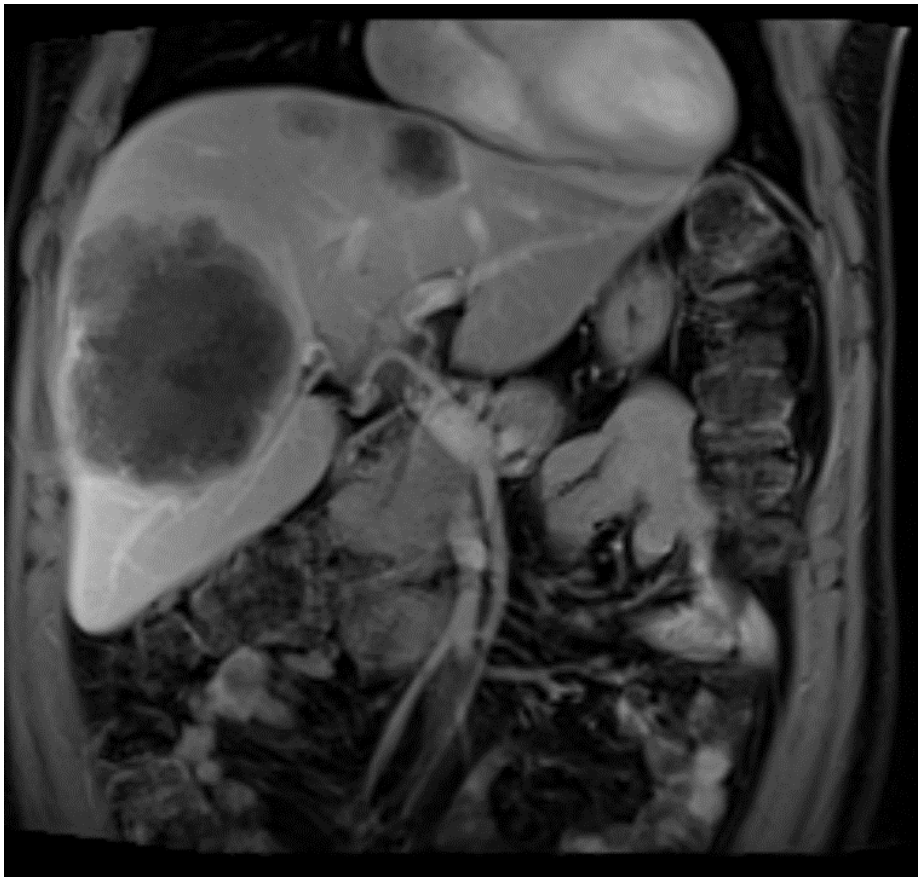
От всички 40 пациента с ангажирани лимфни възли 24 са мъже, а 16 жени. Използван е тест на Fisher (Fisher Exact test), който показва липса на статистически значима връзка между наличието на метастатични лимфни възли и пол (p=0,32).



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

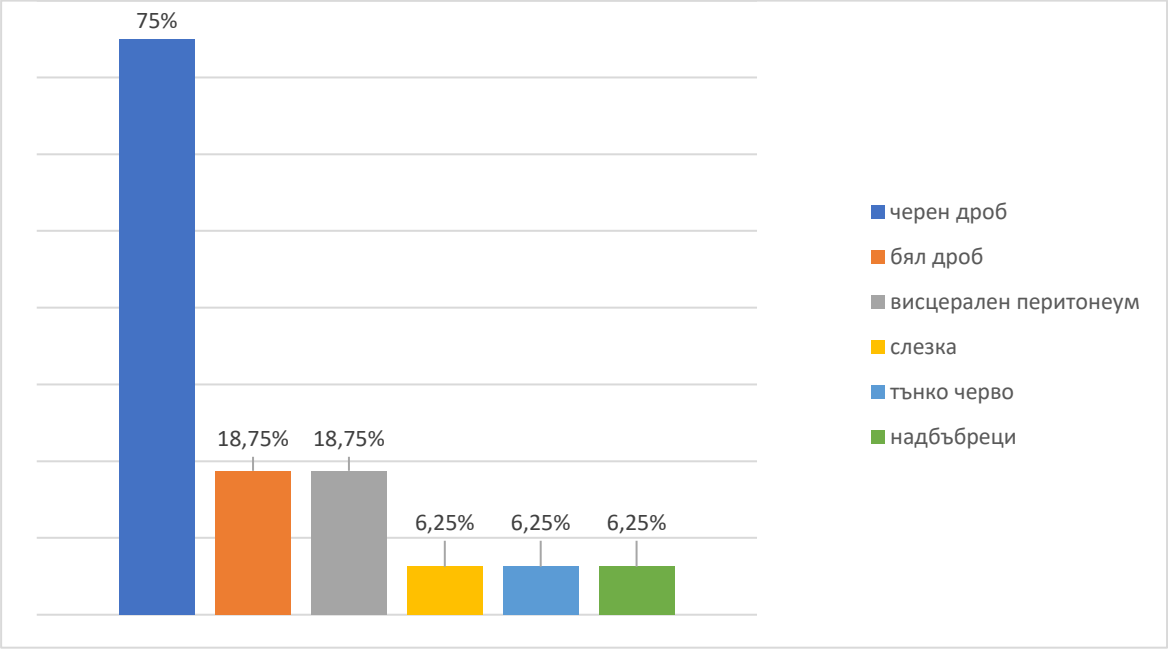
При 16 (14,56 %) от 91 пациента с първично новообразуване на ректума бяха открити далечни метастази. Най-често срещани са метастазите в черен дроб (Фигура 13) – при 12 (75 %) от пациентите с далечни метастази. Разпределение на пациентите спрямо локализацията на далечните метастази е показана на Таблица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



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

Таблица 16 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 17 и 18.

Таблица 17 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 18 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 МР и хистологични данни за наличие на екстрамурална васкуларна инвазия – 22 мъже и 10 жени. Всички пациенти с ЕМВИ са с локално авансирали карциноми на ректума - 21 от пациентите са с тумори в Т3 стадий, а 9 са в Т4 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 ЕМВИ е средна трета на ректум – при 19 пациента (59 %).

При измерване на дължина и дебелината на туморите с наличие на ЕМВИ се откри статистически значима разлика по отношение на дължината - туморите с ЕМВИ са със значително по-голям краниокаудален размер в сравнение с туморите без ЕМВИ (Таблица 19). 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 19 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 Т-стадий при пациентите с наличие на ЕМВИ може да се свърже с по-голяма степен на агресивност при тези тумори.

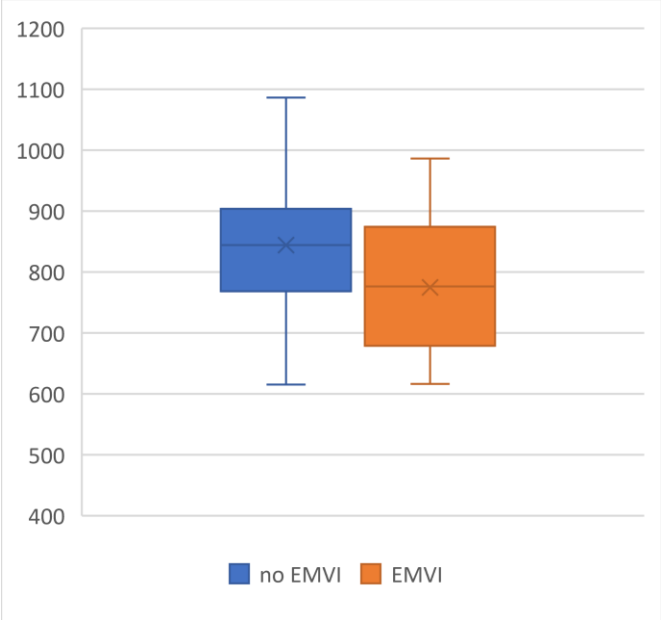
При 28 от 32 пациента с ЕМВИ бяха изчислени стойности на ADC в първичния ректален процес. От тази група са изключени пациентите, при

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.

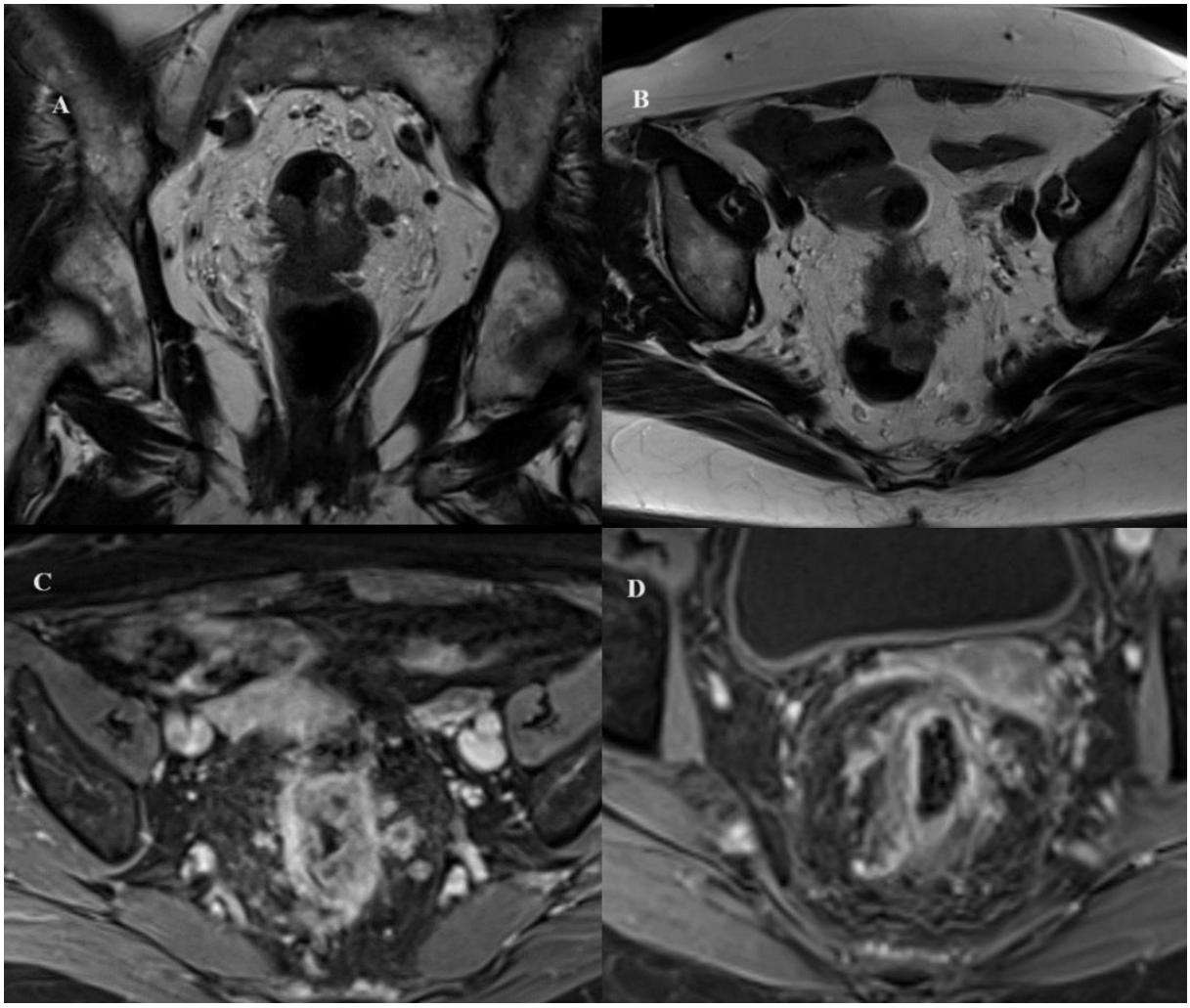
Беше използват Student’s t-test, където беше открита статистически значима разлика (p=0,1) между двете групи (Таблица 20). Стойностите на ADC при туморите с ЕМВИ (782) са значително по-ниски от тези без ЕМВИ (885). Това също е в подкрепа на твърдението, че ниските стойности на ADC могат да бъдат свързани 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 (Gursoy Coruh, Peker et al. 2019, Ao, Zhang et al. 2022) и демонстрират, че добавянето на дифузионни техники DWI/ADC към стандартните T2 секвенции може значително да допринесе за ранното откриване на екрамурална васкуларна инвазия. Резултатите са показани на Таблица 20 и Фигура 15.

Таблица 20 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 (Smith, Barbachano et al. 2008). 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 (Chand, Swift et al. 2014, Inoue, Sheedy et al. 2021). Венозната инвазия е първата стъпка към хематогенна дисеминация (van Zijl, Krupitza et al. 2011). 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 (Jin, Gao et al. 2012, Lord, Knijn et al. 2020).

В нашето проучаване беше използван тест на Fisher (Fisher Exact test) за откриване на значима зависимост между наличието на ЕМВИ и наличието на далечни метастази (Таблица 21). 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 (Siddiqui, Simillis et al. 2017, Schaap, Ogura et al. 2018, Leijssen, Dinaux et al. 2019, Tripathi, Guo et al. 2020).

Таблица 21 Зависимост между наличие на EMBИ 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 22). 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 22 Зависимост между наличие на EMBИ и пол

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

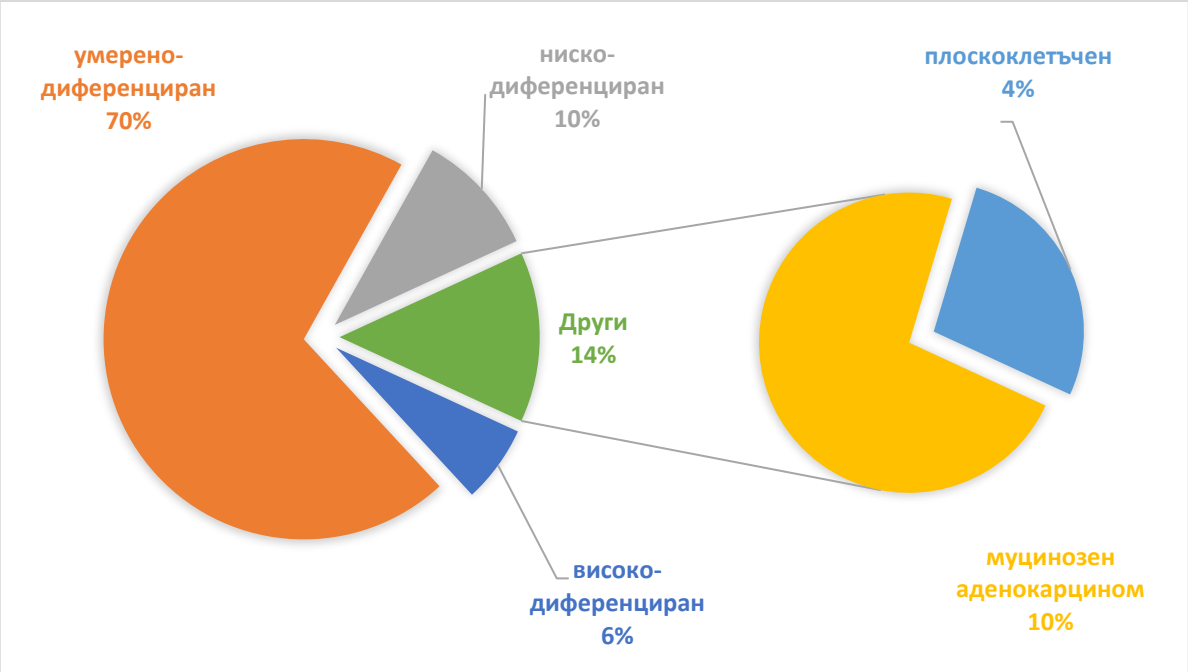
8. Хистология

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 23 и Фигура 17.

Таблица 23 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 24 и 25.

Таблица 24 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 25 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 26. Статистически значима разлика беше открита при сравняване на стойностите на ADC на муцинозните с немуцинозните карциноми ($p<0,001$).

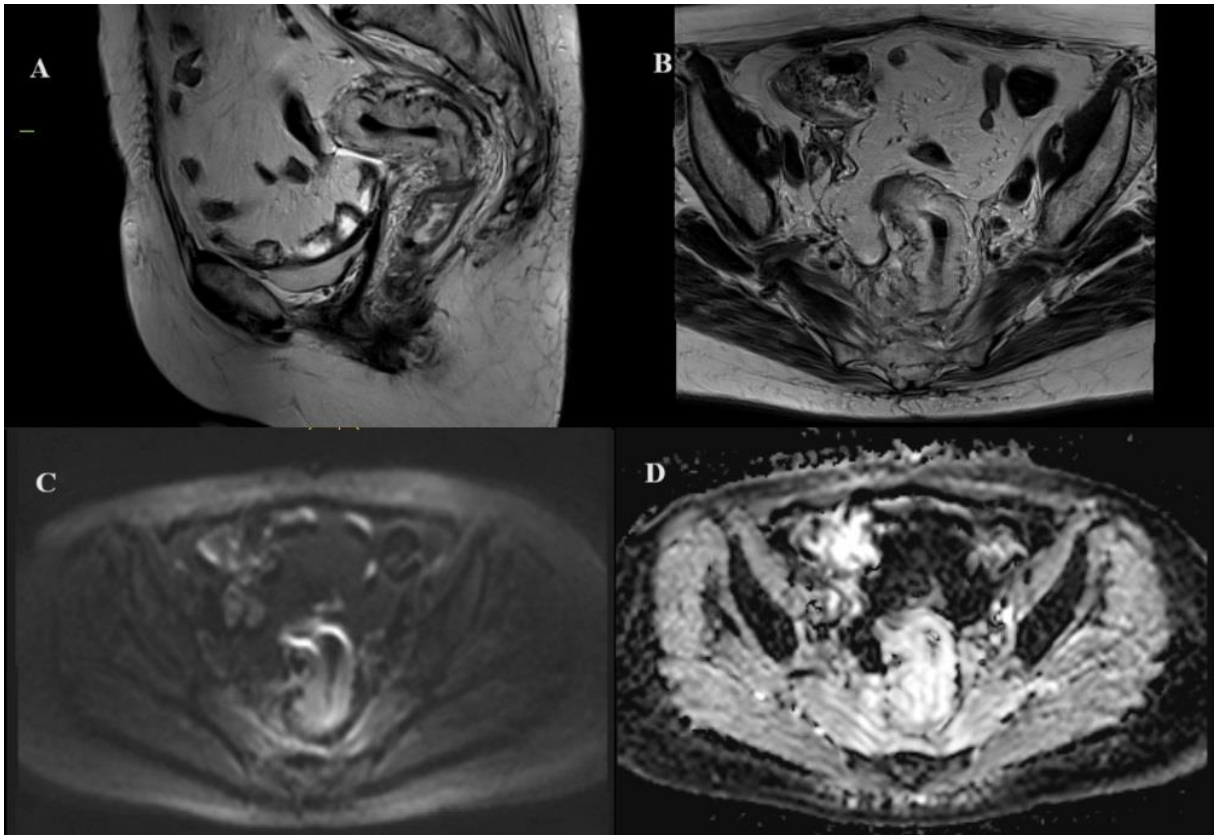
Муцинозните тумори (Фигура 18) показаха най-високи ADC стойности, въпреки по-лошата им прогноза. Те са рядко срещан хистологичен подвид, който се асоциира с по-авансирали туморни процеси, по-голям риск от възникване на далечни метастази, както и по-слаб отговор към ЛХТ и съответно по-лоша преживяемост на пациентите (McCawley, Clancy et al. 2016, Barbaro, Leccisotti et al. 2017). Високото съдържание на муцин и ниският клетъчен денситет при тези тумори води до високи ADC стойности и липса на рестрикция на дифузията (Wnorowski, Menias et al. 2019). Нашите резултати допълват тези на други проучвания (Nasu, Kuroki et al. 2012, Colakoglu Er and Erden 2017) 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 26 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 (Curvo-Semedo, Lambregts et al. 2012, Yildirim 2020). 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

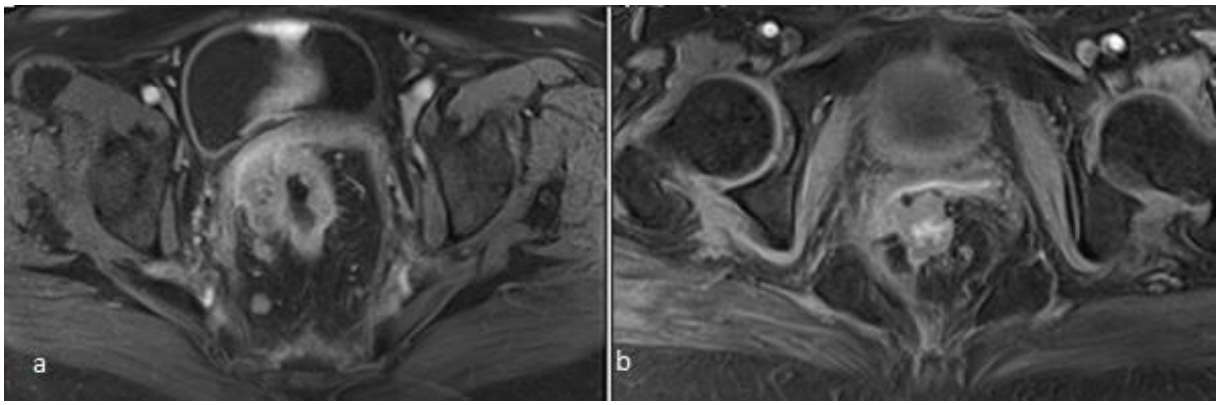
Общо 40 пациента (38,8 %) от всички 103, участвали в проучването са насочени за проследяване с МРТ изследване. Резултатите са представени на Таблица 27.

Таблица 27 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 %

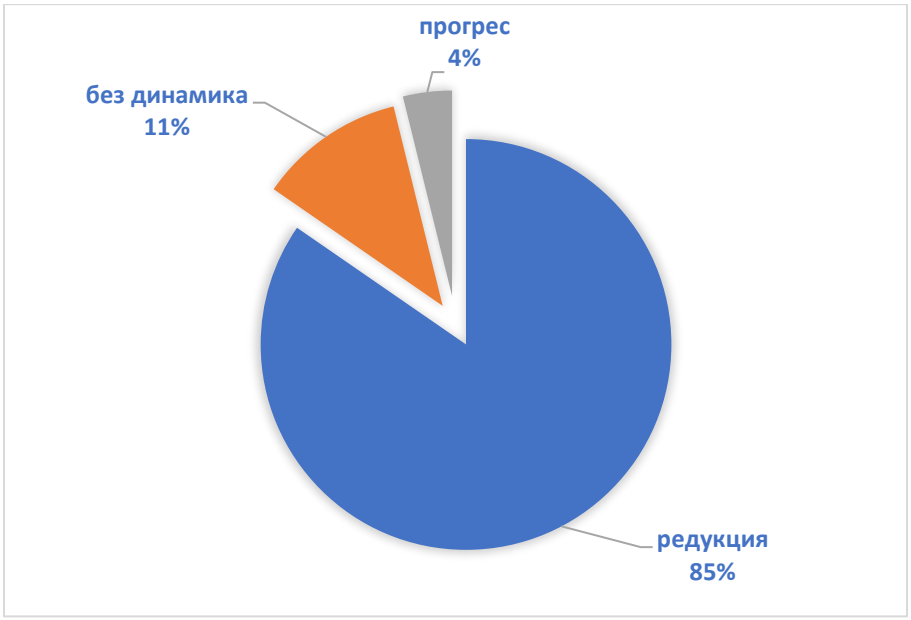
При 26 пациента е направено сравнение в размерите на тумора на ректума преди и след неоадювантна лъчехимиотерапия. В тази група не влизат 3 пациента с карцином на аналния канал, 4 пациента, при които на проследяващото постоперативно МРТ изследване е открит рецидив извън ректума, 5 постоперативни МРТ 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 (Eisenhauer, Therasse et al. 2009).



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).

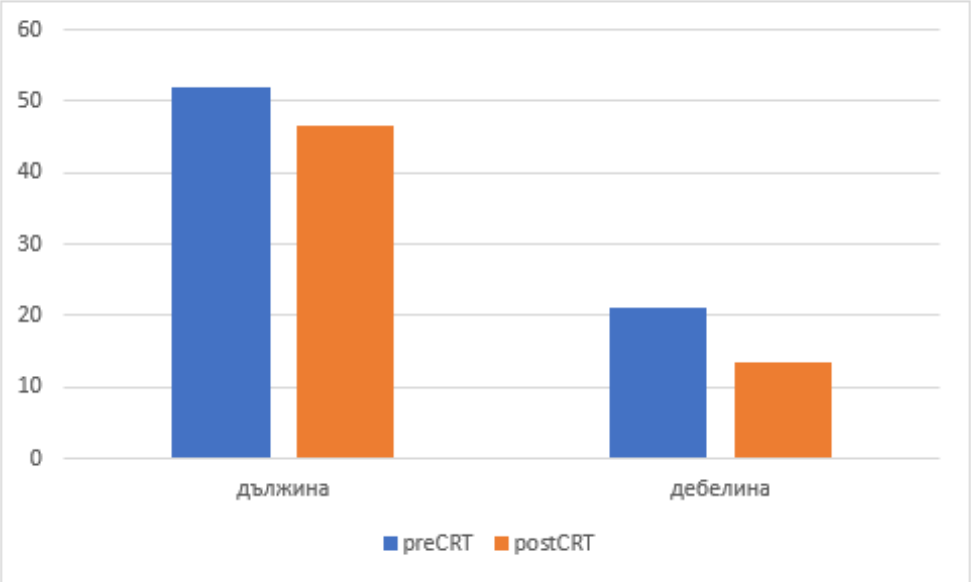


Фигура 20 Проследяване на размерите на тумора след неоадювантна лъчехимиотерапия

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 28 и Фигура 21.

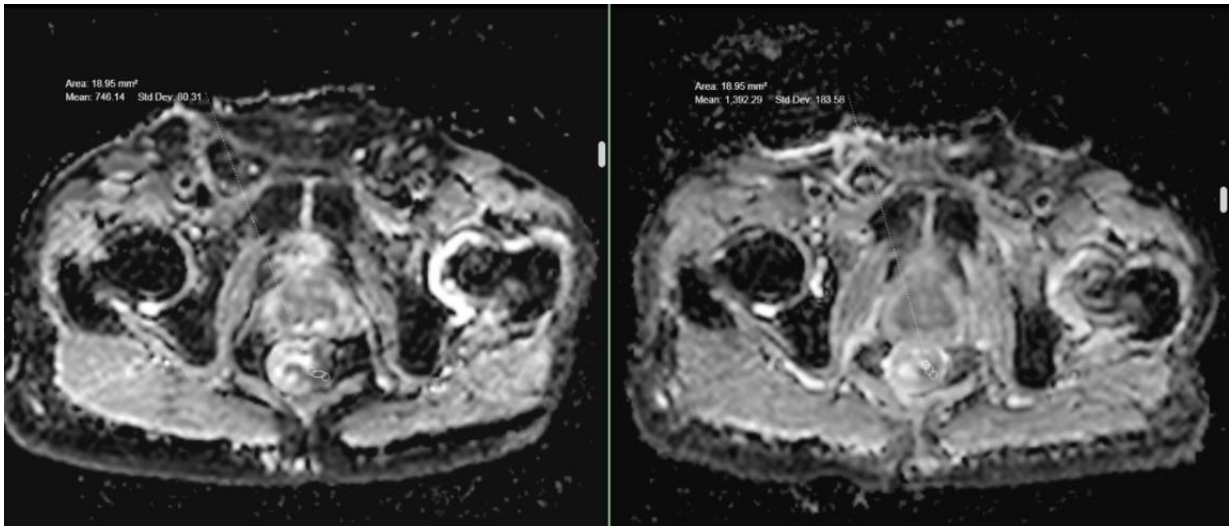
Таблица 28 Редукция в размерите на туморите на ректума при 22 пациента след ЛХТ

	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



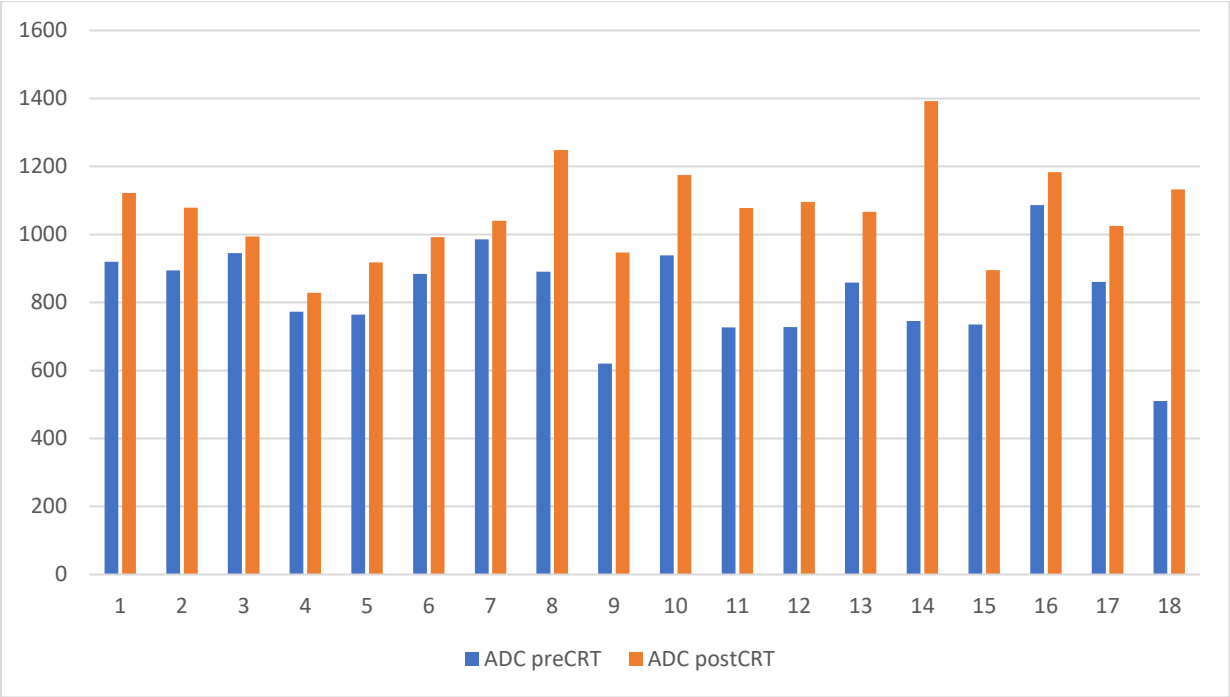
Фигура 21 Сравнение между дължината и дебелината на туморите на ректума при 22 пациента, при които е налице редукция в размерите след ЛХТ

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 (Choi, Oh et al. 2016, Xu, Xu et al. 2021).



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

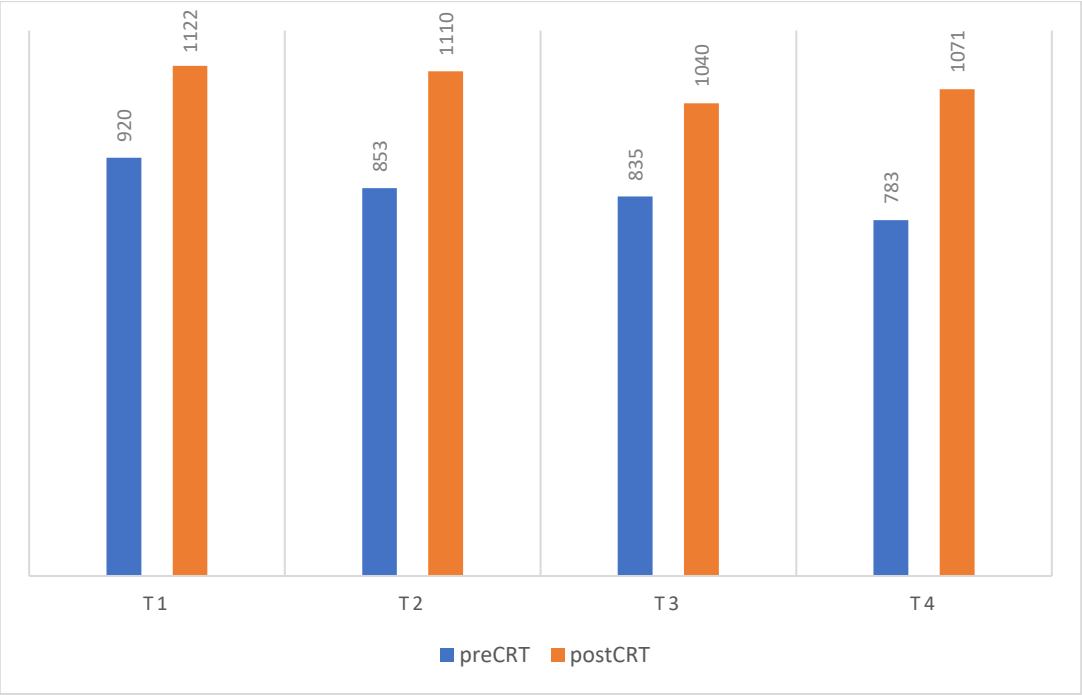
Въпреки че не всички тумори показаха редукция в размерите - при 14 (78 %) има редукция в размерите, при 3 (16 %) няма динамика в размерите, при 1 (5 %) има прогрес в размерите, повишаване на стойностите на ADC беше наблюдавано при всички 18 пациента (Фигура 23). Това показва, че повишаване на ADC стойностите 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 (Afaq, Andreou et al. 2010).

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 29.

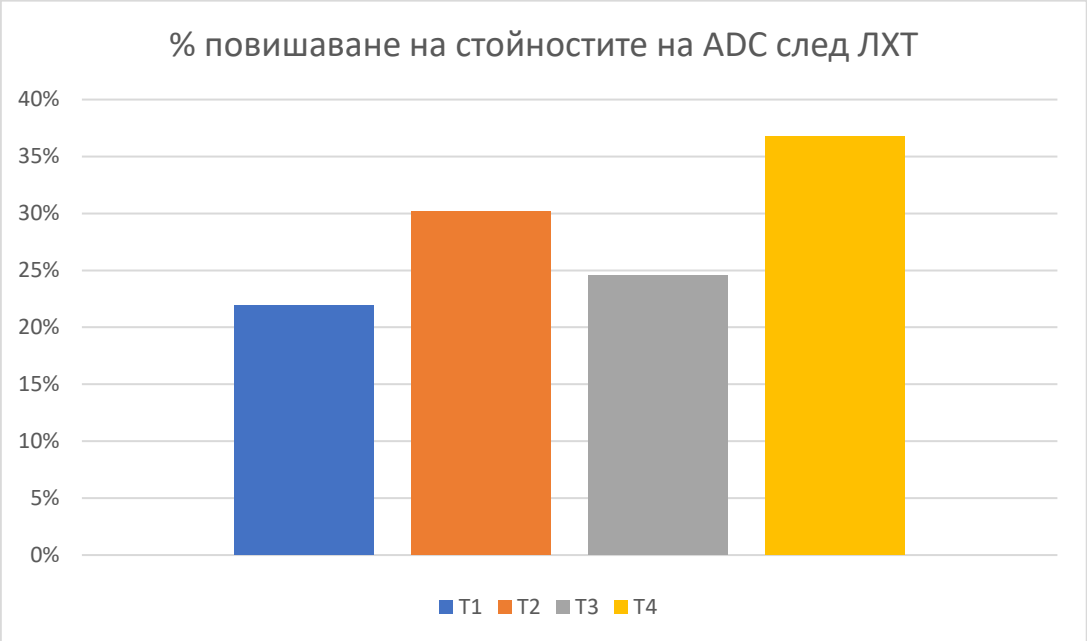
Таблица 29 Средно повишаване на стойностите на ADC след лъчехимиотерапия в различните Т стадии

	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).

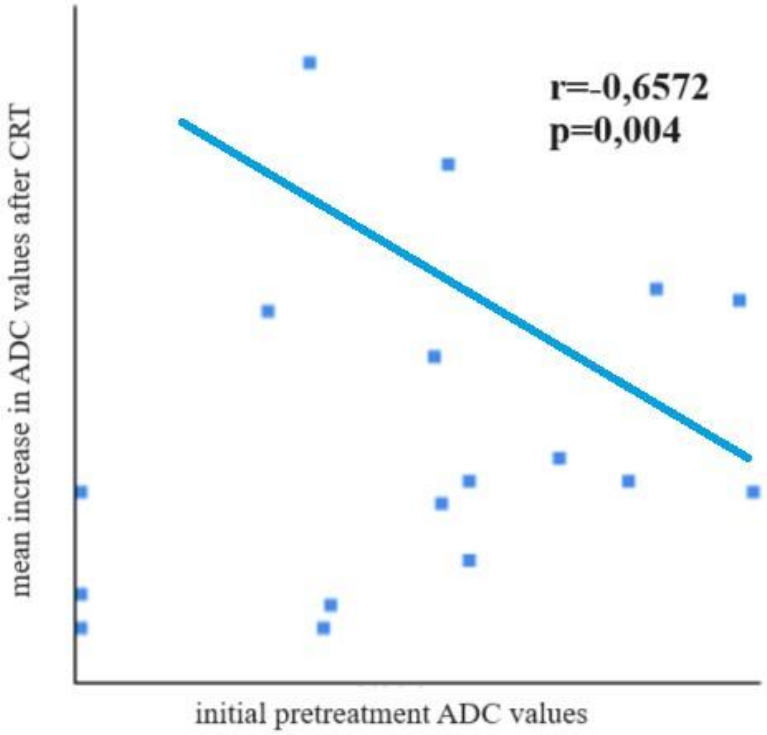


Фигура 24 Сравнение между средните стойностите на ADC на туморите в различните T стадии преди и след ЛХТ



Фигура 25 Процент на повишаване на стойностите на ADC след ЛХТ на туморите в различни T 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 (Sun, Zhang et al. 2010, Zhao, Zhao et al. 2021), 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 (DeVries, Kremser et al. 2003, Birlik, Obuz et al. 2015). 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 (Intven, Reerink et al. 2013).

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 новообразувание 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.

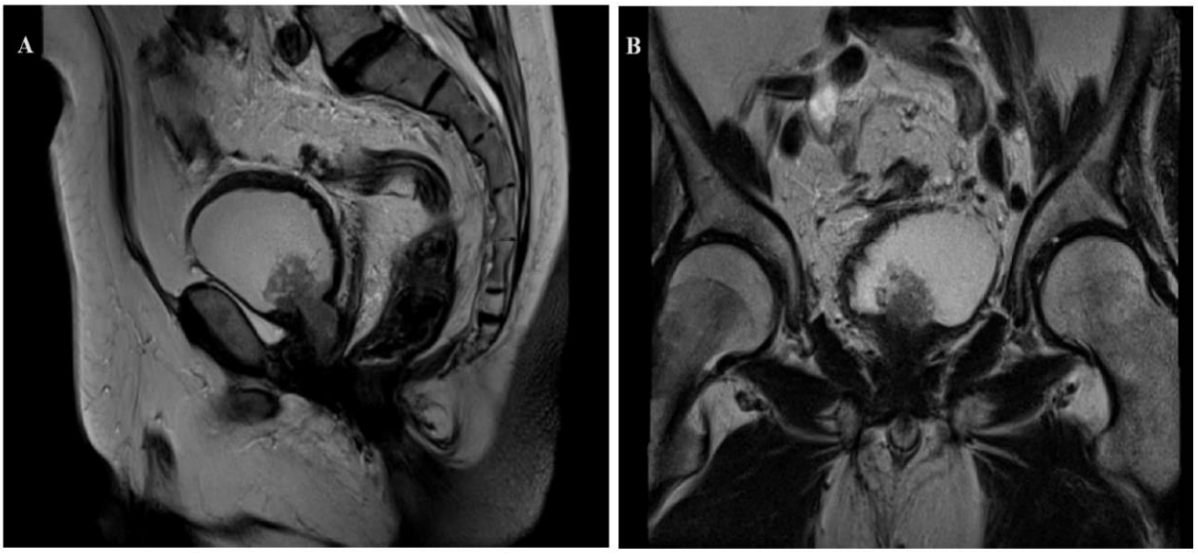
От проследяваните пациенти с карцином на ректума при 14 са открити рецидиви. Не беше открита разлика по отношение на пола – 7 са мъже, 7 са жени. Средната възраст на пациентите в тази група е 65 г. Средната стойност на ADC при тези тумори е 759, значително по-ниска от средната стойност на ADC на всички 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.

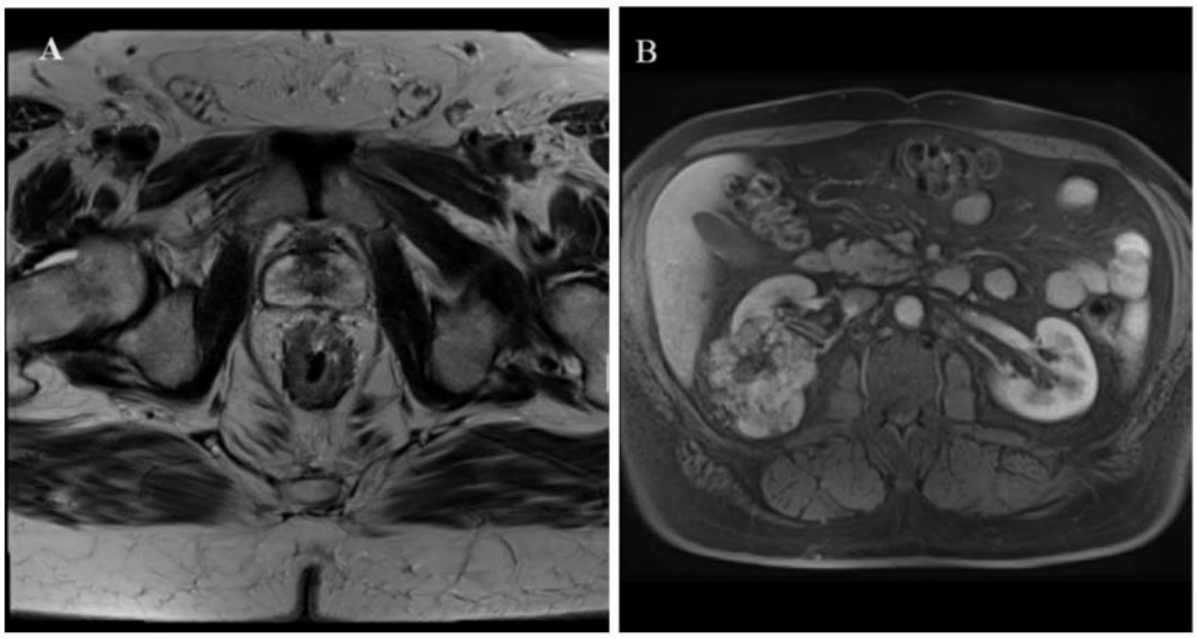
10. Синхронни и метахронни тумори

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 (Lv, Zhang et al. 2017).

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 (Pan, Huang et al. 2022). 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 (Birgisson, Pahlman et al. 2005, Halamkova, Kazda et al. 2021), като особено висок е рискът за възникване на такава в зоната на облъчване (Guan, Wei et al. 2021). 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.

V. 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.

VI. 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

VII. 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.

VIII. 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