

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra N. Janković

Značaj volumetrijske i histogramске analize
parametara dobijenih magnetno-rezonantnim
pregledom u proceni i predviđanju odgovora
karcinoma rektuma na neoadjuvantnu
hemioradioterapiju

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Aleksandra N. Janković

Significance of volumetric and histogram analysis
parameters obtained by magnetic resonance
examination in evaluating and predicting the
response of rectal cancer to neoadjuvant
chemoradiotherapy

DOCTORAL DISERTATION

Belgrade, 2024.

Mentor: Doc. dr Jelena Kovač, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. dr Goran Barišić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za odbranu doktorske disertacije:

1. **Prof. dr Aleksandra Đurić- Stefanović**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, predsednik komisije
2. **Prof. dr Velimir Marković**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, član
3. **Prof. dr Sanja Stojanović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, član

Datum odbrane:

Svoju doktorsku disertaciju iz sveg srca posvećujem:

Mojoj baki. Roditeljima. Vladanu, koji je zaslužan za mnoge moje važne izbore.

Suprugu Andreju. Enji i Jakovu.

Večno zahvalna na bezuslovnoj ljubavi i podršci. Volim vas najviše na svetu.



Beskonačnu zahvalnost dugujem docentkinji Jeleni Kovač, mojoj mentorki i prijatelju. Hvala na nesebičnoj ljudskoj i stručnoj pomoći, razumevanju i podršci tokom čitavog procesa izrade ove disertacije.

Nemerljivo hvala mom profesoru Đorđiju Šaranoviću i profesorki Aleksandri Đurić-Stefanović koji su moji prvi radiološki učitelji. Hvala na ukazanoj šansi, na prihvatanju u kolektiv, a najveće hvala što sam uz vas duboko zavolela radiologiju kao poziv.

Zahvalnost dugujem i najboljem kolektivu Odseka digestivne radiologije kao i svim dragim kolegama sa Prve hirurške klinike.

Veliko hvala profesoru Draganu Mašuloviću koji nam je, kao rukovodilac Centra za radiologiju, omogućio uslove za napredak i usavršavanje.

Profesoru Marku Dakoviću hvala na velikoj pomoći i doprinosu u domenu metodologije istraživanja.

Profesorki Nataši Milić i dr Nini Rajović se zahvaljujem na pomoći oko statističke analize kao i na svim važnim sugestijama. Nini hvala i na strpljenju za sva moja pitanja, što me je trpela i nesebično pomagala tokom čitavog procesa.

Zahvalnost dugujem osim članovima svoje matične porodice, i Jankovićima. Svi naši uspesi su timski uspesi. Hvala životu što mi je dodelio najbolji tim.

Dosta je još za mene značajnih ljudi na ovom putu bilo, onih koji su u određenom trenutku bili tu da pruže ruku i poguraju me, te doprinesu kasnijim uspesima. Trudiću se da dugove vratim tako što će mi imperativ u radu biti da budem dobar kolega i prijatelj, a iznad svega oslonac mlađim kolegama.

HVALA.

Zahvaljujem se i koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

- 1. Kreiranju koncepta teze: doc. dr Jelena Kovač, prof. dr Goran Barišić;*
- 2. Prikupljanju podataka: kl. ass Milica Mitrović, kl. ass Dušan Šaponjski;*
- 3. Formalnoj analizi: prof.dr Marko Daković; ass.dr Ognjen Milićević;*
- 4. Istraživanju: doc.dr Jelena Kovač;*
- 5. Metodologiji: doc. dr Jelena Kovač, prof.dr Marko Daković;*
- 6. Superviziji: prof.dr Aleksandra Djurić-Stefanović;*
- 7. Pisanju- recenzija i uređivanje: doc.dr Jelena Kovač.*

Značaj volumetrijske i histogramске analize parametara dobijenih magnetno-rezonantnim pregledom u proceni i predviđanju odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju

SAŽETAK

UVOD: Kolorektalni karcinom, odnosno karcinom kolona i/ili rektuma, predstavlja značajan javno-zdravstveni problem s obzirom da globalno zauzima treće mesto najčešće dijagnostikovanih, a drugo mesto najfatalnijih karcinoma, pri čemu je oko trećina slučajeva locirana u rektumu. U 2020. godini, od svih smrti povezanih sa karcinomima, 9,4% je bilo prouzrokovano kolorektalnim karcinomom. Međutim, zbog sve izraženijeg starenja populacije, kao i povećanja broja novooktrivenih slučajeva u istoj, procenjuje se da će se globalna incidencija više nego udvostručiti do 2035. godine. Određivanje stadijuma tumora predstavlja najvažniji prediktor kliničkog ishoda kod obolelih od karcinoma rektuma, pri čemu histopatološka (HP) analiza preparata ima nezamenljivu ulogu u određivanju dubine tumorske invazije (T) kao i zahvaćenosti limfnih nodusa (N). Određivanje lokalnog stadijuma karcinoma rektuma je značajno napredovalo poslednjih decenija i danas se u najvećoj meri oslanja na magnetno-rezonantni (MR) pregled rektuma koji se smatra izuzetno pouzdanim. Napredne MR tehnike, iako još uvek nisu sastavni deo standardnog pregleda čine značajne dodatne alatke sa velikim potencijalom za upotrebu u dijagnostici karcinoma rektuma. Neke od naprednih MR tehnika su volumetrijska i histogramska analiza, koje bi mogle imati velike mogućnosti u proceni i predviđanju odgovora na primenjenu terapiju.

CILJ: Cilj ove studije je da se utvrdi dijagnostička tačnost pojedinih morfoloških parametara MR pregleda za procenu i predviđanje odgovora na neoadjuvantnu hemioraditerapiju (nHRT) kod pacijenata sa karcinomom rektuma u korelaciji sa HP nalazom kao zlatnim standardom, kao i da se ispita značaj histogramске i volumetrijske analize parametara MR pregleda određenih pre i posle terapije.

MATERIJAL I METODE: Istraživanje je sprovedeno po tipu kohortne studije u Odseku digestivne radiologije Centra za radiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od početka 2020. do avgusta 2023. U studiju su uključeni pacijenti sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Nakon HP verifikacije karcinoma, svim pacijentima rađen je inicijalni MR pregled, dok je kontrolni MR pregled učinjen nakon završetka nHRT. HP nalaz smatran je zlatnim standardom za procenu dijagnostičke tačnosti pojedinih parametara MR pregleda. Analizirani su sledeći parametri: lokalizacija tumora, kraniokaudalni dijаметar tumora, prisustvo ekstramuralne propagacije tumora, limfonodalni status, procena tumorske infiltracije mezorektalne fascije (MRF), procena ekstramuralne vaskularne invazije (EMVI) po Smithu, lokalni stadijum tumora pre i nakon nHRT kao i T2-weighted volumetrijski i histogramski parametri. Svi pacijenti su klasifikovani u respondere i ne-respondere prema stepenu patološke regresije tumora.

REZULTATI: Stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) predstavlja dobru meru dijagnostičke tačnosti, sa senzitivnošću od 50% i specifičnošću od 85,7%. Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene HRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 82,4%, 87,0%, 66,7% i 94,0%, dok su dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene HRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 75,0%, 89,4%, 78,3% i 87,5%. Postoji značajna razlika u vrednostima kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtozisa nakon u odnosu na ne-respondere ($p=0,024$). Postoji značajna razlika u volumenu nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno niži volumen u odnosu na ne-respondere ($p=0.019$). Novi skor za predviđanje odgovora na nHRT

kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, nastao je kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora, pri čemu rezultati naše studije pokazuju veliku šansu za predviđanje odgovora kod pacijenata sa regresijom zapremine tumora $\geq 75\%$ i mrTRG stepenom 1 i 2. Dijagnostičke performanse novog sistema bodovanja su pokazale senzitivnost od 81,8% i specifičnost od 71,4%.

ZAKLJUČAK: Kombinacija mrTRG i T2-weighted volumetrije povećava predviđanje pTRG zasnovano na MR kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Predloženi sistem bodovanja mogao bi pomoći u razlikovanju nHRT-respondera, a uključivanje MR volumetrijske i histogramске analize u rutinsku kliničku praksu moglo bi snažno uticati na menadžment pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, što bi doprinelo napretku personalizovanih metoda lečenja.

Ključne reči: magnetna rezonanca (MR), neoadjuvantna hemioradioterapija (nHRT), rektalni karcinom, volumetrija, histogramska analiza

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

UDK broj:

Significance of volumetric and histogram analysis parameters obtained by magnetic resonance examination in evaluating and predicting the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy

ABSTRACT

BACKGROUND: Colorectal cancer, i.e. cancer of the colon and/or rectum, represents a significant public health problem, given that globally it is the third most frequently diagnosed and the second most fatal cancer, with about a third of cases being located in the rectum. In 2020, of all cancer-related deaths, 9.4% were caused by colorectal cancer. However, due to the increasingly pronounced aging of the population, as well as the increase in the number of newly discovered cases in it, it is estimated that the global incidence will more than double by 2035. Determination of tumor stage is the most important predictor of clinical outcome in patients with rectal cancer, where histopathological (HP) analysis of the preparation plays an irreplaceable role in determining the depth of tumor invasion (T) as well as the involvement of lymph nodes (N). Determining the local stage of rectal cancer has progressed significantly in recent decades, and today it relies to the greatest extent on the magnetic-resonance (MR) examination of the rectum, which is considered extremely reliable. Advanced MR techniques, although not yet an integral part of the standard MR examination, constitute significant additional tools with great potential for use in the diagnosis of rectal cancer. A very sophisticated MR approaches are volumetric and histogram analysis, which have a significant potential in evaluating and predicting the response to applied therapy.

AIM: The aim of this study is to determine the diagnostic accuracy of certain morphological parameters of MR examination for predicting the response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nHRT) in patients with rectal cancer in correlation with HP findings as a gold standard, as well as to examine the value of histogram and volumetric analysis of morphological and functional parameters MR examinations determined before and after therapy to evaluate and predict outcome after neoadjuvant chemoradiotherapy.

MATERIALS AND METHODS: The research was conducted according to the type of cohort study at the Department of Digestive Radiology, Center for Radiology, University Clinical Center of Serbia, in the period from the beginning of 2020. to August 2023. The study included patients with histopathologically confirmed locally advanced rectal cancer. After HP verification, all patients had an initial MR examination, while a control MR examination was performed after the completion of nCRT. HP findings are considered the gold standard for assessing the diagnostic accuracy of MR examination methods. The following parameters were analyzed: tumor localization, craniocaudal tumor diameter, presence of extramural tumor propagation, lymphnodal status, assessment of tumor infiltration of the mesorectal fascia (MRF), assessment of extramural vascular invasion according to Smith, local tumor stage before and after therapy. Tumor characteristics, MRI-estimated grade of tumor regression (mrTRG), grade of pathologic tumor regression (pTRG), volumetry and histogram analysis were assessed both at baseline and at follow-up. All patients were classified into responders and non-responders according to the degree of pathological tumor regression.

RESULTS: The degree of tumor regression determined by MR examination (mrTRG) represents a good measure of diagnostic accuracy, with a sensitivity of 50% and a specificity of 85.7%. The diagnostic performance of T stage tumors after applied nCRT on MR examination in terms of sensitivity, specificity, PPV and NPV were 82.4%, 87.0%, 66.7% and 94.0%, while the diagnostic performance of N stage tumors after applied completed therapy on MR examination in terms of sensitivity, specificity, PPV and NPV were 75.0%, 89.4%, 78.3% and 87.5%. There is a significant difference in kurtosis values after applied nCRT compared to the studied groups, whereby responders had statistically significantly higher kurtosis values

after applied nCRT compared to non-responders ($p=0.024$). There is a significant difference in volume after applied nCRT compared to the examined groups, whereby responders had a statistically significantly lower volume after applied nCRT compared to non-responders ($p=0.019$). A new score for predicting response to nCRT in patients with locally advanced rectal cancer was created by combining mrTRG and tumor volume regression grade, with the results of our study showing a high chance of predicting response in patients with tumor volume regression $\geq 75\%$ and mrTRG grade 1 and 2. The diagnostic performance of the new scoring system showed a sensitivity of 81.8% and a specificity of 71.4%.

CONCLUSION: The combination of mrTRG and T2-weighted volumetry increases MR-based prediction of pTRG in patients with locally advanced rectal cancer. The proposed scoring system could help distinguish nCRT-responders, and the inclusion of MR examination with volumetric and histogram analysis in routine clinical practice could strongly influence the management of patients with locally advanced rectal cancer, which would lead to a more personalized treatments.

Keywords: magnetic resonance (MR), neoadjuvant chemoradiotherapy, rectal cancer, volumetry, histogram analysis

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Radiology and nuclear medicine

UDK number:

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Anatomija rektuma i analnog kanala.....	1
1.1.1. Anatomija rektuma.....	1
1.1.2 Vaskularizacija rektuma.....	2
1.1.3 Limfna drenaža rektuma	2
1.1.4 Inervacija rektuma	3
1.1.5 Anatomija analnog kanala.....	3
1.1.6 Vaskularizacija analnog kanala.....	3
1.1.7 Limfna drenaža analnog kanala	4
1.1.8 Inervacija analnog kanala	4
1.2. Karcinom rektuma kao podtip kolorektalnog karcinoma.....	4
1.2.1 Epidemiologija, faktori rizika i klinička slika.....	4
1.2.2 Skrining kolorektalnog karcinoma.....	6
1.2.3 Histološke karakteristike karcinoma rektuma.....	7
1.3 Određivanje stadijuma karcinoma rektuma	11
1.4 Savremene radiološke metode u određivanju stadijuma karcinoma rektuma.....	14
1.4.1 Magnetna rezonanca u određivanju stadijuma karcinoma rektuma.....	14
1.4.2 Kompjuterizovana tomografija (CT) u određivanju stadijuma karcinoma rektuma	21
1.4.3 Pozitronska emisiona tomografija (PET) u određivanju stadijuma karcinoma rektuma	21
1.5 Terapijski modaliteti kod pacijenata sa karcinomom rektuma	22
1.5.1. Hirurške metode.....	22
1.5.2 Neoadjuvantna hemioradioterapija (nHRT)	24
1.6 Procena odgovora na terapiju kod pacijenata sa karcinomom rektuma.....	26
1.6.1 MR u proceni odgovora na nHRT kod pacijenata sa karcinomom rektuma.....	27
1.6.2 Volumetrijska i histogramaska analiza kao napredne MR tehnike u predikciji i proceni odgovora karcinoma rektuma na primenjenu nHTR	30
2. Ciljevi istraživanja	31
3. Materijal i metode	32
3.1 Tip studije	32
3.2. Selekcija ispitanika	32
3.3. Način praćenja ispitanika i instrumenti merenja.....	33
3.4. Statistička analiza.....	37
4. Rezultati	38
4.1.2 Karakteristike tumora na HP nalazu	45

4.1.3	Karakteristike T i N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT i na HP nalazu i stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom.....	49
4.1.4	Mere dijagnostičke tačnosti mrTRG-a.....	52
4.2	Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda	52
4.2.1	Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT.....	52
4.2.2	Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u.....	53
4.3	Entropija u sklopu histogramske analize pre i nakon primenjene nHRT	55
4.3.1	Entropija pre i nakon primenjene nHRT.....	55
4.3.2	Entropija pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u.....	55
4.4	Volumetrijska analiza parametara MR pregleda.....	56
4.4.1	Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT....	56
4.4.2	Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u	56
4.5	Skor za predikciju ishoda nHRT	59
5.	Diskusija	63
6.	Zaključci	70
7.	Literatura.....	72

1. Uvod

1.1 Anatomija rektuma i analnog kanala

1.1.1. Anatomija rektuma

Rektum predstavlja završni deo debelog creva koji je proksimalno povezan sa sigmoidnim kolonom, dok se distalno nastavlja na analni kanal. Naziv ovog segmenta creva potiče od latinskog termina *intestinum rectum*, što znači „pravo crevo“, opisujući njegov tok u poređenju sa vijugavim izgledom ostatka gastrointestinalnog trakta (1). Prolazeći kroz malu karlicu, rektum je pozicioniran kao najposteriorniji visceralni organ unutar karlične šupljine, zauzimajući različite anatomske odnose sa organima male karlice. Anatomski posmatrano, on počinje od nivoa trećeg sakralnog pršljena neposredno ispod promontorijuma, kao nastavak sigmoidnog kolona. Ovaj deo gastrointestinalnog trakta razlikuje se od ostatka kolona na osnovu spajanja tenija koli, pri čemu dolazi do širenja vlakana glatkomišićnih traka i formiranja spoljašnjeg uzdužnog mišićnog sloja rektuma. Dužina rektuma iznosi između 12 i 15 cm i prostire se od rektosigmoidnog prelaza sve do zupčaste linije, odakle započinje analni kanal. Tok rektuma u sagitalnoj ravni karakterišu dve antero-posteriorne fleksure: prva fleksura predstavlja luk konkavan ka napred, u predelu sakrokokcigealnog udubljenja, a druga predstavlja ugao konkavan prema pozadi, koji se formira prilikom prolaska kroz karlični pod. Pored toga, postoje i tri krivine u frontalnoj ravni kojima odgovaraju tri nabora rektuma, sastavljena od sluzokože i kružnog sloja mišića, a koji se nazivaju Hustonovi nabori ili Hustonove valvule. Obično su gornja i donja krivina konveksne udesno, dok je srednja krivina konveksna ulevo. S obzirom da ne postoji čvrst spoj između sluzokože i kružnog mišićnog sloja, prilikom distenzije dolazi do gubitka ovih nabora. Gornja Hustonova valvula udaljena je od analnog otvora oko 15 cm, srednja valvula je lokalizovana u predelu rektovezikalnog špaga, dok je donja valvula udaljena 3cm od zupčaste linije. Završni deo rektuma nazvan je ampula i predstavlja proširenje rektuma koje leži na karličnoj prečagi (lat. *diaphragma pelvis*). Rektum se nastavlja na analni kanal u nivou *m. levator ani* (lat.) (2).

Gornja trećina rektuma prekrivena je peritoneumom sa prednje i bočnih strana, dok je srednja trećina prekrivena samo sprede. Donja trećina rektuma je ekstraperitonealna, odnosno nije prekrivena peritoneumom, te počevši od ovog segmenta, rektum prekriva *fascia propria* (lat.). Ova fascija je izraženija sa bočnih strana i formira bočne ligamente rektuma. Pomoću Valdejerove fascije, rektum je pozadi povezan sa presakralnom fascijom u nivou četvrtog sakralnog pršljena (3).

Lokalizacija peritonealne refleksije varira i nalazi se na oko 6-8 cm od analnog otvora. Kod muškaraca, ova duplikatura se nalazi posteriorno od bešike i formira rektovezikalni špag. Kod žena, sa druge strane, ona se proteže od rektuma do zadnje strane grlića materice i formira rektouterini špag, odnosno Douglasov špag (1, 3).

Zid rektuma se sastoji od više slojeva. Počevši od lumena, zid je izgrađen od sluzokože (lat. *tunica mucosa*), submukoznog sloja (lat. *tela submucosa*), mišićnog sloja koji se sastoji iz spoljašnjeg longitudinalnog i unutrašnjeg cirkularnog glatkomišićnog sloja (lat. *tunica muscularis*) i u gornjim partijama seroznog sloja (lat. *tunica serosa*), koji predstavlja derivat peritoneuma. Što se tiče unutrašnjeg cirkularnog i spoljašnjeg longitudinalnog mišićnog sloja, važno je istaći da unutrašnji cirkularni mišićni sloj zadebljava u predelu anorektalnog spoja, formirajući unutrašnji analni sfinkter, dok se spoljašnji sloj nastavlja na longitudinalni analni mišić (3).

1.1.2 Vaskularizacija rektuma

Glavna arterija koja snabdeva rektum je gornja rektalna arterija (lat. *a. rectalis superior*) koja predstavlja završnu granu donje mezenterične arterije. Gornja rektalna arterija prolazi kroz sloj perirektalnog masnog tkiva, iza rektuma, gde se grana na dva, ponekad tri, uzdužna krvna suda koji putuju sa obe strane pre nego što dođu do zida rektuma. Dodatnom snabdevanju krvlju doprinose srednje rektalne arterije (lat. *aa. rectales mediae*), donje rektalne arterije (lat. *aa. rectales inferior*) i *a. sacralis media* (lat.). Desna i leva srednja rektalna arterija nastaju iz odgovarajuće unutrašnje ilijačne arterije i prolaze infero-medijalno, neposredno iznad karličnog dna, da bi dostigle rektum.

Srednje rektalne arterije su promenljive veličine. One čak mogu biti odsutne sa jedne ili obe strane rektuma. Donja rektalna arterija je grana unutrašnje pudendalne arterije i od nje se odvaja neposredno nakon prolaska kroz peritoneum. Donja rektalna arterija prelazi ishio-analnu jamu od bočne do medijalne strane da bi ušla u zid analnog kanala i predstavlja glavnu arteriju koja ga snabdeva krvlju. Međutim, ova arterija delimično doprema krv i do distalne trećine rektuma. Gornje i donje rektalne arterije su međusobno povezane kolateralama u nivou zupčaste linije. *A. sacralis media* nastaje neposredno proksimalno od bifurkacije aorte. Spušta se niz prednji deo sakruma i kada stigne do karličnog dna, pruža se anteriorno do zida rektuma (3, 4).

Venska drenaža rektuma prati arterijsku vaskularizaciju. Počevši od bogatog intramuralnog venskog plexusa koji ne sadrži valvule, krv dolazi do perirektalnog venskog plexusa koji takođe ne sadrži valvule, te nastavlja gornjom rektalnom venom. Gornja rektalna vena se pruža duž istoimene arterije, prelazi preko oboda male karlice i nastavlja naviše kao donja mezenterična vena. Ova vena učestvuje u venskoj drenaži sigmoidnog kolona, descendnog kolona i splenične fleksure sve do njenog ušća u venu spleniku i kasnije u portnu venu. Jedan deo venske krvi iz intramuralnih i perirektalnih venskih plexusa odlazi obostrano do srednjih rektalnih vena i uliva se u unutrašnje ilijačne vene. Venska krv iz ovih plexusa takođe odlazi i do donje rektalne vene preko analnog zida, te učestvuje u slivu unutrašnjih ilijačnih vena preko unutrašnjih pudendalnih vena. Na taj način, mukozni i submukozni sloj analnog kanala predstavljaju prirodno mesto portosistemske venske anastomoze. Kod portne hipertenzije ove anastomoze mogu postati znatno proširene, a ako puknu, mogu dovesti do rektalnog krvarenja opasnog po život (2).

1.1.3 Limfna drenaža rektuma

Kao i kod limfne drenaže debelog creva, limfna drenaža rektuma započinje od limfoidnih folikula u sluzokoži. Limfna drenaža rektuma prati arterijsko snabdevanje. Nakon toga, limfa prolazi sukcesivno kroz tri nivoa mezorektalnih limfnih nodusa pre nego što dođe do takozvanih glavnih nodusa. Limfni nodusi gornje dve trećine rektuma se dreniraju dominantno preko gornjih rektalnih limfatika u retroperitonealne donje mezenterične limfne noduse koji se nalaze oko početnog dela donje mezenterične arterije. Limfa iz donje trećine rektuma se sliva u tri grupe glavnih nodusa; obostrano u donje mezenterične limfne noduse i unutrašnje ilijačne limfne noduse (koji se nazivaju i nodusi bočnog zida karlice) (2).

1.1.4 Inervacija rektuma

Rektum ima autonomnu inervaciju od simpatičkih i parasimpatičkih vlakana. Simpatičku inervaciju rektum dobija od lumbalnih splanhničkih nerava koji potiču od L1 do L2 nivoa kičmene moždine. Preganglionska simpatička vlakna prate put donje mezenterične arterije i inervišu leve partije debelog creva i rektum. Oni se spajaju i formiraju preaortni i gornji hipogastrični plexus. Nervna vlakna iz ovih plexusa ulaze u rektum bočno kako bi obezbedili simpatičku inervaciju donjeg dela rektuma.

Parasimpatička inervacija potiče iz sakralnog regiona kičmene moždine i putuje do prednje strane rektuma da bi se spojila sa simpatičkim vlaknima i sa njima formirala karlični plexus. Postganglionska parasimpatička i simpatička vlakna se zatim distribuiraju u rektum kroz donji mezenterični plexus.

Parasimpatički sistem prenosi osećaj distenzije rektuma do S2, S3 i S4 nivoa kičmene moždine (3).

1.1.5 Anatomija analnog kanala

Analni kanal je završni segment digestivnog trakta i nalazi se potpuno ispod nivoa karličnog dna u predelu koji se naziva perineum. Perineum ima oblik romba koji je spređa ograničen donjom ivicom pubične simfize, bočno desnim i levim ischijalnim tuberozitetima, a pozadi trtičnom kosti. Gornja granica perineuma (krov perineuma) je donja površina karličnog dna. Poprečna linija koja se proteže između prednjih krajeva desne i leve sedalne kvрге deli perineum na dva trouglasta područja: urogenitalni trougao napred i analni trougao pozadi. Analni trougao perineuma sadrži analni kanal, koji je anatomski okružen desnom i levom ishioanalnom (ishiorektalnom) jamom (2). Analni kanal je kod odraslih dužine oko 4-5cm, u gornje dve trećine je okružen unutrašnjim analnim sfinkterom, dok ga u donje dve trećine okružuje spoljašnji analni sfinkter. Od njegovog početka u nivou hiatusa levatora, kao direktn nastavak rektuma, analni kanal savija nadole i unazad. Posledična krivina na nivou anorektalnog spoja, u vidu oštrog ugla upravljenog unazad, naziva se perinealna fleksura, i posledica je povlačenja od strane prstena puborektalnog mišića (2).

1.1.6 Vaskularizacija analnog kanala

Arterijsko snabdevanje spoljašnjih i unutrašnjih analnih sfinktera, kao i sluzokože, preko donje polovine analnog kanala, potiče iz desne i leve donje rektalne arterije. Sluzokožu proksimalno od zupčaste linije, međutim, snabdevaju terminalne grančice gornje rektalne arterije. Unutar zida analnog kanala postoji bogata anastomoza između završetaka donje rektalne i gornje rektalne arterije, kao i završnih grančica srednje rektalne arterije. Vene koje dreniraju vensku krv analnog kanala odgovaraju istoimenim arterijama koje snabdevaju analni kanal i potiču iz venskog plexusa koji se nalazi u analnom zidu. Ovaj plexus je u komunikaciji sa intramuralnim rektalnim venskim plexusom i nastavlja se na njega. Venski kanali iz gornjeg dela analnog kanala (proksimalno od zupčaste linije) dreniraju se uglavnom u gornju rektalnu venu i tako pripadaju slivu portne vene. Distalno od zupčaste linije, venska krv se prenosi putem unutrašnjih ilijačnih vena, bilo direktno preko srednjih rektalnih vena ili indirektno, preko donjih rektalnih vena i unutrašnjih pudendalnih vena. Kao što je već rečeno, gornja polovina analnog kanala predstavlja mesto prirodne protosistemske anastomoze (2, 5).

1.1.7 Limfna drenaža analnog kanala

Zupčasta linija označava granicu između dva različita denažna sistema limfe iz analnog kanala. Limfa distalne polovine analnog kanala (tj. ispod zupčaste linije) drenira se do površnih ingvinalnih limfnih nodusa obostrano. Proksimalno od zupčaste linije, limfa se drenira u unutrašnje ilijačne limfne noduse, i u ograničenoj meri, do preaortalnih i donjih mezenteričnih limfnih nodusa (2, 5).

1.1.8 Inervacija analnog kanala

Slično vaskularizaciji i limfotoku, korisno je posmatrati inervaciju analnog kanala iz perspektive pektinatne (zupčaste) linije. Ova dva regiona reaguju na različite stimulse.

Iznad ove linije, analni kanal dobija autonomnu inervaciju od donjeg hipogastričnog pleksusa. Parasimpatička inervacija inhibira tonus unutrašnjeg analnog sfinktera i izaziva peristaltičku kontrakciju kako bi se omogućila defekacija. Simpatička inervacija deluje suprotno održavanju tonusa unutrašnjeg analnog sfinktera i očuvanju kontinencije. S obzirom da se viscerosenzorni signali vraćaju iz ovog regiona, gornji deo analnog kanala je najosetljiviji na distenziju.

Ispod pektinatne linije, analni kanal prima somatsku inervaciju koja potiče od grana pudendalnog nerva. Kao rezultat toga, donji deo analnog kanala je veoma osetljiv na bol, temperaturu i dodir (5).

1.2. Karcinom rektuma kao podtip kolorektalnog karcinoma

1.2.1 Epidemiologija, faktori rizika i klinička slika

Kolorektalni karcinom, koji označava karcinom kolona i/ili rektuma, predstavlja značajan zdravstveni problem s obzirom da globalno zauzima treće mesto najčešće dijagnostikovanih, a drugo mesto najfatalnijih karcinoma (6), sa oko trećinom slučajeva lociranom u rektumu. U 2020. godini, od svih smrti povezanih sa karcinomima, 9,4% je bilo prouzrokovano kolorektalnim karcinomom (7). Najčešće pogađa stariju populaciju, sa većinom slučajeva otkrivenih kod starijih od 50 godina (6). Međutim, zbog sve izraženijeg starenja populacije, kao i povećanja broja novootkrivenih slučajeva u istoj, procenjuje se da će se globalna incidencija više nego udvostručiti do 2035. godine, pri čemu će do najznačajnijeg porasta doći u slabo razvijenim zemljama (8).

Kolorektalni karcinom je bolest koja nastaje u kolonu ili rektumu i prouzrokovana je aberantnom proliferacijom ćelija žlezdanog epitela. Postoje tri glavna tipa: sporadični, nasledni i kolorektalni karcinom povezan sa kolitisom. Bitno je napomenuti da sredinski faktori, kao i genetski faktori, zajedno doprinose riziku od nastanka ovog tipa karcinoma. Pored toga, među nepromenljive faktore rizika spada i starost pacijenata (9). Brojne studije su ukazale na druge faktore rizika koji uključuju način ishrane, stil života, porodičnu istoriju i hronično zapaljenje (10). Smatra se da bi broj slučajeva kolorektalnog karcinoma i njegov uticaj mogao biti značajno redukovano merama primarne prevencije kao što je implementacija zdravih životnih navika uz izbegavanje poznatih faktora rizika, kao i merama sekundarne prevencije koje podrazumevaju ranu dijagnostiku primenom skrining programa (6).

Iako se može javiti i kod mlađih odraslih osoba i tinejdžera, najveći broj slučajeva ove bolesti beleži se kod pacijenata nakon 50. godine života. Prosečna starost u momentu postavljanja dijagnoze karcinoma rektuma gotovo je ista za muški i ženski pol i iznosi 63

godine (11, 12). Rezultati studije koju su sprovedi Steele i saradnici pokazali su da je 77% od 7948 pacijenata sa ovim oboljenjem bilo između 50 i 79 godina starosti (12).

Iako se može javiti kod oba pola, bolest se češće dijagnostikuje kod osoba muškog pola. Jedna komparativna studija je pokazala da su, u poređenju sa kontrolama, pacijenti sa ranim početkom bolesti češće muškog pola (odds ratio [OR], 1.87; CI95% 1.39–2.51) i imaju inflamatornu bolest creva (3% prema 0.4% za kontrolnu grupu; $p < 0.01$) (13).

Na osnovu izveštaja Centra za kontrolu bolesti iz 2020. godine, incidencija i smrtnost od kolorektalnog karcinoma se razlikovala po polu, rasi i etničkoj pripadnosti. Muškarci i žene afroameričkog porekla su imali najveću stopu incidencije i mortaliteta među rasama. Njih su sledili pripadnici bele rase, stanovnici Azije ili Pacifika i američki Indijanci ili starosedeooci Aljaske. Muškarci i žene ne-hispanskog porekla imali su višu incidenciju i stopu mortaliteta od hispanoameričkih muškaraca i žena (14).

Među faktorima rizika izdvaja se i inflamatorna bolest creva, najčešće Kronova bolest i ulcerozni kolitis. Smatra se da mehanizam nastanka bolesti kod ovih bolesnika uključuje hronično zapaljenje mukoze, povišen promet (engl. turnover) ćelija i povećanu stopu sporadičnih mutacija (15). U meta-analizi koja je uključila 13 studija sa preko 45 000 pacijenata sa inflamatornom bolešću creva, rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma je bio oko tri puta veći kod pacijenata sa inflamatornom bolešću creva u odnosu na pacijente bez iste (16).

Pozitivna porodična anamneza na karcinome je takođe povezana sa povećanim rizikom od oboljevanja. Velika meta-analiza koja je uključila 16 studija pokazala je da je rizik za nastanak ove bolesti kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom istorijom bio skoro dva puta veći u odnosu na pacijente koji u porodici nisu imali obolele od kolorektalnog karcinoma (16). Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) i Linčov sindrom, poznat kao nasledni nepolipozni kolorektalni karcinom, dva su najčešća tipa naslednog oblika karcinoma kolorektuma. Oba stanja su rezultat određenih mutacija koje doprinose povećanom riziku od kolorektalnog karcinoma među članovima porodice (14).

Gojaznost se takođe dovodi u vezu sa povećanim rizikom od oboljevanja. Meta-analiza koja je proučavala odnos između kolorektalnog karcinoma i indeksa telesne mase (enlg. *Body Mass Indeks; BMI*), uključujući preko 66 000 obolelih iz 23 studije, otkrila je značajnu povezanost između BMI-a i ovog oboljenja. Rizik se povećavao za deset posto svakim povećanjem BMI-a od 8 kg/m² (14, 16).

Fizička neaktivnost označena je kao dodatni faktor rizika. S druge strane, pokazano je da visok nivo fizičke aktivnosti povećava stopu preživljavanja kod obolelih. Meta-analiza koja je uključila 52 studije otkrila je da su učestalost i intenzitet fizičke aktivnosti obrnuto povezani sa rizikom od nastanka kolorektalnog karcinoma (17).

Redovna konzumacija alkohola povećava rizik od oboljevanja (18). Osoba koja konzumira alkohol umereno i u većim količinama (≥ 4 pića/dan) ima rizik od nastanka bolesti od 21%, odnosno 52% veći u odnosu na one koji alkohol ne konzumiraju, odnosno konzumiraju samo sporadično (18). I pušenje cigareta je jedan od faktora rizika na koji se može uticati, a rizik oboljevanja raste sa povećanjem broja popušanih cigareta (19). Na osnovu dokaza iz prospektivnih epidemioloških studija i meta-analiza, konzumiranje crvenog mesa (govedina, svinjetina, jagnjetina) i prerađenog mesa povećava rizik za nastanak ovog karcinoma za 20–30% (20, 21). Rezultati meta-analize pokazali su da konzumiranje crvenog mesa u količini od pet porcija nedeljno nosi 13% veći rizik od oboljevanja (16).

Klinička slika pacijenata sa adenokarcinomom varira u zavisnosti od veličine i primarnog položaja tumora i stepena zahvatanja drugih organa (22). Studije pokazuju da većina pacijenata sa kolorektalnim karcinomom opisuju različite simptome sa različitom učestalošću. Najčešći simptom je krv u stolici (32,8%), zatim promene u radu creva (28,9%), uz druge simptome, kao što su umor, smanjen apetit, groznica i mučnina (22,0%) i bol u stomaku (16,3%) (23). Krv u stolici je okarakterisana kao simptom specifičan za kolorektalni karcinom,

dok nespecifični simptomi uključuju umor, mučninu, groznicu, smanjen apetit (22), gubitak težine, bol u stomaku i opstrukciju creva (23).

1.2.2 Skrining kolorektalnog karcinoma

Najefikasniji metod prevencije kolorektalnog karcinoma i smanjenja broja smrtnih slučajeva u populaciji predstavlja skrining. Skrining je posebno značajan ne samo zbog učestalosti ove bolesti, već zbog njegove bitne odlike da pokazuje postepeni razvoj putem adenom-karcinom sekvence (24). Iako tačno vreme potrebno da adenom napreduje do potvrđenog karcinoma još uvek nije poznato, trenutni dokazi sugerišu da taj period nije manji od deset godina (25), što nudi pregršt mogućnosti za otkrivanje putem skrininga praćenog ranim i adekvatnim lečenjem. Štaviše, nastanak karcinoma se može sprečiti uklanjanjem kolorektalnih adenoma (26), a što se karcinom ranije otkrije, manja je verovatnoća za letalni ishod (27). Na sam ishod pozitivno utiču sve intervencije učinjene u toku puta prethodno pomenute adenom-karcinom sekvence (28). Upravo zato su brojne evropske zemlje, poput Kanade, kao i određenih regiona Severne i Južne Amerike, Azije i Okeanije, inicirale populacione skrining programe (29). Kvalifikovanost za učestvovanje u skrining programu predstavlja određena starosna dob i područje prebivališta. Noviji rezultati mikrosimulacionih modela ukazali su na trend smanjenja mortaliteta i morbiditeta u Sjedinjenim Američkim Državama, a upravo ovakvi rezultati se pripisuju adekvatnoj implementaciji skrining programa (10). Populacioni skrining programi imaju za cilj da otkriju bolest u latentnoj fazi bolesti, te da omoguće intervencije u ranim stadijumima i smanje rizik za progresiju ili odmakle forme bolesti (14).

Skrining na kolorektalni karcinom sprovodi se na teritoriji Republike Srbije kao organizovani decentralizovani program. Ciljnu populaciju predstavljaju muškarci i žene starosti od 50 do 74 godine. Skrining test u Republici Srbiji predstavlja imunoheмиjski test na okultno krvarenje u stolici. U svim slučajevima pozitivnog testa, koji ne mora da znači karcinom, pribegava se kolonoskopiji (30). Druge efikasne strategije uključuju identifikaciju i praćenje populacija u visokom riziku, uključujući osobe sa inflamatornom bolešću creva, porodice sa određenim naslednim sindromima, pojedince čija porodična istorija ukazuje na genetsku predispoziciju za kolorektalni karcinom, ali bez detektabilnih genetičkih markera, te pojedince čiji fenotip ukazuje na visok rizik od nastanka ovog oboljenja.

Dakle, globalno, najčešće metode skrininga predstavljaju test na okultno krvarenje u stolici i endoskopija (31).

Test na okultno krvarenje u stolici

Trenutno su u komercijalnoj upotrebi tri različita testa na okultno krvarenje u stolici: gvajaka fekalni test, fekalni imunoheмиjski test i fekalni DNK test.

Gvajaka fekalni test okultne krvi u stolici (engl. *gFOBT - guaiac Fecal Occult Blood Test*) je test u kojem se guajakov razvijatelj nanosi na uzorak stolice kako bi se procenila peroksidazna reakcija sa hemom. Senzitivnost u detekciji uznapredovalih neoplazija i kolorektalnog karcinoma se kod ovog testa kreće od 50 do 75%. Specifičnost varira od 96% do 99%. Iako se testiranje može lako obaviti kod kuće, zbog potrebe za uzimanjem više uzoraka, izbegavanja crvenog mesa i lekova poput aspirina koji mogu izazvati lažno pozitivne rezultate, kao i zbog toga što pozitivan test može biti posledica krvarenja iz bilo kog dela gastrointestinalnog trakta, gFOBT je uglavnom zamenjen fekalnim imunoheмиjskim (FIT) testom (32).

FIT koristi antitelo usmereno ka globinskoj jedinici hema kako bi procenio prisustvo okultnog krvarenja u uzorku stolice (33). Kod ovih testova ne postoji poseban režim ishrane koga pacijent treba da se pridržava, kao ni striktna zabrana uzimanja određenih lekova (34, 35).

Fekalni DNK test je neinvazivna metoda koja detektuje prisustvo ljudske DNK u stolici, a koja se pretežno oslobađa iz sluzokože debelog creva. Osetljivi testovi usmereni na određene genetske i epigenetske biomarkere radi razlikovanja neoplastičnih lezija od ne-neoplastičnog tkiva mogu detektovati ćelije eksfolirane od lezija poput adenomatoznih polipa, ali i karcinoma koji imaju neoplastično izmenjenu DNK. Međutim, s obzirom na izuzetno nisku pozitivnu prediktivnu vrednost, ovaj test se ne može koristiti kao metoda skrininga na kolorektalni karcinom, te nije preporučen za korišćenje u populaciji koja ne nosi određeni rizik za nastanak istog. Tačnije, ovaj test je koristan za upotrebu kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom na polipe debelog creva, porodičnom istorijom polipa ili karcinoma debelog creva, kao i pacijente sa familijarnom adenomatoznom polipozom creva, Linčovim sindromom ili inflamatornom bolešću creva (36, 37).

Endoskopija

Rektosigmoidoskopija najčešće koristi fleksibilni endoskop u vizuelizaciji i eksploraciji rektuma i distalnog dela kolona. Test se često izvodi bez sedacije. Senzitivnost za detekciju velikih adenoma i karcinoma debelog creva procenjuje se na 95%. Specifičnost iznosi oko 87%, pri čemu se lažno pozitivni rezultati definišu kao polipi koji nisu adenomi ili klinički značajne lezije (38).

Kolonoskopija koristi fleksibilni endoskop kako bi procenio rektum i celo debelo crevo nakon adekvatne pripreme. Kolonoskopija se gotovo uvek izvodi uz upotrebu neke vrste sedacije. Senzitivnost za detekciju adenoma ≥ 1 cm i karcinoma procenjuje se na 95% (33). Preporučeni interval testiranja nakon urednog kolonoskopskog nalaza iznosi 10 godina (38, 39).

1.2.3 Histološke karakteristike karcinoma rektuma

Nakon postavljene sumnje na karcinom, na osnovu kliničke slike ili rektalnog pregleda, obično se pribegava kolonoskopiji u cilju uzimanja uzoraka za HP analizu i definitivnog postavljanja dijagnoze.

Više od 90% svih karcinoma čine adenokarcinomi koji nastaju od epitelnih ćelija (40). U druge, ređe, tipove spadaju skvamocelularni, adenoskvamozni, nediferentovani karcinomi, neuroendokrini tumori, ali i tumori porekla mezenhimalnih ćelija, kao što su gastrointestinalni stromalni tumori (GIST), lejomiom, švanomi, i tumori porekla limfoidnih ćelija, npr. limfomi itd. Adenokarcinome karakteriše formiranje glandularnih formacija, što predstavlja i osnov za njihovo histološko gradiranje. Kod dobro diferentovanih adenokarcinoma više od 95% tumora je sačinjeno od glandularnih formacija. Kod srednje diferentovanih adenokarcinoma glandularna komponenta obuhvata 50-95% tumorskog tkiva. Slabo diferentovani i nediferentovani adenokarcinomi su obično solidni tumori sa manje od 50% odnosno 95% glandularne komponente. U kliničkoj praksi većina kolorektalnih adenokarcinoma (oko 70%) spadaju u grupu srednje diferentovanih. Preporučeni sistem gradiranja svrstava dobro i srednje diferentovane adenokarcinome u tumore niskog gradusa (tumorsko tkivo sadrži preko 50% žlezdanog tkiva) a slabo diferentovane i nediferentovane adenokarcinome u tumore visokog gradusa (tumorsko tkivo sadrži manje od 50% žlezdanih formacija) (41, 42).

Iako kontroverzan, tumorski histološki gradus se uopšteno posmatra kao prognostički faktor nezavistan od stadijuma bolesti, te su adenokarcinomi i tumori visokog gradusa povezani

sa lošijim preživljavanjem (43, 44). Bitno je napomenuti da se ovakvo histološko gradiranje može primeniti samo na tipične adenokarcinome (44). Retki podtipovi adenokarcinoma rektuma su mucinozni i karcinom pečatnih ćelija (eng. *signet ring cell*), koji se češće javljaju kod mlađih od 45.godina, karakteriše ih agresivno biološko ponašanje kao i lošiji terapijski ishod (42).

Najviše korišćeni imunohistohemijski markeri kod kolorektalnog adenokarcinoma su citokeratin (CK) 20, CK7 i CDX2 (44). Najčešći imunofenotip kolorektalnog adenokarcinoma je pozitivan na CK20 i negativan na CK7, što je relativno specifičan obrazac bojenja za tumor kolorektalnog porekla (45). Međutim, do 20% tumora može pokazati CK7-pozitivan/CK20 negativan ili CK7-negativan/CK20-negativan obrazac bojenja. Pretpostavlja se da je smanjena ili odsutna ekspresija CK20 kod kolorektalnog karcinoma povezana sa MSI-H fenotipom (46). CDX2 je marker enteričke diferencijacije i pozitivan je u >90% kolorektalnih adenokarcinoma (44). Međutim, CDX2 može biti pozitivan u bilo kom karcinomu sa enteričkom diferencijacijom, i stoga nije u potpunosti specifičan za kolorektalni karcinom. (44).

Ključni aspekt histološkog pregleda uzorka predstavlja analiza invazivnosti što može predstavljati izazov kada biopsat sadrži samo površni deo tkiva. Ako se u uzorku može identifikovati *lamina muscularis mucosae*, važno je utvrditi da li je njen integritet poremećen prisustvom neoplastičnih ćelija. Invazivni karcinom obično prodire kroz *laminu muscularis mucosae* u submukozu, a ponekad se može utvrditi u neposrednoj blizini submukoznih krvnih sudova. Još jedna važna karakteristika invazije predstavlja prisustvo dezmozoplazije ili dezmozoplastične reakcije, vrste fibrozne proliferacije koja okružuje tumorske ćelije i predstavlja posledicu invazivnog tumorskog rasta.

Treba napomenuti da, kada se postavi dijagnoza invazivnog karcinoma, to znači da je karcinom ušao u submukozu kolorektuma (44) za razliku od invazivnosti u drugim delovima gastrointestinalnog trakta (jednjak, želudac i tanko crevo), gde je prisustvo invazije sluzokože (lamine proprije mukoze) dovoljno za postavljanje dijagnoze invazivnog karcinoma (pT1) (44). Kod karcinoma rektuma i kolorektuma uopšte, submukozna invazija je neophodna za dijagnozu pT1 tumora. Iz još uvek nepoznatih razloga (mada se generalno smatra da je uzrok relativno mali broj limfatika u ovim slojevima), invazija ograničena na *laminu propriu* i *laminu muscularis mucosae* nema rizik od nastanka nodalnih ili udaljenih metastaza. Stoga, patolozi često nazivaju intramukozni karcinom displazijom visokog stepena, kako bi se izbegla nepotrebna hirurška intervencija. U Američkom udruženom komitetu za karcinom (engl. American Joint Committee of Cancer, AJCC), u Priručniku za stadijume karcinome (47), invazija sluzokože (lamine proprije mukoze) klasifikovana je kao karcinom *in situ* (Tis). Ipak, neki patolozi i dalje koriste termin „intramukozni karcinom“.

Među bitnijim histopatološkim parametrima koji utiču na prognozu karcinoma rektuma spadaju: veličina tumora, tumorsko pupljenje (engl. tumour budding), tumor infiltrišući limfociti (TIL), *lymph node yield* (eng. LNY), odnos limfnih nodusa (eng. *lymph node ratio*, LNR), perineuralna invazija (PNI), cirkumferentna resekciona margina (CRM) i limfovaskularna invazija (LVI).

Po poslednjem AJCC određivanja stadijuma karcinoma kolorektuma, T stadijum je određen dubinom invazije tumora kroz slojeve zida creva, a ne veličinom tumora (47, 48). Postoje studije koje su ukazale na povezanost između veličine tumora i loše prognoze (49, 50). S druge strane, nekoliko studija je pokazalo da veličina tumora nema nezavisni prognostički značaj (48, 51). Prema određenim grupama autora, veličina tumora ≥ 4 cm može biti povezana sa lošijom prognozom, ali trenutno nema ubedljivih dokaza da je veličina tumora sama po sebi nezavisni prognostički faktor (48).

Tumorsko pupljenje je histološki nalaz koji predstavlja odvajanje malignih ćelija od invazivnog dela tumora (48). Tumorski pupoljak se definiše kao klaster od jedne do četiri tumorske ćelije na invazivnom frontu širenja karcinoma, a prezentuje se uz pomoć

standardizovanog sistema zasnovanog na ukupnom broju tumorskih pupoljaka. Skorašnje studije pokazale su da tumorsko pupljenje može biti nezavisni prognostički biomarker kod pacijenata sa karcinomom kolorektuma (48). Rezultati nekoliko sprovedenih studija i sistematskih pregleda pokazali su da je tumorsko pupljenje nezavisno povezano sa recidivom bolesti, letalnim ishodom i kraćim preživljavanjem pacijenata (52, 53). Do nedavno, primena tumorskog pupoljka u kliničkoj praksi bila je ograničena nedostatkom standardizovane metodologije u proceni i uniformnim načinom izveštavanja o njihovom statusu. Međunarodna konferencija o tumorskom pupljenju je 2006. godine postigla konsenzus o standardizovanom sistemu bodovanja zasnovanom na dokazima za tumorsko pupljenje kod kolorektalnog karcinoma (54). Prema ovim kriterijumima, tumorsko pupljenje je stratifikovano u tri kategorije: BD1 (nizak, 0–4 pupoljka), BD2 (srednji, 5–9 pupoljaka) i BD3 (visok, ≥ 10 pupoljaka) (54).

TIL je histološki nalaz imunogenosti pacijenta, za koje se veruje imaju protektivnu ulogu po pitanju progresije tumora (55). TIL posreduju u regrutovanju, sazrevanju i aktivaciji imunskih ćelija koje suzbijaju rast tumora (56). Podtipovi limfocita za koje se smatra da utiču na povoljan ishod kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kao deo TIL uključuju podtipove T limfocita (CD3, CD4, CD8, CD45R0 i FokP3 ćelije), NK ćelije i makrofage (57). Studije su pokazale da su TIL pozitivan prognostički faktor kod pacijenata sa ovim oboljenjem, nezavisno od histološkog stepena tumora (48). Veća gustina TIL povezana je sa dužim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) (57). Veća gustina TIL je takođe povezana sa povoljnim karakteristikama tumora, kao što su niže stope vaskularne invazije, limfne invazije, perineuralne invazije, zahvaćenosti limfnih nodusa i postojanja udaljenih metastaza (57).

Ukupan broj limfnih nodusa odstranjenih tokom hirurškog zahvata (engl. *Lymph node yield*), je bitan prognostički faktor, najpre kod pacijenata sa ne-metastatskim karcinomom (58). Broj limfnih nodusa takođe predstavlja važan parametar prilikom donošenja odluke o adjuvantnoj hemioterapiji za ove pacijente (59, 60). Nekoliko studija je pokazalo da je veći broj limfnih nodusa odstranjenih tokom hirurškog zahvata, nezavisno od statusa (pozitivnih ili negativnih limfnih nodusa), povezan sa dužim ukupnim preživljavanjem, dužim preživljavanjem bez bolesti i smanjenjem rizika za relaps bolesti (61). AJCC i drugi međunarodni vodiči preporučuju da je za adekvatnu procenu statusa limfnih nodusa i određivanje stadijuma potrebna identifikacija minimum 12 limfnih nodusa u uzorku (47).

Odnos limfnih nodusa (engl. *Lymph node ratio*, LNR) je definisan kao broj pozitivnih u odnosu na ukupan broj limfnih nodusa pregledanih u HP uzorcima dobijenim nakon operacije (48). Viši odnos je povezan sa višim T stadijumom, metastazama u limfnim nodusima i postojanjem udaljenih metastaza (62, 63).

Perineuralna invazija (PNI) predstavlja neoplastičnu invaziju nerava tumorskim ćelijama (64). Tumorske ćelije mogu rasti unutar, oko i kroz bilo koji od tri sloja nerava (64). Incidenca PNI kod pacijenata sa karcinomom kolorektuma se kreće od 9% do 30%, i češća je kod pacijenata sa višim stadijumom bolesti (48). Rezultati SEER studije (engl. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) koja je uključila 41 000 pacijenata pokazuju da je PNI bio povezan sa značajno kraćim trogodišnjim ukupnim preživljavanjem, nezavisno od T i N stadijuma tumora, gradusa i lokalizacije tumora (65).

Cirkumferentna resekciona margina (CRM) predstavlja rastojanje (mereno u milimetrima) između najdublje tačke tumorske invazije i hirurški odstranjene ne-peritonizovane površine preparata (58). Tumori koji zahvataju donju trećinu rektuma kompletno su okruženi cirkumferentnom, ne-peritonizovanom marginom dok su tumori gornjih partija rektuma okruženi ovom ne-peritonizovanom marginom posterolateralno, pri čemu je njihova prednja površina prekrivena peritoneumom (48). Još uvek postoje kontroverze po pitanju tačnih kriterijuma za definisanje CRM (66). Najčešće korišćena definicija pozitivne

CRM označena je kao prisustvo tumorskih ćelija ≤ 1 mm od margine (66). CRM predstavlja jedan od najznačajnijih prognostičkih parametara. Pozitivna CRM je, između ostalog, povezana sa povećanim rizikom od lokalnog recidiva i udaljenih metastaza (66). Bitno je istaći da zahvaćenost CRM predstavlja jedan od ključnih faktora u izboru daljeg terapijskog modaliteta (67).

Limfovaskularna invazija (LVI) se odnosi na tumorskim ćelijama zahvaćene male limfne ili krvne sudove (najčešće venske) koji se uočavaju pri HP pregledu (58). Smatra se da prisustvo LVI predstavlja ključni korak u nastanku metastaza u udaljenijim limfnim nodusima (68). Nekoliko sistematskih pregleda i studija na velikom broju ispitanika pokazalo je da pacijenti sa prisutnom LVI imaju značajno niže ukupno preživljavanje, kao i preživljavanje bez bolesti (68-70). LVI kao nepovoljan prognostički faktor najčešće je povezana sa višim patološkim stadijumom tumora, zahvaćenošću limfnih nodusa i postojanjem udaljenih metastaza (68).

Određivanje stadijuma tumora predstavlja najvažniji prediktor kliničkog ishoda kod obolelih od karcinoma rektuma. HP analiza preparata ima nezamenljivu ulogu u određivanju dubine tumorske invazije (T) kao i zahvaćenosti limfnih nodusa (N). Određivanje T1 stadijuma prema AJCC TNM označava tumor koji invadira submukozu, T2 tumor koji invadira laminu muscularis propriu, T3 tumor koji probija laminu muscularis propriu i širi se u perirektalno tkivo. Međutim, određivanje T4a (tumor prodire na površinu visceralnog peritoneuma) i T4b (tumor direktno prodire ili je adherentan za druge organe ili strukture) stadijuma ponekad može biti problematično jer se može propustiti zahvaćenost serozne površine (visceralnog peritoneuma) ako uzorak nije adekvatno uzet za histološki pregled. Takođe, adherencija drugih organa ili struktura na mestu tumora ne mora da bude posledica T4b stadijuma. Histološki, adherentno mesto može pokazati samo inflamatorne promene, formiranje apscesa i/ili fibrozu, ali bez direktne tumorske infiltracije (44).

1.3 Određivanje stadijuma karcinoma rektuma

Godine 1932, Dukes je sumirao tadašnje stavove i istakao današnja saznanja da karcinom nastaje kao epitelna proliferacija koja svoj rast započinje od površine, te da se karcinom razvija iz već postojećeg adenoma. Slučajevi u kojima je karcinom bio ograničen na zid označeni su kao tip A. Oni u kojima se proširio ekstramuralno označeni su kao tip B, dok su slučajevi u kojima su uočene metastaze u regionalnim limfnim nodusima označeni kao tip C (71, 72). Viši patološki stadijum bio je povezan sa lošijom prognozom.

Godine 1954, Astler i Coller su klasifikovali uzorke kolorektalnog karcinoma oslanjajući se na Dukesovu klasifikaciju i predstavili modifikovanu Astler-Coller (engl. *Modified Astler-Coller*, MAC) klasifikaciju. Prema ovom sistemu (73), kolorektalni karcinom je podeljen na:

- Tip A—Lezije ograničene na mukozu rektuma
- Tip B₁—Lezije koje dopiru do *lamine muscularis propriae*, ali je ne probijaju, sa negativnim limfnim nodusima
- Tip B₂—Lezije koje probijaju *laminu muscularis propriu*, sa negativnim limfnim nodusima
- Tip C₁—Lezije koje dopiru do *lamine muscularis propriae*, ali je ne probijaju, sa pozitivnim limfnim nodusima
- Tip C₂—Lezije koje probijaju *laminu muscularis propriu*, sa pozitivnim limfnim nodusima

Danas se najčešće koristi TNM (engl. *Tumor Node Metastasis*) klasifikacija za određivanje stadijuma karcinoma rektuma, prema osmom izdanju Klasifikacije malignih tumora (Tabela 1 i Tabela 2) (74).

Tabela 1. TNM klasifikacija karcinoma rektuma

Stadijum	Opis
T – primarni tumor	
Tx	Primarni tumor ne može biti procenjen
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
Tis	Karcinom in situ: intraepitelna ili invazija laminae propriae
T1	Tumor invadira submukozu
T2	Tumor invadira laminu muscularis propriu
T3	Tumor invadira kroz laminu muscularis propriu u subserozu ili u perirektalno tkivo bez zahvatanja mezorektalne fascije ili susednih organa
T3a	Tumor se prostire <1 mm izvan lamine muscularis propriae
T3b	Tumor se prostire 1-5 mm izvan lamine muscularis propriae
T3c	Tumor se prostire 5-15 mm izvan lamine muscularis propriae

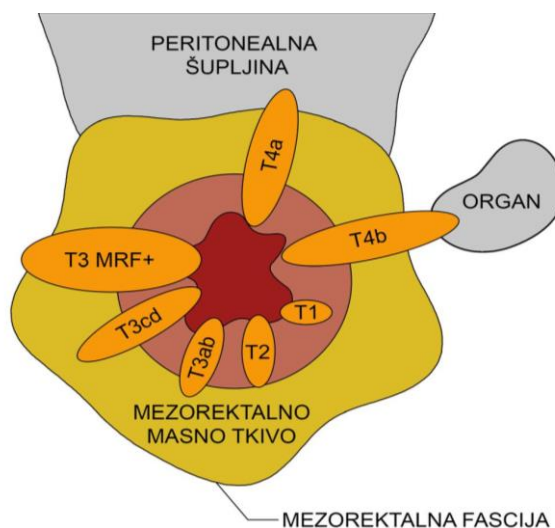
T3d	Tumor se prostire više od 15 mm izvan laminae muscularis propriae
T4	Tumor direktno invadira u druge organe ili strukture i/ili perforira visceralni peritoneum
T4a	Tumor prodire do površine visceralnog peritoneuma
T4b	Tumor direktno invadira druge organe ili strukture van mezorektuma uključujući skeletne mišiće (spoljašnji analni sfinkter, puborektalis, levator ani, obturator, piriformis i ischiococcygeus).
N – regionalni limfni nodusi	
Nx	Regionalni limfni nodusi ne mogu biti procenjeni
N0	Ne postoje zahvaćenost regionalnih limfnih nodusa
N1	Zahvaćenost jednog do tri regionalna limfna nodusa
N1a	Zahvaćenost jednog regionalnog limfnog nodusa
N1b	Zahvaćenost dva do tri regionalna limfna nodusa
N1c	Prisustvo regionalnih tumorskih depozita, bez zahvaćenosti regionalnih limfnih nodusa
N2	Zahvaćenost četiri ili više regionalna limfna nodusa
N2a	Zahvaćenost četiri do šest regionalnih limfnih nodusa
N2b	Zahvaćenost sedam ili više regionalnih limfnih nodusa
M – udaljene metastaze	
M0	Ne postoje udaljene metastaze
M1	Prisutne udaljene metastaze
M1a	Metastaze prisutne u jednom organu (jetra, pluća, jajnik, ne-regionalni limfni nodusi), bez peritonealnih metastaza
M1b	Metastaze prisutne u više od jednog organa
M1c	Metastaze u peritoneumu, sa ili bez zahvatanja drugih organa

Tabela 2. Histopatološka TNM klasifikacija

Stadijum			
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum I	T1, T2	N0	M0
Stadijum II	T3, T4	N0	M0
Stadijum IIA	T3	N0	M0
Stadijum IIB	T4a	N0	M0
Stadijum IIC	T4b	N0	M0
Stadijum III	Any T	N1, N2	M0

Stadijum IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadijum IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stadijum IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadijum IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1
Stadijum IVA	Bilo koji T	Bilo koji N	M1a
Stadijum IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1b
Stadijum IVC	Bilo koji T	Bilo koji N	M1c

Radiološke tehnike se koriste za kliničko (cTNM) ili post-terapijsko (ycTNM) određivanje stadijuma karcinoma rektuma, te se interpretiraju zajedno sa patološkim (pTNM) stadijumom nakon dobijenog uzorka tkiva. T komponenta bazirana je na stepenu dubine tumorske invazije (slika 1), i to do submukoze (Tis or T1), *lamina muscularis propriae* (T2), adventicije (T3), visceralnog peritoneuma (T4a) ili drugih struktura (T4b). N stadijum odražava broj pozitivnih regionalnih limfnih nodusa (N1, N2a i N2b). M stadijum označava broj drugih solidnih organa koji su zahvaćeni malignim procesom (47). Stadijumi, kao i kod drugih karcinoma, grupisani su u grupe označene rimskim brojevima I-IV sa podgrupama označenim slovima namenjenim da ukažu na progresivno lošiju prognozu. Stadijum I i stadijumi IIA-IIIC su N0, stadijum IV je M1/M1c, a stadijumi IIIA-IIIC se sastoje od više različitih kombinacija T i N stadijuma (75).



Slika 1. Shematski prikaz podele T stadijuma karcinoma rektuma u aksijalnoj ravni.

1.4 Savremene radiološke metode u određivanju stadijuma karcinoma rektuma

Magnetna rezonanca (MR), multidetektorska kompjuterizovana tomografija (engl. *Multidetector Computed Tomography*, MDCT) i pozitronska emisiona tomografija (engl. *Positron Emission Tomography*, PET) danas predstavljaju glavne radiološke metode u dijagnostici karcinoma rektuma. Svaka od ovih metoda ima svoje prednosti i nedostatke. Smatra se da je MR neprikosnoven radiološki modalitet za određivanje lokalnog stadijuma karcinoma rektuma, te da igra važnu ulogu u selekciji pacijenata koji bi bili kandidati za neoadjuvantnu hemioradioterapiju. Sa druge strane, MDCT i PET predstavljaju važne radiološke metode u proceni uznapredovale bolesti i njene rasprostranjenosti, uz glavna ograničenja koja se tiču nemogućnosti adekvatne procene lokalnog stadijuma.

1.4.1 Magnetna rezonanca u određivanju stadijuma karcinoma rektuma

Određivanje lokalnog stadijuma karcinoma rektuma je značajno napredovalo poslednjih decenija i danas se u najvećoj meri oslanja na MR pregled rektuma koji se smatra izuzetno pouzdanim.

Standardni MR protokol za karcinom rektuma uključuje dvodimenzionalne (2D) T2-weighted sekvence bez supresije masti, visoke rezolucije koristeći malo vidno polje (*field of view*, FOV, eng.), debljine preseka do 3mm i to: (a) kosu aksijalnu ravan (perpendikularno na uzdužnu osovinu tumora) vodeći računa da neadekvatna pozicioniranost može dovesti do mutnog prikaza muskularis proprie i posledično pogrešne procene T stadijuma; (b) sagitalnu ravan određenu longitudinalnom osovinom tumora; i (c) kosu koronalnu ravan (paralelnu sa tumorom i/ili analnim kanalom) koja je preporučena i naročito važna kod karcinoma donje trećine rektuma radi pouzdanije procene zahvaćenosti sfinkterskog kompleksa. Osim navedenih, pregled uključuje i T2-weighted sekvence u aksijalnoj i sagitalnoj ravni kroz celu karlicu, od bifurkacije aorte do sfinktera, odnosno od jednog do drugog bočnog zida karlice, a radi procene zahvaćenosti limfnih nodusa i veličine samog tumora. Takođe, preporučeno ali ne i obavezno je uključivanje DWI (*diffusion weighted imaging*, eng.) sekvence sa visokim b vrednostima ($\geq 800 \text{ sec/mm}^2$) u standardni protokol. Ova sekvenca poboljšava performanse MR pregleda nakon neoadjuvantne hemioradioterapije, dok kod inicijalnog određivanja stadijuma ima manji značaj. MR pregled ne zahteva određenu pripremu pacijenta, ali su pojedine procedure preporučene. Primena spazmolitičkog agensa kao što je hyoscin bytilbromid (Buscopan), iako neobavezana, može smanjiti artefakte porekla peristaltičkih pokreta i povećati kvalitet pregleda (76, 77).

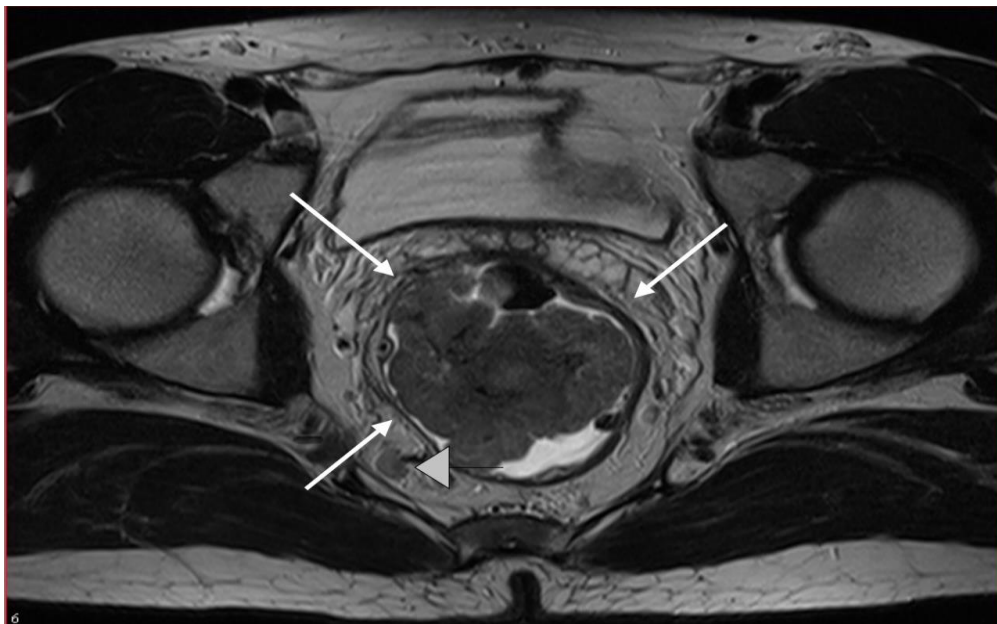
Rektum je tradicionalno hirurški podeljen na tri dela. Tumori donje trećine rektuma se nalaze 0-5cm od anorektalnog prelaza, tumori srednje trećine su locirani na udaljenosti od 5 do 10cm, dok su tumori koji se nalaze u predelu gornje trećine udaljeni između 10-15cm. Ukoliko su tumori udaljeni više od 15cm od anorektalnog prelaza, tretiraju se kao karcinom kolona (78).

Kao što je već pomenuto, T kategorija je definisana dubinom tumorske invazije. Tumori T1 stadijuma su ograničeni na mukožu i submukožu, dok se tumori stadijuma T2 šire u *lamina muscularis propriu*. MR pregledom definisana razlika između T1 i T2 stadijuma nije uvek pouzdana, osim u slučajevima kada se dobro vizualizuje submukozni sloj koji se prikazuje kao hiperintenzan (svetao) na T2-weighted sekvencama (79). Važno je istaći da je u distinkciji T1 i T2 stadijuma endorektalni ultrazvuk pokazao superiornije dijagnostičke performanse u odnosu na MR rektuma (80).

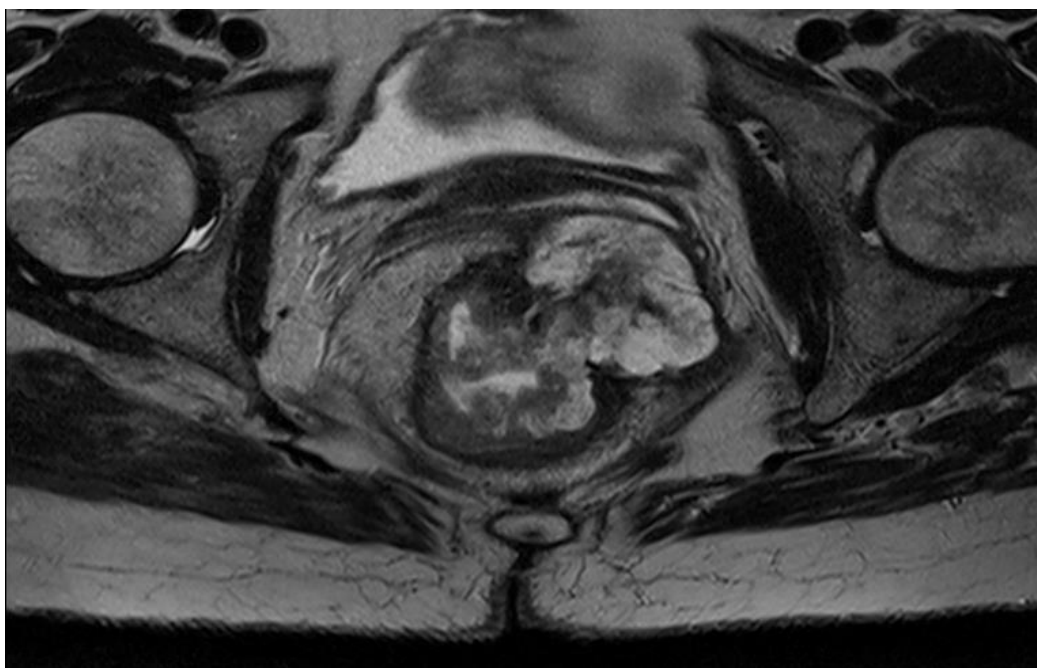
Imperativ magnetnorezonantnog pregleda predstavlja identifikacija tumora u T3 stadijumu jer ovaj stadijum presudno utiče na izbor terapijskog modaliteta i često zahteva primenu neoadjuvantne terapije pre hirurškog tretmana. Tumori se kategorišu kao T3 stadijum

kada dođe do proboja lamine muscularis propriae i širenja tumora izvan zida rektuma u mezorektalno masno tkivo. T3 lezije su dalje podeljene u četiri kategorije na osnovu udaljenosti između lamine muscularis propriae i maksimalne ekstramuralne invazije: ova udaljenost kod tumora stadijuma T3a je manja od 1 mm, kod stadijuma T3b je 1–5 mm, tumori T3c su udaljeni 5–15 mm, a kod tumora stadijuma T3d ova distanca iznosi više od 15 mm. Na T2-weighted sekvencama, lamina muscularis propria se može vizualizovati kao linija niskog intenziteta signala, za razliku od sloja submukoze, koji je predstavljen srednjim, i okolnog mezorektalnog masnog tkiva, koji je visokog intenziteta signala. Lamina muscularis propria ima dva sloja, unutrašnji kružni (cirkularni) sloj i spoljašnji uzdužni (longitudinalni) sloj. Površina spoljašnjeg sloja može biti isprekidana na mestima penetracije krvnih sudova. Za radiologe je ključno razlikovanje ovih krvnih sudova i tumorskih depozita, koji se vizualizuju kao nodularne ispupčene lezije i koje su u kontinuitetu sa intramuralnom komponentom tumora (78, 81).

Važno je napomenuti da tipični adenokarcinom rektuma na T2-weighted MR sekvencama pokazuje intermedijarni intenzitet signala (slika 2), dok mucinozni i „signet ring cell“ kao atipični, značajno ređi podtipovi prezentuju karakterističan visok intenzitet signala (slika 3)(77).



Slika 2. Aksijalni presek T2-weighted sekvence MR pregleda prikazuje vegetantnu tumorsku promenu rektuma (duge strelice) tipičnog intenziteta signala sa limfadenopatijom u mezorektalnom masnom tkivu (kratka strelica).



Slika 3. Aksijalni presek T2-weighted sekvence MR pregleda prikazuje mucinozni tip karcinoma rektuma sa karakterističnim visokim intenzitetom signala tumora koji je posledica visokog sadržaja mucina.

Jedna od najznačajnijih studija koja se bavila ulogom MR u određivanju stadijuma karcinoma rektuma, studija MERCURY grupe (82), prospektivno je ispitivala mogućnosti MR u određivanju ekstramuralne dubine invazije tumora i poredila njene performanse sa rezultatima HP analize kod 295 pacijenata. Maksimalna dubina tumorske invazije je bila definisana kao rastojanje između spoljašnje ivice longitudinalnog sloja lamine muscularis propriae do spoljne ivice tumora. Kod 273 pacijenta, dubina tumorske invazije izmerena na MR pregledu bila je unutar 5 mm od iste dubine određene HP analizom. Rezultati MR i HP analize su bili smatrani ekvivalentnim kada je razlika u izmerenoj dubini ekstramuralne invazije bila ± 0.5 mm u ospegu 95% intervala poverenja. Shodno tome, zaključeno je da se MR pregledom može pouzdano proceniti dubina ekstramuralnog širenja karcinoma rektuma.

Najmanja pouzdanost u određivanju stadijuma MR pregledom tiče se razlikovanja T2 stadijuma i ranih T3 stadijuma (T3a). Jedna od najčešćih grešaka predstavlja prekomerno stadiranje (*overstaging*, eng.) u ovim slučajevima. Često je izazovno razlikovanje spikula u perirekatnom masnom tkivu koji su posledica isključivo fibroze od spikula koje sadrže tumorske ćelije (83). Međutim, smatra se da razlikovanje T2 i ranih T3 stadijuma nema veći klinički značaj, s obzirom da pacijenti sa ranim T3 stadijumima bolesti nemaju veliku dobit od neoadjuvantne terapije, te da imaju sličnu prognozu kao pacijenti sa stadijumima T1 i T2 (79). MR pregled visoke rezolucije sa manjom debljinom preseka može doprineti rešavanju ovog problema omogućavajući razlikovanje dezoplastične reakcije i T3 stadijuma.

Adekvatno određivanje potkategorije T3 stadijuma ima veliki prognostički značaj, što je potvrdila MERCURY studija koja je pokazala da pacijenti sa T3c i T3d stadijumom imaju značajno lošiju prognozu od pacijenata sa T3a i T3b stadijumom bolesti (82)

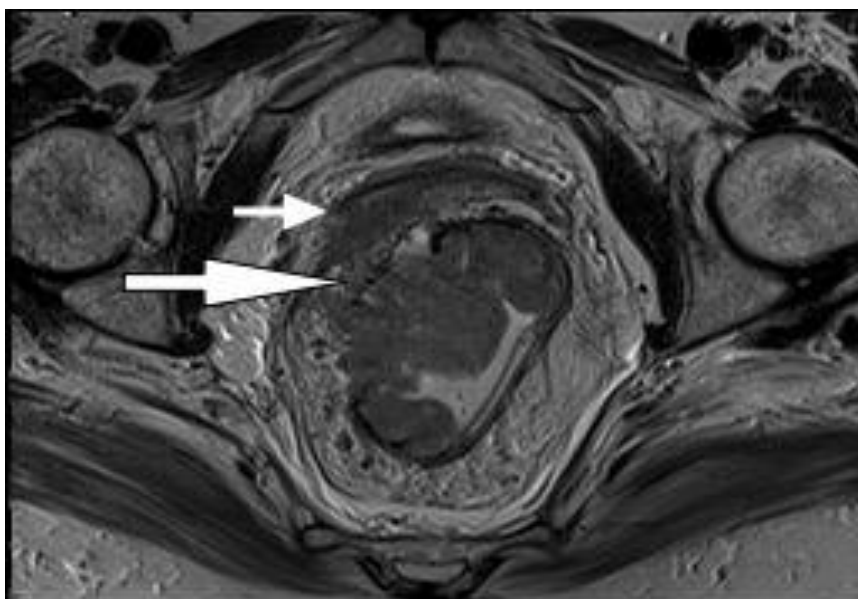
Takođe, pokazano je da analiza MR pregleda od strane dva ili više radiologa povećava tačnost rezultata. U pomenutoj MERCURY studiji, MR pregled visoke rezolucije je obuhvatao sekvence u tri ravni, a radiolozi koji su učestvovali u studiji prošli su intenzivnu obuku u kojoj

su paralelno analizirali i korelirali HP i nalaze MR u cilju standardizacije interpretacije nalaza (82).

Brown i saradnici su prvi opisali ekstramuralnu vensku invaziju (EMVI) na MR pregledu (mrEMVI) i pokazali da je ovako opisana EMVI u dobroj korelaciji sa histopatološki potvrđenom EMVI (84). Od tada, veliki broj studija je potvrdio da je prognostički značaj mrEMVI gotovo istovetan kao histopatološki detektovana EMVI. EMVI se na T2-weighted sekvenci MR pregleda uočava kao prekid normalnog tamnog signala krvnog suda signalnom srednjeg intenziteta, sličnog signalu primarnog tumora rektuma. Uznapredovala tumorska invazija se može prikazati kao proširenje, nodularnost ili druga iregularnost unutar krvnog suda. EMVI primarno mucinoznog tumora će na T2-weighted sekvenci biti hiperintezna, slično primarnom tumoru. Smith i saradnici su predstavili sistem bodovanja od pet poena koji bi predvideo verovatnoću javljanja EMVI (85). Ovaj sistem bodovanja u obzir uzima način rasta tumora, lokaciju primarnog tumora u odnosu na vidljive krvne sudove, kalibar i konture krvnih sudova i intenzitet signala unutar lumena krvnog suda. Iako nije sastavni deo pregleda MR, u jednom istraživanju je pokazano da je upotreba intravenskog kontrastnog sredstva povećala pouzdanost detekcije EMVI. Nakon primene kontrasta, EMVI se može vizualizovati kao intraluminalni defekt u punjenju ili kao nodularno, iregularno tumorsko tkivo koji proširuje krvni sud (86).

Tumori koji su u kontinuitetu sa EMVI svrstavaju se u T3 ili više stadijume. U slučaju prisustva EMVI, trebalo bi označiti lokaciju invazije, kao i odnos prema mezorektalnoj fasciji (MRF). Ukoliko se EMVI nalazi unutar 1 mm od MRF-a na MR, tada bi trebalo smatrati da je planirana operativna margina zahvaćena tumorom, što povećava rizik od lokalnog recidiva nakon hirurškog zahvata. Evaluacija u više ravni je ključna prilikom MR pregleda, s obzirom da se EMVI može pogrešno tumačiti kao suspektni mezorektalni limfni nodus ili tumorski depozit ukoliko se posmatra u samo jednoj ravni. Mogućnost evaluacije u više ravni predstavlja prednost koju MR ima u odnosu na HP analizu uzorka, koja zapravo predstavlja analizu unutar jedne ravni. Iako EMVI nije zvanično uključena u TNM klasifikaciju, njeno prisustvo ili odsustvo bi trebalo biti notirano u svakom radiološkom izveštaju kako bi se olakšalo planiranje tretmana i procena rizika (78). U kliničkoj praksi, kod prisustva EMVI trebalo bi razmotriti mogućnost primene neoadjuvantne hemioradioterapije.

Anatomski supstrat CRM na MR pregledu predstavlja MRF. Na T2-weighted sekvencama MRF se uočava kao tanka hipointenzna linija koja okružuje mezorektum. Udaljenost tumora od MRF se izračunava kao najkraće rastojanje između najperifernije tačke ekstramuralne komponente tumora i MRF, i ovu udaljenost bi trebalo rutinski uključiti u sve izveštaje (87). Prilikom računanja ove udaljenosti, najbitnije je uočiti da li je tumor unutar jednog milimetra od MRF, što predstavlja prediktor „pozitivne“ CRM (slika 4). Razdaljina između 1-2mm označava se kao „preteće pozitivna“ CRM (88). Takođe, preporučljivo je izmeriti najkraće rastojanje od suspektnih limfnih nodusa kao i tumorskih depozita od MRF (89).



Slika 4. T2-weighted aksijalni prikaz tumorske promene rektuma sa znacima infiltracije MRF i EMVI+ koja se uočava u vidu signala tumorskog tkiva koje okružuje hipointenzni krvni sud.

Bitno je napomenuti da se računanje udaljenosti od MRF ne odnosi na peritonizovanu površinu srednjeg i gornjeg rektuma. Na ovim delovima, MRF nije više cirkumferenciona i lokalizovana je duž zadnje i posterolateralne površine rektuma. Zahvaćenost tumorom prednje pretionealne refleksije bi bila osobina stadijuma T4a i obično se prikazuje kao fokalno zadebljanje ili nepravilna nodularnost duž lateralne ivice peritoneuma (slika 5).

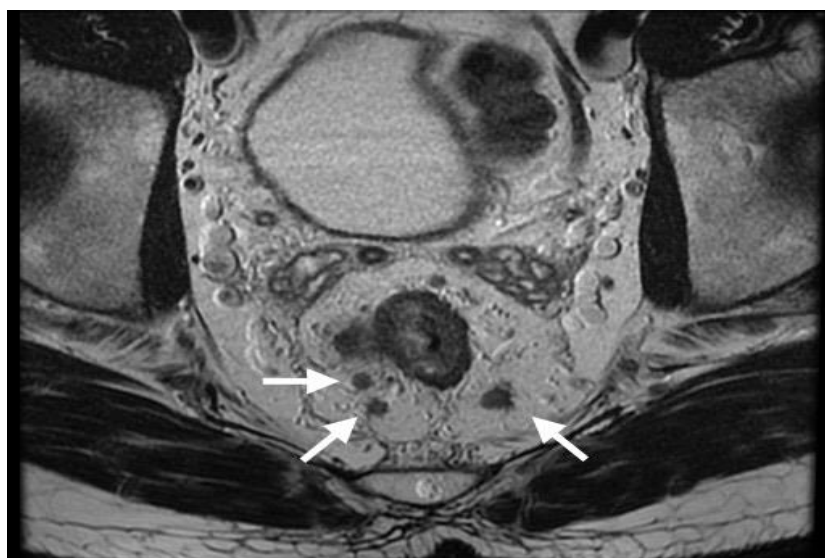


Slika 5. U sagitalnoj ravni T2-weighted sekvence uočava se tumorska promena rektuma sa znacima infiltracije peritonealne refleksije.

Kod tumora donjeg rektuma bitno je izračunavanje udaljenosti donjeg pola tumora i gornje ivice analnog sfinktera i utvrđivanje da li su intersfinkterični prostor ili spoljašnji analni sfinkter zahvaćeni tumorskim procesom. Ovo je posebno značajno radi planiranja operativnog zahvata, jer zahvaćenost ovih prostora od strane malignog procesa može biti odlučujući faktor koji će hirurgu pomoći u odluci između intersfinkterične prednje niske resekcije ili abdominoperitonealne resekcije (78).

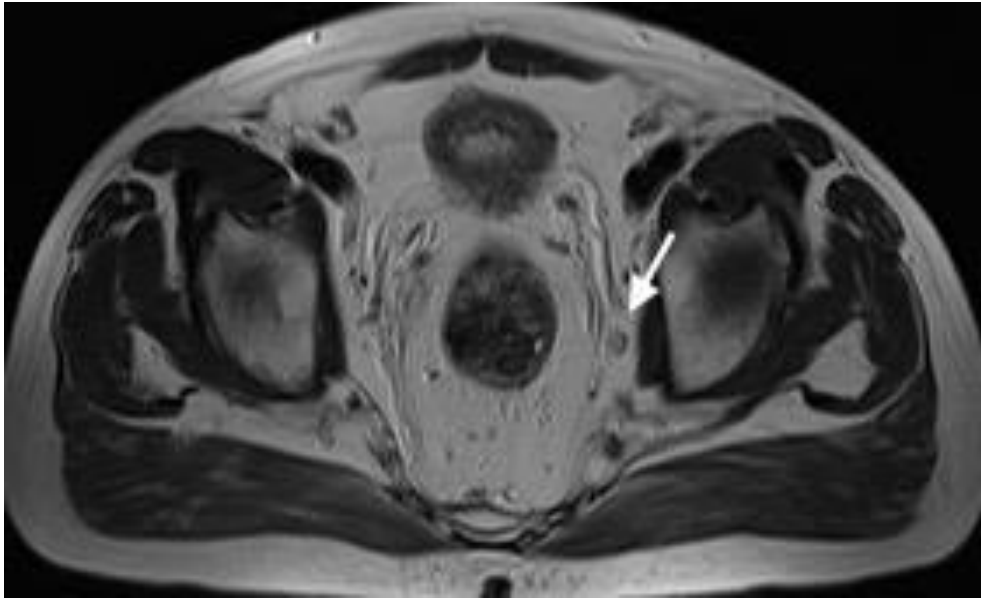
Kao što je pomenuto, limfna drenaža rektuma prati njegovu vaskularizaciju i može se podeliti na drenažu gornjeg i donjeg rektuma na osnovu tri različita drenažna puta: superiornog (gornjeg), lateralnog i donjeg. Pelvični limfni nodusi mogu biti podeljeni na lokoregionalne (N+) i ne-lokoregionalne noduse (M1) (90, 91). Zahvaćenost lokoregionalnih limfnih nodusa (N+) predstavlja indicaciju za neoadjuvantnu hemioradioterapiju. Prisutvo pozitivnih ne-lokoregionalnih nodusa (M1) ukazuje na potrebu za opsežnim i naprednim lečenjem u cilju smanjenja verovatnoće za rekurentnu i metastatsku bolest (92, 93). Kod karcinoma rektuma, u regionalne limfne noduse spadaju mezorektalni limfni nodusi, limfni nodusi mezokolona distalnog dela sigme, limfni nodusi duž donjih mezenteričnih i gornjih rektalnih sudova, kao i nodusi u obturatornom i unutrašnjem ilijačnom prostoru (93). Unutrašnji ilijačni limfni nodusi se nalaze medijalno od unutrašnje ilijačne arterije a obturatorni nodusi lateralno, u nivou obturatornog mišića. Ne-lokoregionalni limfni nodusi (udaljeni nodusi) uključuju ingvinalne, spoljašnje ilijačne, zajednične ilijačne i periaortne limfne noduse. Izuzetkom od ovog pravila, 8. izdanje AJCC TNM smatra ingvinalne noduse regionalnim u slučaju niskih tumora rektuma koji se protežu u analni kanal, ispod nivoa zupčaste linije.

Prisustvo suspektnog lokoregionalnog limfnog nodusa (N+/bolest III stadijuma) je dovoljan razlog za primenu neoadjuvantne hemioradioterapije, bez obzira na T stadijum (slika 6). Uopšteno, sve lokoregionalne noduse čija je kraća osovina duža od 9 mm treba smatrati suspektnim (94). Nodusi čija je kraća osovina manja od 9 mm treba da zadovolje određene morfološke kriterijume pre nego što budu označeni kao suspektni nodusi. Tri glavna kriterijuma uključuju nepravilne ili nejasne ivice, heterogeni intenzitet u T2-weighted sekvenci i okrugli oblik. Lokoregionalni nodusi manji od 5mm moraju ispuniti sva tri kriterijuma da bi bili označeni kao suspektni (94), dok nodusi čija je kraća osa između 5 i 9 milimetara moraju da ispune barem dva kriterijuma.



Slika 6. T2-weighted sekvenca preterapijskog MR pregleda. Prisutni brojni patološki limfni nodusi u mezorektumu (strelice).

Što se tiče ekstramezorektalnih regionalnih limfnih nodusa, konzorcijum za proučavanje lateralnih nodalnih grupa je 2019. godine predložio da kriterijum za suspektne noduse predstavlja granična vrednost od ≥ 7 mm za interne ilijačne i obturatorne noduse na MR pregledu i predložio da za ove nodalne grupe za razliku od mezorektalnih, morfološke karakteristike ne treba uzimati u obzir (slika 7) (95). Pored toga, sve nelokoregionalne noduse treba smatrati suspektnim ukoliko je njihova kraća osovina duža od 10 mm. Važno je napomenuti da putem difuzionog imidžinga (DWI) nije moguće pouzdano razlikovanje zapaljenskih i malignih limfnih nodusa (94).



Slika 7. Prikaz u aksijalnoj T2-weighted sekvenci suspektnog ekstramezorektalnog limfnog nodusa obturatorno levo.

1.4.2 Kompjuterizovana tomografija (CT) u određivanju stadijuma karcinoma rektuma

Uprkos visokoj prostornoj rezoluciji CT, precizno određivanje T stadijuma karcinoma rektuma je otežano zbog niske rezolucije tkivne kontrastnosti u karlici. Meta-analiza koju su sproveli Leufkens i saradnici pokazala je pogrešno cT stadiranje karcinoma rektuma u otprilike jednom na tri slučaja, uz veoma nisku senzitivnost (10%) i negativnu prediktivnu vrednost (96). Međutim, ova meta-analiza je uključila studije u kojima su korišćeni aparati starijih generacija i studije koje su se bazirale samo na apsolutnim cTNM stadijumima, umesto drugih, klinički značajnijih parametara, poput razlikovanja T1-2 od T3-4 stadijuma. Kasnije meta-analize, poput onih koje su sproveli Dighe i saradnici i Nerad i saradnici, ukazali su na bolje performanse CT, sa senzitivnošću i specifičnošću većom od 90%, odnosno 75% za invazivne stadijume (T3 i T4), uzimajući u obzir samo multi-detektorske (MDCT) aparate i debljinu preseka od 5mm (97, 98). Dijagnoza T3 i T4 stadijuma može biti dodatno unapređena korišćenjem CT kolonografije (engl. *CT Colonography*, CTC). CTC je u meta-analizi koju su sproveli Hoshino i saradnici imala senzitivnost od 98% i specifičnost od 84% za T3 stadijum, a senzitivnost od 85% i specifičnost od 98% za T4 stadijum (99). Slični rezultati dobijeni su u skorašnjoj studiji koja je pokazala da je CTC bio bolji od kolonoskopije u određivanju proširenost tumorskog procesa, sa visokim stepenom slaganja među istraživačima (100).

Određivanje N stadijuma na CT pregledu pokazano je kao nepouzđano. U jednoj studiji u Švedskoj, CT cN stadijum je bio 43% senzitivan na pN pozitivnost, što je rezultiralo tačnošću od oko 66% (101). Iako su de Vries i saradnici ukazali na bolju senzitivnost (71%), tačnost CT u određivanju N stadijuma u ovoj studiji je bila oko 54% (102). Prediktivni modeli koji su u obzir uzimali dodatne osobine limfnih nodusa, kao što su oblik i kvalitativnu postkontrastnu opacifikaciju, imali su nešto bolji učinak od metoda koje su u obzir uzimale samo veličinu nodusa, ali je mana ovih modela bila subjektivnost i otežana reproducibilnost (103). Radiomika, odnosno kvantitativna ekstrakcija osobina radioloških slika, u svojim jednostavnim (uzima u obzir dimenziju lezije) ili složenijim oblicima (fraktalna analiza), mogla bi rešiti problem subjektivnosti, a skorašnje studije ukazuju na bolje performanse radiomičkih modela u predikciji metastatke bolesti, u odnosu na tradicionalne prediktore bazirane isključivo na veličini nodusa (103).

1.4.3 Pozitronska emisiona tomografija (PET) u određivanju stadijuma karcinoma rektuma

Uloga PET-CT u inicijalnom određivanju stadijuma karcinoma rektuma je ograničena na procenu zahvaćenosti limfnih nodusa i prisustva metastaza u solidnim organima, s obzirom da preuzimanje 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoksi-D-glukoze (FDG) od strane primarnog tumora nije pokazalo značajnu prognostičku vrednost (104). Iako su određene studije ukazale na poboljšano određivanje cN stadijuma pomoću I+ PET/CT u poređenju sa I+CT, apsolutna tačnost u određivanju cN od strane PET/CT nije bila značajno poboljšana u odnosu na CT (105). Meta-analiza sprovedena od strane Niekel i saradnika pokazala je da su PET i MR imali slične performanse u detekciji metastaza u jetri, te da su performanse ovih metoda bile značajno bolje od CT (106). Međutim, autori su naveli da je postojao značajan uticaj datuma publikacije, te da su se performanse MR značajno poboljšale. Brush i saradnici su u svom sistematskom pregledu literature ukazali da je PET/CT sposobna da detektuje metastaze u jetri bolje od bilo koje druge metode, ali su upozorili da nije bilo dovoljno prospektivnih studija i adekvatnih podataka za validnu statističku komparaciju (104).

Skorašnja istraživanja koristila su hibridnu tehniku kombinacijom PET i MR koja je pokazala obećavajuće rezultate u određivanju stadijuma karcinoma rektuma. U pilot studiji,

Lee i saradnici su pokazali da je PET/MR tehnika bila superiornija od PET i CT, u zasebnom poređenju, ali performanse ove tehnike nisu bile značajno bolje od kontrastne MR (107). Catalano i saradnici su proširili ispitivanja PET/MR na T i N stadiranje i pokazali napredak u stratifikovanju pacijenata u odnosu na PET/CT i MR rektuma (108, 109).

1.5 Terapijski modaliteti kod pacijenata sa karcinomom rektuma

1.5.1. Hirurške metode

Početak dvadesetog veka, standardni vid hirurškog tretmana pacijenata sa karcinomom rektuma bila je perinealna prokterektomija, operacija sa lošim onkološkim ishodom i visokim morbiditetom. Prvi pomaci u poboljšanju hirurškog ishoda i standardizacije hirurgije karcinoma rektuma potekli su od dr Viliijama Ernesta Majlsa (*William Ernest Miles*, eng.) 1908. godine (110). Zahvaljujući njegovom razumevanju koncepta proširene rekurentne bolesti i smrtnosti nakon perinealne prokterektomije, Majls je istraživao i pronašao tkivo u maloj karlici (kasnije nazvano mezorektum), kao i mezorektalne limfne noduse uz ilijačne krvne sudove i nazvao ove oblasti „zone širenja prema gore“ i dizajnirao operaciju koja uključuje resekciju mezorektuma– abdominoperinealnu resekciju (APR) (110).

Sa APR, Majls se zalagao za kombinovanu resekciju iz abdomena i perineuma kako bi se osigurala potpuna resekcija mezorektuma i čišćenje „zona širenja naviše“. Abdominalna resekcija podrazumevala je disekciju rektuma, mezorektuma i formiranje kolostome, a perinealna resekcija obuhvatala je disekciju i odvajanje mezorektuma i levatora od ishiorektalne masti i karličnih organa. Majls je otkrio da je APR smanjila stopu recidiva sa skoro 100% na približno 30% (111). Njegovo uočavanje neophodnosti za uklanjanjem mezorektuma u celini postavilo je osnovu za savremenu totalnu mezorektalnu eksciziju (TME) i kontinuirano poboljšanje kurativne resekcije u lečenju karcinoma rektuma. U svom opisu APR, Majls je predložio nisku ligaturu donje mezenterične arterije. Međutim, bilo je kontroverzi oko toga koji bi trebalo da bude najbolji nivo za ligiranje arterije kod radikalne resekcije.

Sir Berkli Džordž Endrju Mojnihan (*Berkeley George Andrew Moynihan*, eng.) se zalagao za visoku vaskularnu ligaturu u cilju adekvatne limfadenektomije, navodeći da je operacija kod maligne bolesti zapravo operacija limfnog sistema, a ne samo zahvaćenih organa, što predstavlja koncept koji se i danas koristi (112). U nastojanju da smanji komplikacije i stope mortaliteta nakon APR, Henri Hartman (*Henri Hartmann*, eng.) je 1921. godine uveo prednju resekciju rektuma sa sigmoidnom kolostomom na levom boku, čime su sačuvani distalna trećina rektuma i analni sfinkteri. Iako je bilo manje morbiditeta i mortaliteta kod „Hartmannove procedure“, pacijenti su i dalje imali trajnu stomu, a primarna indikacija za ovu proceduru bili su proksimalni karcinomi rektuma (113).

Niska prednja resekcija (*Low Anterior Resection*, LAR, eng.) je stekla popularnost zahvaljujući podacima Golighera i saradnika koji su smatrali da lokalno širenje kod karcinoma rektuma u većini slučajeva nije prelazilo 2 cm od ivica tumora, te da je margina distalne resekcije (Distal Resection Margin, DRM, eng.) od 5 cm bila dovoljna za radikalnu resekciju (114).

Za sigurnu granicu i adekvatnu onkološku resekciju se od tada smatra udaljenost od 2 cm ispod nivoa distalne margine tumora ili 1 cm za karcinome koji se nalaze na ili ispod mezorektalne margine ili nakon neoadjuvantne hemoradioterapije (115). Razvoj hirurških staplera sedamdesetih godina prošlog veka, posebno kružnih intraluminalnih staplera, bio je

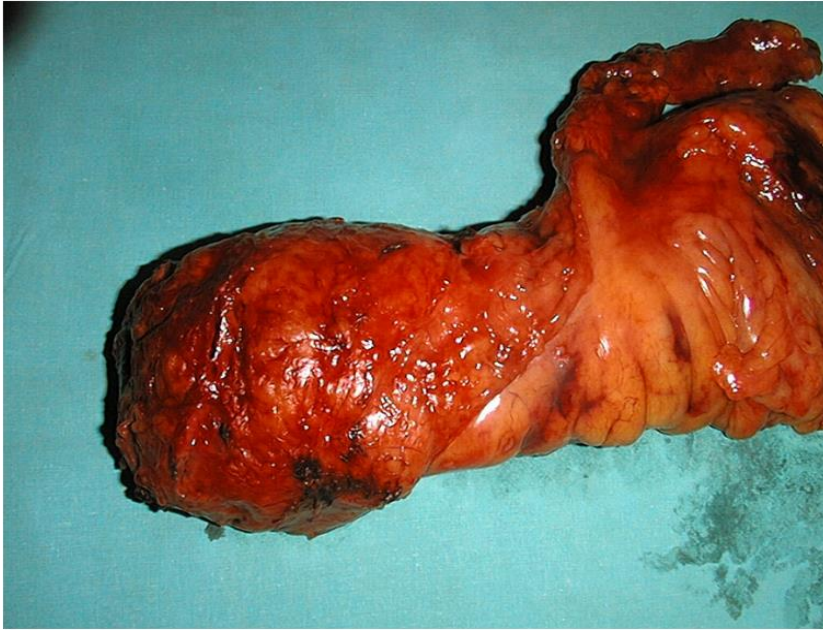
tehnološki napredak koji je donju anastomozu učinio tehnički mogućom, sa stopama dehiscencije sličnim onima kod ručno šivenih anastomoza (116). Dvostruka stapler tehnika ubrzala je stvaranje niskih kolorektalnih anastomoza kod LAR, čak i u uskoj karlici, umanjujući probleme u spajanju segmenata creva različitih veličina i intraoperativnu kontaminaciju (117).

Ipak, najznačajniji doprinos unapređenju hirurgije karcinoma rektuma i poboljšanju preživljavanja, kao i smanjenju morbiditeta, imala je standardizacija i široka upotreba TME.

Totalna mezorektalna ekscizija (TME)

Glavna indikacija za TME predstavljaju tumori srednje i donje trećine rektuma, bilo u sklopu LAR ili APR. LAR sa TME je doveo do značajnog smanjenja incidencije lokoregionalnih recidiva kod tumora srednjeg i donjeg rektuma. Kod karcinoma gornje trećine rektuma ili tumora koji se od analne linije udaljeni više od 10 cm, moguće je uraditi i transekciju mezorektuma uz zadovoljavajuće onkološke rezultate (118). Tehnika TME je definisana kao „kompletno uklanjanje limfnih nodusa mezorektuma, zajedno sa njegovom intaktnom fascijom koja ga okružuje“. Hild (*Heald*, eng.) je definisao bazične principe na kojima se zasniva TME a koji podrazumevaju prepoznavanje mobilnosti među tkivima različitog embriološkog porekla i oštru disekcija pod direktnom vizuelizacijom prostora između visceralne i parijetalne pelvične fascije (118, 119). Disekcija u ovom avaskularnom embriološkom takozvanom „svetom prostoru“ omogućava en bloc uklanjanje tumorskog tkiva, zajedno sa mezorektumom i intaktnom mezorektalnom fascijom, uz očuvanje autonomnih nerava (119). Disekcija se izvodi kružno sve do mišića levatora (119, 120). Dokaz dobro izvedene TME predstavlja i sam izgled preparata, koji je u poslednje vreme sve više prepoznat kao pouzdan prediktor adekvatne operacije karcinoma rektuma (slika 8) (118).

TME se tradicionalno obavlja otvorenim abdominalnim pristupom. Međutim, napredak tehnologije i hirurške inovacije dovele su do razvoja minimalno invazivnih tehnika, uključujući laparoskopsku TME, robotsku TME i, skorije, transanalnu TME (taTME). Široko rasprostranjeno interesovanje za taTME je podstaknuto širokom lepezom hirurški izazovnih slučajeva, kao što su gojazni, pacijenti muškog pola sa uskom karlicom, kao i svi pacijenti sa karcinomom srednjeg i donjeg rektuma. TaTME je drugačiji koncept u lečenju karcinoma srednjeg i donjeg rektuma. Razlika u odnosu na transabdominalne tehnike je upravo u disekciji distalne trećine rektuma i mezorektuma, najkompikovanijeg dela TME, koji se u slučaju TaTME obavlja kroz anus. Glavne prednosti taTME jesu bolja vizuelizacija prednjeg dela distalnog rektuma, jasnije uočavanje granica distalne resekcione margine i manja manipulacija rektuma i mezorektuma koji sadrže tumorsko tkivo. S obzirom da se taTME razlikuje u mnogim aspektima u odnosu na transabdominalnu tehniku, neophodan je adekvatan trening i učenje tehnike (118).



Slika 8. Hirurški preparat mezorektuma nakon TME.

1.5.2 Neoadjuvantna hemioradioterapija (nHRT)

Zlatni standard u lečenju pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma danas predstavlja nHRT koju sledi TME. Za neresektabilne lokalno uznapredovale karcinome rektuma, preoperativna hemioradioterapija je jedini vid tretmana pri čemu većina ovih tumora postaje resektabilna nakon nHRT (121).

Evropsko udruženje medicinske onkologije (engl. *The European Society of Medical Oncology*, ESMO) preporučuje neoadjuvantnu terapiju u slučajevima uznapredovale bolesti (> T3), zahvaćenosti limfnih nodusa i u slučajevima gde je adekvatna TME upitna (preteće pozitivna CRM) (122). Cilj nHRT je smanjenje veličine ili smanjenje stadijuma tumora u cilju omogućavanja adekvatne hirurške resekcije. U slučajevima gde su zahvaćeni analni sfinkteri, nHRT može smanjiti veličinu tumora i omogućiti sigurnu resekcionu marginu, a samim tim i omogućiti očuvanje analnih sfinktera i kontinenciju. U određenom broju slučajeva, tumori mogu u potpunosti da regrediraju nakon nHRT, što se označava kompletnim odgovorom na nHRT (*complete responders*, eng.). Kompletni odgovor je definisan kao zamena tumorskog tkiva fibroznim tkivom nakon završene radioterapije. Analizom američke nacionalne baze karcinoma (National Cancer Database, eng.) iz 2017. godine, patološki verifikovan kompletni odgovor (engl. *Pathologic complete response*, pCR) je utvrđen u 13% slučajeva (123).

Preporučena doza zračenja na osnovu smernica NCNN (*National Comprehensive Cancer Network*, eng.) iznosi 45-50 Gy u 25-28 frakcija korišćenjem višestrukih polja zračenja (uglavnom tehnikom 3-4 polja). Tačne preporuke za adekvatno pozicioniranje i tehniku zračenja postoje sa ciljem smanjenja volumena tankog creva zahvaćenog poljima zračenja. Period lečenja iznosi oko 5,5 do 6 nedelja, nakon čega sledi preporučeni period od 5 do 10 nedelja pre nego što se pristupi operativnom lečenju (60).

ESMO smernica preporučuje kraći ciklus (ukupno 25 Gy podeljenih u 5Gy po frakciji u trajanju od nedelju dana) ili duži ciklus hemioradioterapije (45-50 Gy podeljenih u 25-28 frakcija), u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) (122).

Glavne prednosti nHRT uključuju: (1) tumorsko tkivo je podložnije radioterapiji pre operacije i efekat lečenja je bolji u odnosu na postoperativnu radioterapiju, pošto lokalno snabdevanje krvlju nije oštećeno a oksigenacija tumora je važna za osetljivost na zračenje; (2) preoperativna nHRT može smanjiti veličinu tumora, što se prikazuje smanjenom debljinom invadiranog crevnog zida i smanjenim broj metastatskih limfnih nodusa, nekada i do nivoa pCR; tako preoperativna hemoradioterapija može povećati stopu R0 resekcije i stopu očuvanja analnog sfinktera; (3) nakon nHRT, u tumorskom tkivu se javljaju nekroza i fibroza u različitom opsegu, broj aktivnih tumorskih ćelija je u velikoj meri smanjen, a verovatnoća širenja i rasejavanja tumorskih ćelija tokom operacije je smanjena, tako da se smanjuje stopa lokalnog recidiva; (4) kako je struktura trbušnih organa bez oštećenja i prisutne adhezije pre započinjanja neoadjuvantne radioterapije, stopa reakcije na zračenje i akutne toksičnosti su u velikoj meri smanjene; većina pacijenata dobro toleriše opseg terapijskih doza radioterapije; i (5) neoadjuvantna radioterapija poboljšava lokalnu kontrolu bolesti (124).

Danas se sve više ispituje i popularizuje koncept totalne neoadjuvantne terapije (TNT). TNT uključuje kraći ili duži ciklus radioterapije uz punu dozu hemioterapije kao deo neoadjuvantne terapije. Smatra se da TNT ima potencijal da smanji rizik od nastanka sistemske rekurentne bolesti i da poveća stopu histopatološkog i kliničkog odgovora na terapiju. Pored toga, smatra se da bi TNT mogla da poveća šansu za prezervaciju organa kod određenih pacijenata sa karcinomom rektuma (125).

Pored koncepta nHRT i TNT, određeni broj studija favorizuje koncept „gledaj i čekaj“ (*watch and wait*, eng.). Prema ovom konceptu, pacijenti koji nakon nHRT dostignu klinički kompletan odgovor (cCR) mogu imati veći benefit ukoliko ne budu podvrgnuti neposrednom hirurškom lečenju. Ovaj koncept je danas atraktivna alternativa TME posebno kod pacijenata sa karcinomom donjeg rektuma. Smatra se da, pridržavajući se strogih kliničkih, endoskopskih i radioloških kriterijuma, ovi pacijenti mogu imati veće koristi ukoliko nisu podvrgnuti radikalnim operacijama, poput prednje ili intersfinkterične resekcije. Međutim, pokazano je da je kod oko 30% primećen ponovni lokalni rast tumora u periodu od tri godine. Iako je rizik od nastanka udaljenih metastaza kod velikog broja pacijenata praćenih ovim konceptom lečenja generalno mali, što pokazuju skorašnja klinička ispitivanja, podskup pacijenata kod kojih se uoči ponovni lokalni rast tumora, u značajnom je riziku od razvoja metastastke bolesti i, samim tim, ovi pacijenti imaju lošiju prognozu (126).

1.6 Procena odgovora na terapiju kod pacijenata sa karcinomom rektuma

Još uvek se traga za idealnim načinom procene odgovora na primenjenu nHRT kod pacijenata sa karcinomom rektuma. Naučnici neprestano razvijaju i predlažu različite sisteme bodovanja i objektivne pokazatelje uspeha, odnosno, neuspeha terapije. Trenutno, jedina validirana mera odgovora na terapiju sadržana je u vodičima RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*, eng.), gde se kao objektivna mera posmatra promena u kraniokaudalnoj dužini solidnog tumora. Po ovim vodičima, potrebna je stopa smanjenja od 30% da bi se odgovor na terapiju smatrao dobrim ili zadovoljavajućim. Međutim, u ovim vodičima nije određena granica potrebna za procenu odgovora kod šupljih organa, kao što je rektum. Procena odgovora kod karcinoma rektuma nakon nHRT se istorijski oslanjala na HP analizu hirurškog preparata, a regresija tumora je označena kao bitan prognostički faktor. Kvalitativna procena stepena fibroze u HP preparatu je vremenom dovela do nastanka gradusa tumorske regresije (TRG, *Tumor regression grade*, eng.), za koju je pokazano da je dobar prediktor ukupnog preživljavanja kao i preživljavanja bez bolesti (127). Do danas je prikazano nekoliko različitih sistema za evaluaciju patološkog TRG (pTRG), od kojih se izdvajaju sistemi po Dworaku (uz modifikovani sistem po Dworaku), Mandaradu, Ryanu, kao i sistem koji se nalazi u zvaničnoj preporuci AJCC, koji je, zapravo modifikovan sistem po Ryanu (Tabela 3)(128-130). Na osnovu različitih osobina tumora nakon završene neoadjuvantne terapije, formiran je i predstavljen yTNM sistem od strane AJCC, koji predstavlja određivanje stadijuma karcinoma nakon nHRT (47).

Tabela 3. Različiti sistemi procene stepena tumorske regresije (TRG)

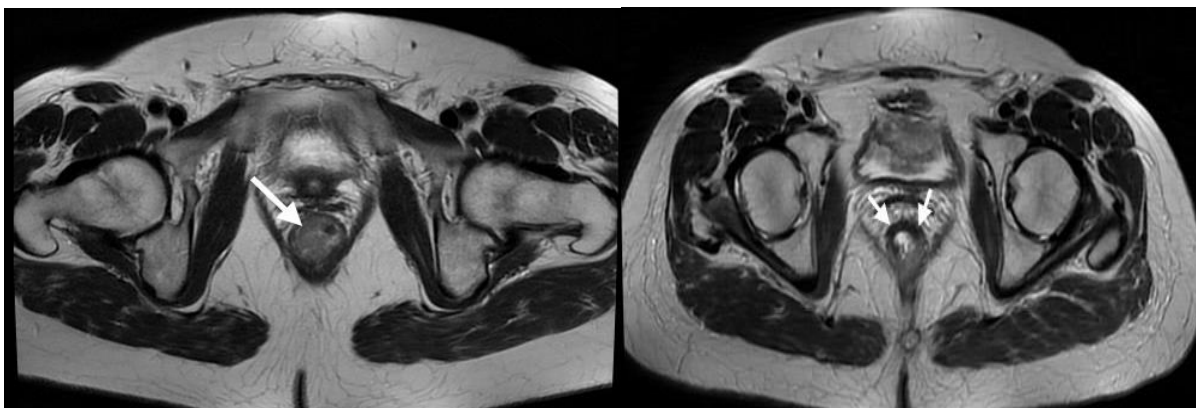
Stepen tumorske regresije (engl. TRG)	Dworak (128)	Mandard (129)	Ryan (130)	AJCC (47)	Modifikovani Dworak (pT+pN)
Kompletna regresija	Nema tumorskih ćelija (TRG 4)	Nema preostalih tumorskih ćelija (TRG 1)	Nema prisutnih tumorskih ćelija, ili pojedinačnih ćelija, ili malih grupa tumorskih ćelija (TRG 1)	Nema preostalih tumorskih ćelija (TRG 0)	Nema tumorskih ćelija (TRG 4)
Skoro kompletna regresija	Veoma malo tumorskih ćelija (TRG 3)	Retke preostale tumorske ćelije (TRG 2)	-	Pojedinačne ili male grupe tumorskih ćelija (TRG 1: umeren odgovor)	Veoma malo tumorskih ćelija (jedan ili dva mikroskopska fokusa < 0.5 cm u prečniku) (TRG 3)
Umerena regresija	Pretežno fibrozne promene sa malo tumorskih ćelija ili grupa ćelija (TRG 2)	Preovladava fibroza sa većim brojem preostalih tumorskih ćelija (TRG 3)	Fibroza preovladava u odnosu na preostali tumor (TRG 2)	Fibroza preovlađuje u odnosu na preostali tumor (TRG 2: minimalan odgovor)	Pretežne fibrozne promene sa malo tumorskih ćelija ili grupa ćelija (TRG 2)
Minimalna regresija	Dominantna tumorska masa sa očiglednom fibrozom (TRG 1)	Preovladava preostali tumor koji premašuje fibrozu (TRG 4)	Tumor preovladava u odnosu na fibrozu ili bez fibroze uz obimno preostalo tumorsko tkivo (TRG 3)	Preovladava skoro neizmenjeno tumorsko tkivo (TRG 3: slab odgovor)	Dominantna tumorska masa (> 50%) sa očiglednom fibrozom ili bez regresije (TRG 1)
Bez regresije	Bez regresije (TRG 0)	Bez regresivnih promena (TRG 5)	-	-	-

Pored toga, jedan od najčešće korišćenih parametara procene odgovora na terapiju predstavlja kompletan odgovor (Complete response, CR, eng.), koji može biti histopatološki (pCR) i klinički (cCR). pCR predstavlja potpuno odsustvo malignih ćelija na uzorku dobijenom nakon hirurške resekcije kod pacijenata koji su prethodno lečeni nHRT. U većini studija, pCR je predstavljen kao ypT0N0. Isti ishod (pCR) je u nekoliko studija predstavljen kao ekvivalentan sa TRG4, prema sistemu stepena regresije tumora koji su razvili Dworak i saradnici (iako u svom osnovnom radu Dworak nije pronašao nijednog pacijenta sa TRG4 među 17 uzoraka) (128,131). pCR se ne može utvrditi pre hirurške resekcije. Dakle, rezultati na primenjenu nHRT se procenjuju digitalnim rektalnim pregledom, rektoskopijom (sa ili bez biopsije) i radiološkim metodama (MR, CT, PET/CT). Termin koji označava nestanak karcinoma je cCR. cCR predstavlja surogat parametar koji se koristi uglavnom kada se razmatraju poštedni terapijski pristupi nakon završene nHRT (131).

1.6.1 MR u proceni odgovora na nHRT kod pacijenata sa karcinomom rektuma

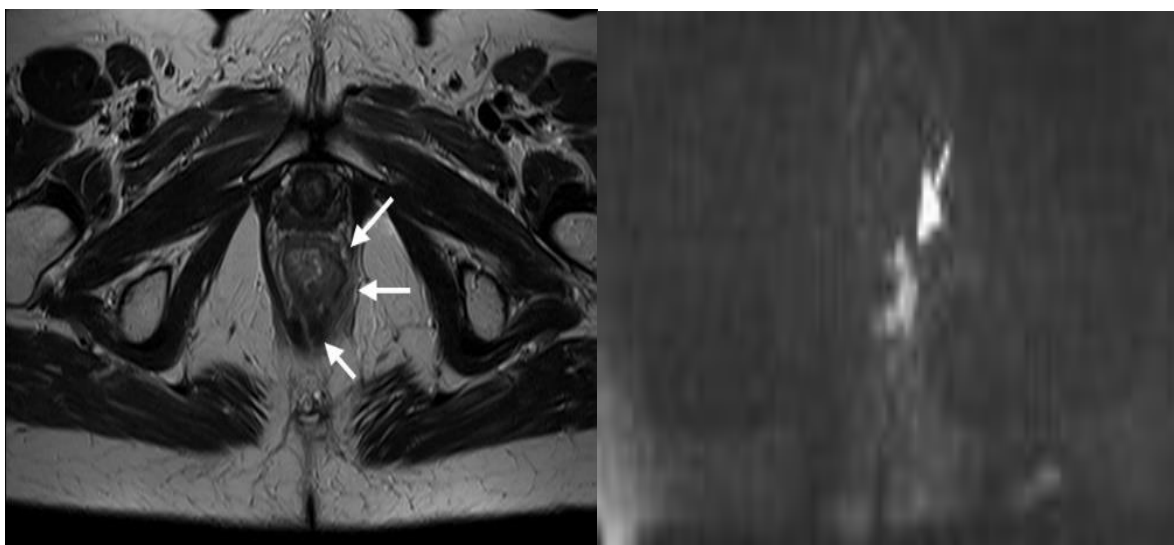
Na osnovu rezultata brojnih studija, Lambregts i saradnici u svom preglednom članku iz 2019. godine navode preporuke za izvođenje kontrolnog MR pregleda u cilju procene odgovora na nHRT kod pacijenata sa karcinomom rektuma. Iako vreme proteklo od završene terapije do kontrolnog MR pregleda nije strogo definisano, podaci iz literature sugerisu da je do uočavanja adekvatnog terapijskog odgovora potrebno najmanje 8 nedelja, međutim, duži vremenski period bi potencijalno mogao doprineti boljem prikazu postterapijskih promena.

Sama tehnika pregleda u proceni odgovora na primenjenu nHRT ne razlikuje se od inicijalnog pregleda MR. Uspešan terapijski odgovor karakterišu smanjenje veličine karcinoma i pojava fibrozne transformacije. Usled nastalih fibroznih promena, loža tumora u T2-weighted sekvenci MR pregleda postaje hipointenzna (slika 9). U ređim situacijama, u loži tumora će doći do porasta intenziteta signala zbog nastale acelularne mucinozne transformacije. Uprkos hiperintenznom izgledu tumorske lože, acelularna mucinozna transformacija smatra se dobrim prognostičkim znakom.

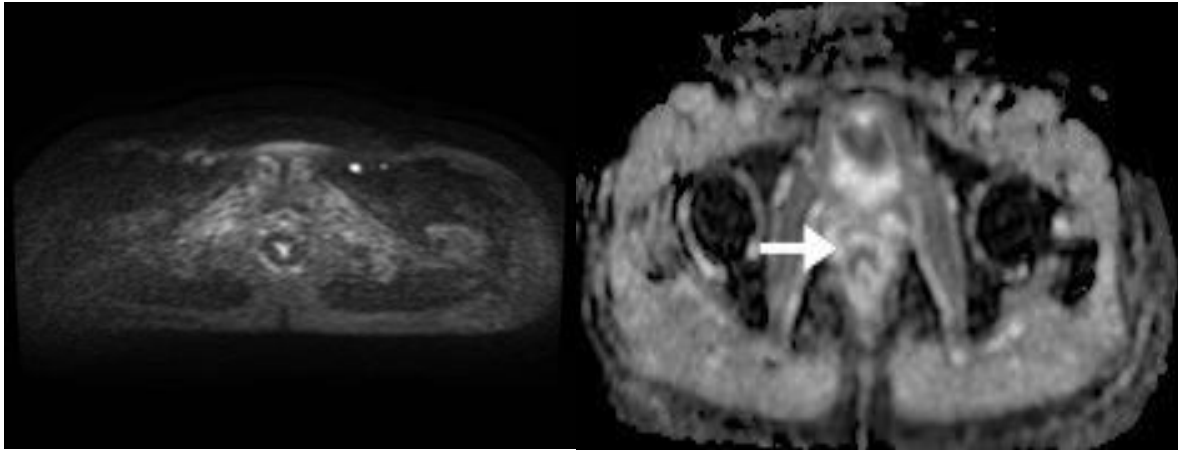


Slika 9. T2-weighted sekvenca u aksijalnoj ravni pre i nakon nHRT. Na inicijalnom pregledu uočava se tumorska promena donjeg rektuma sa tipičnim intermedijarnim signalom tumorskog tkiva (strelica) dok se na postterapijskom pregledu u tumorskoj loži uočava polumesečasta homogena hipointenzna zona (strelice) koja odgovara terapijom indukovanoj fibrozi bez vizualizacije vijabilnog tumora (histopatološki potvrđen kompletan odgovor).

Kao što je već navedeno, DWI sekvenca ima veći značaj u proceni odgovora na nHRT u odnosu na inicijalni MR pregled kod pacijenata sa karcinomom rektuma. Ova sekvenca predstavlja tehniku zasnovanu na difuziji molekula vode kroz ekstracelularni prostor i iskazuje se kroz različite b vrednosti. Ove vrednosti najčešće su u opsegu od 800 do 1000 s/mm². Zbog slobodne difuzije vode u normocelularnim tkivima dolazi do pada u intenzitetu signala pri visokim b vrednostima. Kod visokocelularnih tkiva, poput tumorskog, postoji ograničena difuzije vode, te postoji viši signal pri većim b vrednostima. DWI se interpretira zajedno sa pripadajućom, automatski generisanom ADC (*apparent diffusion coefficient*, eng) mapom čije su vrednosti obrnuto proporcionalne celularnosti tkiva. Tako će tkiva sa slobodnom difuzijom pokazivati visok signal u ADC, dok će tkiva sa restrikcijom difuzije karakterisati nizak ADC signal. Visok signal na DWI unutar zida ili fibroze na mestu lože tumora odgovaraće rezidualnom tumoru, dok odsustvo signala ukazuje na kompletni odgovor na primenjenu nHRT (slike 10 i 11). Zato je preporučeno uključivanje ove sekvence u standardni protokol procene odgovora na nHRT. Granična vrednost prilikom analize limfnih nodusa na kontrolnom MR postavljena je na 5 mm, pri čemu se limfni nodusi jednaki ili veći od ove dimenzije smatraju suspektim, bez interpretacije drugih morfoloških osobina nodusa (74, 132).



Slika 10. Tumorska promena prikazana na T2-weighted i DWI sekvencama nakon nHRT na kojima se uočava parcijalan odgovor (prisutan kombinovano intermedijarni i hipointenzni signal tumorskog tkiva i fibroze u T2-weighted i znaci restrikcije difuzije na DWI sekvenci).



Slika 11. DWI i ADC prikaz postterapijskog MR pregleda. U DWI sekvenci se ne uočavaju fokusi visokog intenziteta signala u loži tumora koji bi odgovarali vijabilnom tumoru. U ADC se uočava niskointenzna polumesečasta zona (strelica) koja u korelaciji sa nalazom DWI sekvence odgovara gustoj fibrozi.

Stepen tumorske regresije dobijen pregledom MR (mrTRG) analogna je metoda pTRG-a. mrTRG je validirani parametar koji se oslanja na principe modificiranog Mandaradovog sistema TRG za procenu odgovora na nHRT. mrTRG klasifikuje odgovor nakon tretmana koristeći pet kategorija, na osnovu proporcije srednjeg intenziteta tumorskog signala naspram niskog intenziteta signala fibroze unutar tumora. Prednost mrTRG u odnosu na pTRG sagledava se u mogućnosti procene odgovora tumorskog tkiva na terapiju pre operacije, planiranju personalizovanog plana lečenja, dodatnu upotrebu hemioterapije ili odlaganje operacije. mrTRG takođe ima prednost u odnosu na pTRG u jednostavnom poređenju sa određenim stadijumom pre tretmana i u mogućnosti sagledavanja celog tumora, smanjujući heterogenost i greške u interpretaciji. Međutim, postoje određeni izazovi prilikom korišćenja mrTRG. Prvo, postoji nekoliko različitih skala, od kojih su najpopularnije skale Mandarada i Dworaka. Mandarad 1, 2 i Dworak 3, 4 mogu se koristiti za definisanje dobrog odgovora na nHRT, a Mandarad 3, 4, 5 i Dworak 0, 1, 2 za definisanje lošeg odgovora (Tabela 4). Treba napomenuti da neki autori smatraju da je stepen slaganja između mrTRG i pTRG nizak (133). Naime, smatra se da pouzdanost magnetno rezonantnog pregleda kod pacijenata sa karcinomom rektuma dramatično opada nakon nHRT.

Tabela 4. Definicije pojedinačnih kriterijuma mrTRG (133).

Ocena	Definicija
mrTRG 1	Kompletna regresija (odsustvo signala tumora i jedva vidljiva ožiljna promena koja je povezana sa tretmanom)
mrTRG 2	Dobra regresija (pretežna fibroza niskog intenziteta signala bez očiglednih područja signala srednjeg intenziteta)
mrTRG 3	Umerena regresija (pretežna fibroza niskog intenziteta signala, ali postoje očigledna područja signala srednjeg intenziteta)
mrTRG 4	Blaga regresija (mala područja fibroze niskog intenziteta signala ili mukusa, ali prisustvo pretežno tumorskog tkiva)
mrTRG 5	Bez regresije (signala srednjeg intenziteta, isti izgled kao i originalni tumor)

1.6.2 Volumetrijska i histogramska analiza kao napredne MR tehnike u predikciji i proceni odgovora karcinoma rektuma na primenjenu nHTR

Napredne MR tehnike, iako još uvek nisu sastavni deo standardnog MR pregleda čine značajne dodatne alatke sa velikim potencijalom za upotrebu u dijagnostici karcinoma rektuma.

Jedna od naprednih MR tehnika je volumetrijska analiza, softverska metoda analize karakteristika tumora koja bi mogla imati velike mogućnosti u proceni i predviđanju odgovora na primenjenu terapiju merenjem volumena tumora na MR pregledu pre i nakon primenjene nHRT. MR volumetrija predstavlja kvantitativnu tehniku koja podrazumeva merenje zapremine tumora ili specifičnih regiona od interesa (ROI) unutar samog tumora (134, 135).

Sa druge strane, histogramska analiza podrazumeva statističku analizu intenziteta piksela unutar slike dobijene MR pregledom, kojom se svaki voksel regije od interesa pretvara u histogram, čime se omogućava dobijanje informacija o homogenosti odnosno heterogenosti tkiva. Histogramskom analizom dobija se više parametara, između ostalih:

- **Mean:** Predstavlja prosečnu vrednost intenziteta piksela u regionu tumora. Kod karcinoma rektuma, veće srednje vrednosti su povezane sa lošijom prognozom i ukazuju na agresivniji fenotip tumora (136).
- **Standardna devijacija:** Mera širenja ili varijabilnosti intenziteta piksela unutar tumora. Odražava heterogenost tumora, sa višim vrednostima koje ukazuju na veće varijacije u intenzitetu piksela.
- **Skewness:** Mera asimetrije histogramske distribucije. Pokazuje da li su intenziteti piksela nagnuti ka svetlijem ili tamnijem kraju spektra. Pozitivna kosina ukazuje na duži pravac prema svetlijim intenzitetima, dok negativna kosina ukazuje na duži pravac prema tamnijim intenzitetima. Studije su pokazale da su veće pozitivne vrednosti iskrivljenosti povezane sa lošijom prognozom. Pozitivna iskrivljenost može ukazivati na povećanu vaskularnost i agresivnost tumora. Viša heterogenost u skewness mapi korelira sa većim benefitom od nHRT (137).
- **Kurtosis:** Mera zaravljivosti/zašiljenosti distribucije histograma. Pruža informacije o obliku distribucije i da li je više ili manje koncentrisana oko srednje vrednosti. Više vrednosti ukazuju na zašiljenu distribuciju, dok niže vrednosti ukazuju na ravniju distribuciju. Rezultati studije pokazali su da su više vrednosti ovog parametra povezane sa lošijom prognozom kod pacijenata sa karcinomom rektuma (138).
- **Percentili:** Predstavljaju specifične tačke u distribuciji histograma, kao što su 5, 25, 50 (medijana), 75, i 95. percentili. Oni pružaju informacije o širenju intenziteta piksela unutar tumora i mogu pomoći u identifikaciji odstupanja ili ekstremnih vrednosti.
- **Entropija:** Mera slučajnosti ili neizvesnosti distribucije intenziteta piksela. On kvantifikuje sadržaj informacija histograma i odražava heterogenost tumora. Više vrednosti entropije ukazuju na veću heterogenost. Povećana heterogenost može ukazivati na nekrozu tumora, hipoksiju ili agresivniju biologiju tumora (139).

Pored pomoći u planiranju lečenja i proceni odgovora, volumetrijska i histogramska analiza su pokazali potencijal kao prognostički alati kod lokalno uznapređovalog karcinoma rektuma. Studije su pokazale da su određeni parametri histograma, kao što su skewness i kurtosis, povezani sa agresivnošću tumora i ukupnim preživljavanjem. Uključivanjem ovih parametara u prognostičke modele, mogao bi se predvideti terapijski ishod i u skladu sa tim prilagoditi strategije lečenja (140).

2. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi dijagnostičku tačnost pojedinih morfoloških parametara magnetno-rezonantnog pregleda za predviđanje odgovora na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma u korelaciji sa histopatološkim nalazom kao zlatnim standardom.
2. Ispitati značaj histogramске analize morfoloških i funkcionalnih parametara magnetno-rezonantnog pregleda određenih pre i posle terapije za procenu i predviđanje ishoda nakon nHRT.
3. Utvrditi značaj volumetrijske analize u proceni i predikciji odgovora lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma na nHRT.

3. Materijal i metode

3.1 Tip studije

Istraživanje je sprovedeno po tipu kohortne studije u Odseku digestivne radiologije Centra za radiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u periodu od početka 2020. do avgusta 2023. godine. Saglasnost za sprovođenje istraživanja dobijena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (n°:17/X-7).

3.2. Selekcija ispitanika

U studiju je uključen 71 pacijent sa histopatološki potvrđenim karcinomom rektuma i lokalno uznapredovalom bolešću. Ovaj broj ispitanika je dobijen na osnovu podataka iz literature o incidenci lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma i dijagnostičke vrednosti MR pregleda u preoperativnoj evaluaciji pacijenata (77,141). Svi pacijenti imali su inicijalni MR pregled učinjen najmanje dve nedelje nakon HP verifikacije, kao i kontrolni MR pregled šest do osam nedelja nakon završetka hemioradioterapije. U studiju su uključeni samo pacijenti koji su nakon neoadjuvantne hemioradioterapije terapije operisani.

Kriterijumi za uključivanje bili su:

- 1) histopatološka potvrda karcinoma rektuma;
- 2) lokalno uznapredovali karcinom rektuma definisan na inicijalnom MR pregledu kao T3+ i/ili tumor bilo kog stadijuma sa pozitivnim limfonodalnim statusom i/ili znaci infiltracije MRF;
- 3) sprovedena neoadjuvantna nHRT sa ukupnom radijacionom dozom od 50,4 Gy u 28 frakcija, dnevna frakcija 1,8 Gy sa hemiopotencijacijom u 1. i 5. nedelji primenom 5-fluorouracila;
- 4) učinjen inicijalni i kontrolni MR pregled.

Kriterijumi za isključivanje bili su:

- 1) pacijenti mlađi od 18 godina;
- 2) pacijenti koji imaju kontraindikacije za pregled MR-om (metalni implantati);
- 3) izostanak operativnog lečenja;
- 4) tehnički neadekvatno učinjen neki od navedenih MR pregleda;
- 5) metastatska bolest u trenutku dijagnoze.

3.3. Način praćenja ispitanika i instrumenti merenja

Nakon pripreme pacijenata koja je podrazumevala primenu klizme radi čišćenja lumena rektuma uz primenu spazmolitika hioscin-butilbromid (Buscopan) u dozi od 20mg intravenski, neposredno pre pregleda, pristupalo se snimanju. U preoperativnoj dijagnostici, inicijalni i postterapijski MR pregled radjeni su na aparatu jačine 1,5 T (Signa HDxt, GE Healthcare, Waukesha, WI, SAD) sa korišćenjem zavojnice za telo i zavojnice za kičmu u cilju optimizacije odnosa “signal-to noise ratio”.

Pregledi su snimani po istom protokolu za karcinom rektuma, koji je uključivao: standardne T2-weighted *turbo spin-echo* (TSE) sekvence u aksijalnoj i sagitalnoj ravni kroz čitavu karlicu odnosno od nivoa račve aorte do sfinktera i od jednog do drugog bočnog zida karlice, debljine preseka 5mm; T2-weighted sekvencu u koronalnoj i aksijalnoj ravni visoke rezolucije (debljine preseka 3mm) paralelno i perpendikularno na dužu osovinu tumora kao i koronalnu sekvencu paralelno sa strukturama analnog kanala za karcinome donje trećine rektuma; difuzioni imidžing (DWI) sa različitim b vrednostima ($b = 0 \text{ s/mm}^2$, $b = 2000 \text{ s/mm}^2$) primenom *single shot echo-planar* sekvence. Iz navedenih b vrednosti automatski su primenom monoeksponencijalnog matematičkog modela generisane vrednosti mape prividnog koeficijenta difuzije (ADC).

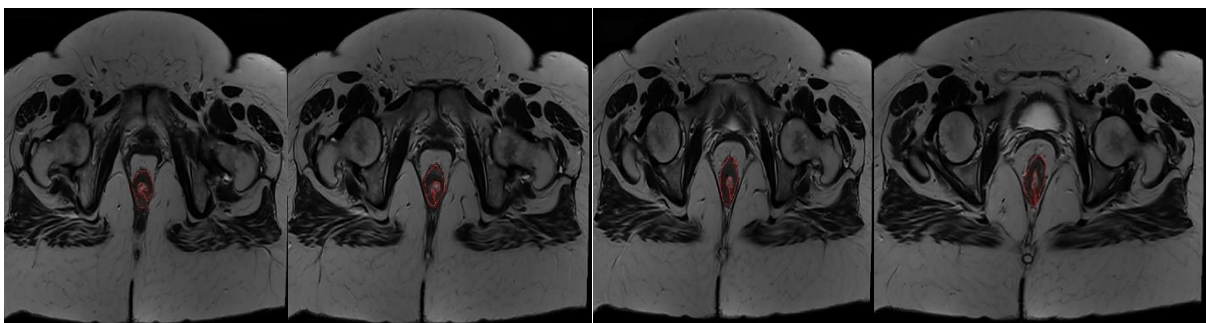
Dva radiologa su analizirala sledeće parametre konsenzusom: lokalizaciju tumora, kraniokaudalni dijametar tumora, prisustvo ekstramuralne propagacije tumora, limfonodalni status, procenu tumorske infiltracije mezorektalne fascije (MRF), procenu ekstramuralne vaskularne invazije po Smithu, lokalni stadijum tumora pre i nakon nHRT. Analiza tumora na oba navedena pregleda (*staging i restaging*) vršena je na osnovu važećih preporuka Evropskog udruženja gastrointestinalnih i abdominalnih radiologa (ESGAR, *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*, eng.) Osim navedenog, procenjivan je stepen odgovora tumora na primenjenu terapiju uz analizu standardnih i ciljanih T2-weighted TSE sekvenci, DWI parametara i ADC mape. Korišćen je scoring sistem koji je uspostavila MERCURY (Magnetic Resonance Imaging and Rectal Cancer European Equivalence Study) grupa za mrTRG (82). Konstrukcija mrTRG je zasnovana na patološkom TRG (pTRG). Klasifikacija mrTRG-a se oslanja na relativnu prevalenciju intenziteta signala fibroznog i/ili tumorskog tkiva. U kontekstu radiologije, stepen 1 označava kompletan radiološki odgovor koji karakteriše prisustvo linearnog ili polumesečastog ožiljka. Stepen 2 označava skoro kompletan odgovor, pri čemu se na MR pregledu detektuje gusta fibroza bez vidljivog rezidualnog tumora, sugerišući minimalnu rezidualnu bolest ili odsustvo tumora. Stepen 3 odgovara umerenom odgovoru, gde više od 50% područja pokazuje fibrozu ili mucin, praćen vidljivim signalom tumorskog tkiva. Stepen 4 ukazuje na minimalan odgovor na lečenje, pri čemu na MR nalazu dominira signal tumorskog tkiva prožet manjim fokusima fibroze ili prisustva mucina. Na kraju, stepen 5 označava odsustvo odgovora na terapiju, koji karakteriše vizualizacija tumora gotovo istog kakav je bio na inicijalnom MR pregledu ili značajan rast tumora.

Korišćenjem softverskog programa MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis, and Visualization*, eng.), razvijenog od strane Centra za informacione tehnologije pri američkom National Institutes of Health (NIH) određivan je volumen tumora na inicijalnom i postterapijskom MR pregledu kao i njihova razlika.

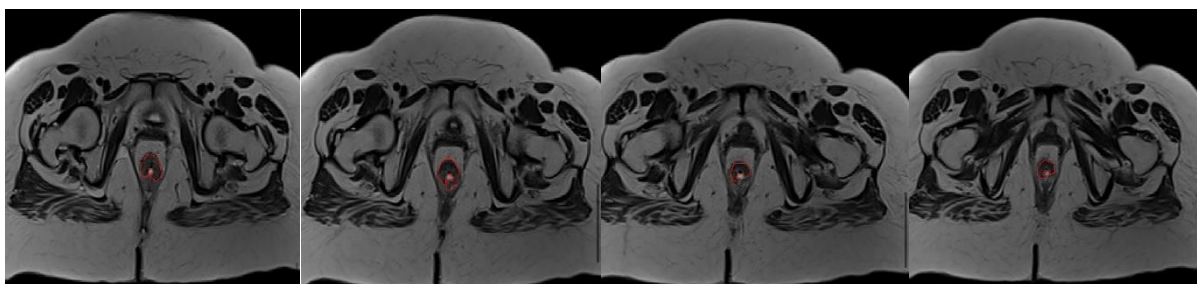
Volumetrijska analiza koristeći MIPAV-a uključivala je učitavanje MR podataka u DICOM formatu, segmentaciju tumorskog tkiva pri čemu su manuelno označavani regioni od

interesa (ROI) na sukcesivnim preseccima T2-weighted sekvence u aksijalnoj ravni, nakon čega je kreiran volumen od interesa (VOI) i izračunavani volumetrijski podaci za izdvojene segmente uz detaljan 2D i 3D prikaz na oba MR pregleda (slike 12 i 13). Za histogramsku analizu u daljem postupku korišćene su odgovarajuće alatke, generisan je histogram piksela unutar odabranog regiona i dobijani kvantitativni podaci o slici analizom distribucije intenziteta piksela (slike 14 i 15). Analizirani su sledeći histogramski parametri:

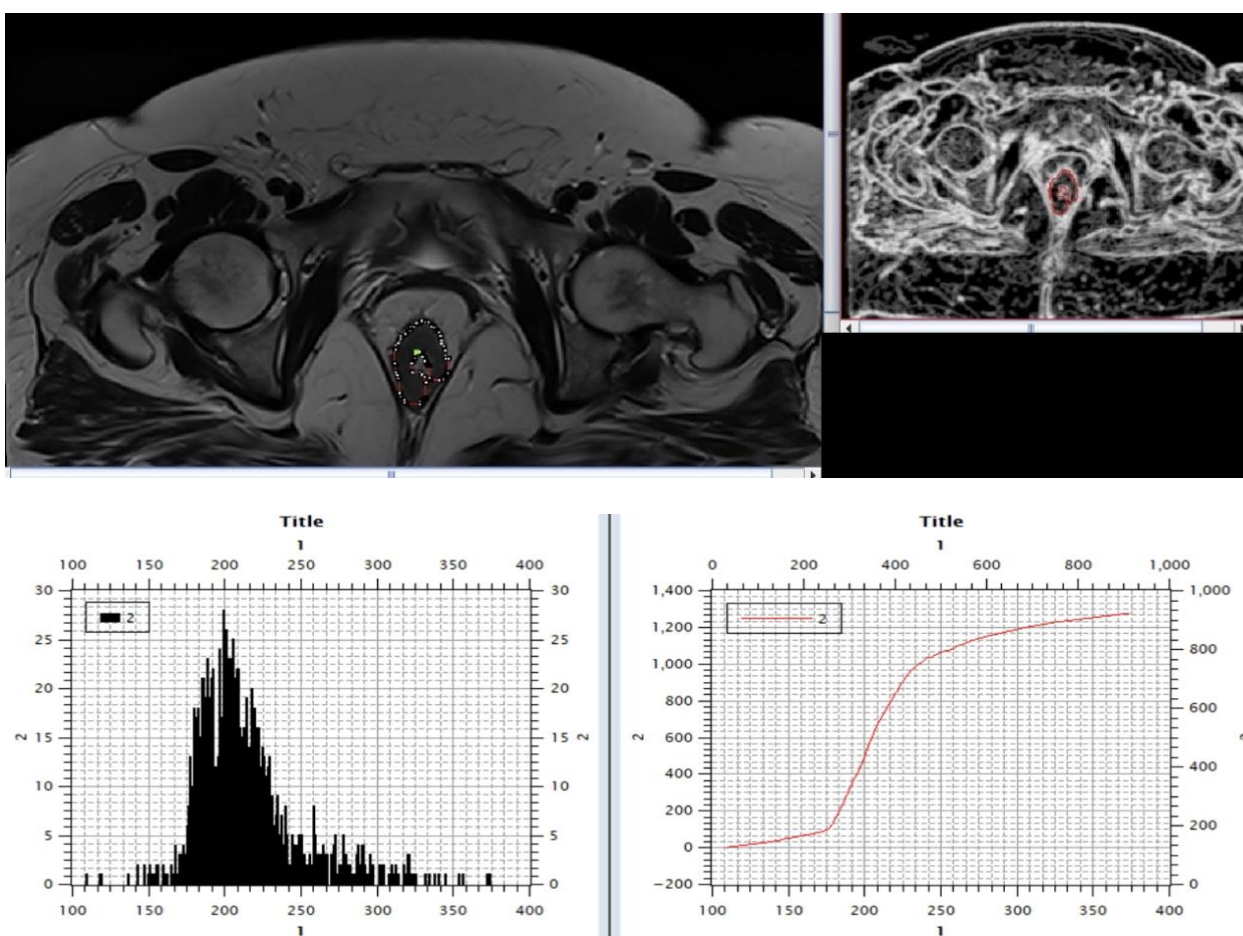
1. Srednja vrednost (*Mean*) koja predstavlja prosečnu vrednost intenziteta piksela u regionu.
2. Standardna devijacija (*Standard Deviation*), odnosno mera varijacije intenziteta piksela.
3. Medijana (*Median*) koja oslikava srednju vrednost intenziteta piksela.
4. Entropija (*Entropy*), koja u kontekstu histogramске analize predstavlja meru neuređenosti intenziteta piksela unutar regiona slike, iskazanom kroz prosečni intenzitet voksel (Avg. voxel int.) i standardnu devijaciju (Std. dev.). Visoka entropija ukazuje na veću varijabilnost u intenzitetima piksela, dok niska entropija sugerise homogeniju sliku.
5. Koeficijent zakrivljenosti (*Kurtosis*) odnosno mera "tačkavosti" distribucije piksela. Visok kurtosis ukazuje na oštrije vrhove, dok nizak sugerise pljosnatiju distribuciju.
6. Koeficijent asimetrije (*Skewness*) odnosno mera asimetrije distribucije piksela. Pozitivan skewness znači da rep distribucije ide prema desno (viši intenziteti), dok negativan skewness znači da rep ide prema levo (niži intenziteti).
7. 5. percentil koji predstavlja vrednost ispod koje se nalazi 5% piksela.
8. 95. percentil koji predstavlja vrednost ispod koje se nalazi 95% piksela.



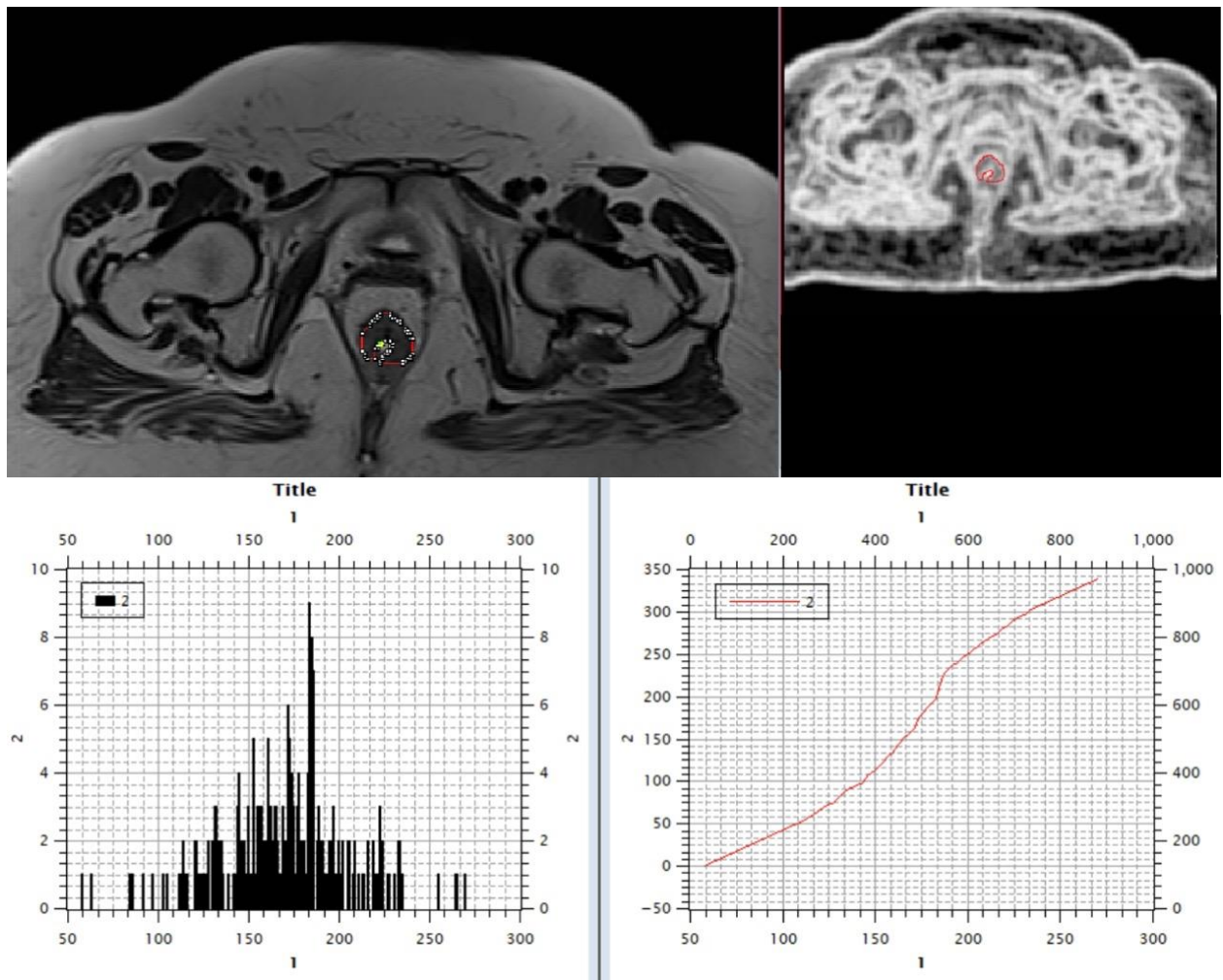
Slika 12. Postupak segmentacije tumorskog tkiva ručnim obeležavanjem ROI na sukcesivnim preseccima T2-weighted aksijalne sekvence preterapijskog MR pregleda nakon čega se izračunava volumen tumorskog tkiva



Slika 13. Postupak segmentacije tumorskog tkiva ručnim obeležavanjem ROI na sukcesivnim preseccima T2-weighted aksijalne sekvence postterapijskog MR pregleda nakon čega se izračunava volumen tumorskog tkiva kao i razlika vrednosti inicijalnog i kontrolnog pregleda



Slika 14. Obeležavanje i izračunavanje parametara histogramске analize preterapijskog MR pregleda



Slika 15. Obeležavanje i izračunavanje parametara histogramске analize postterapijskog MR pregleda

Histopatološki nalaz smatran je zlatnim standardom za procenu dijagnostičke tačnosti pojedinih metoda MR pregleda.

Svi pacijenti operisani su na Klinici za digestivnu hirurgiju (I hirurška klinika) Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, dok su HP nalazi analizirani od strane patologa odeljenja za patologiju iste klinike. Analiza je uključivala više parametara od kojih su za našu studiju najznačajniji bili stadijum bolesti, LVI, gradus tumora kao i patološki odgovor tumora na primenjenu terapiju prema Mandaratu (pTRG; TRG 1 — kompletan odgovor, TRG 2 — skoro kompletan odgovor sa gustom fibrozom, TRG 3 — umeren odgovor sa više od 50% fibroze, TRG 4 — slab odgovor sa suptilnim oblastima fibrose pri čemu preovlađuje tumorsko tkivo, TRG 5—bez odgovora) (129).

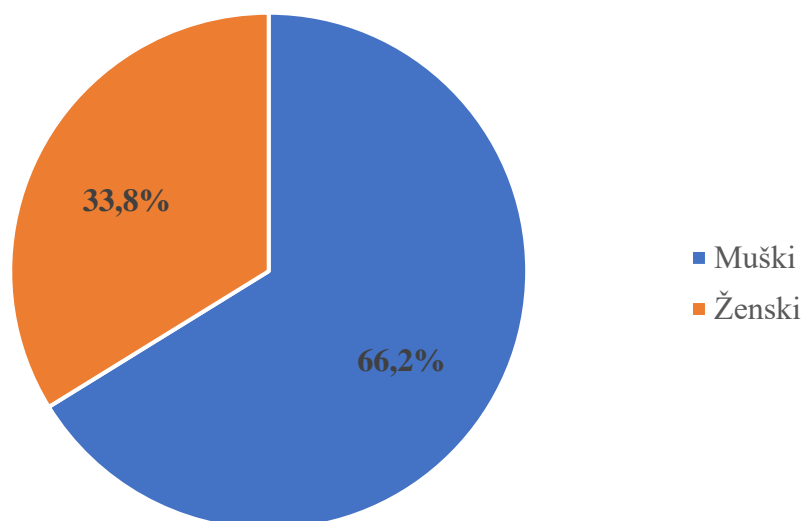
Na kraju, svi pacijenti su klasifikovani u dve grupe: responderi (pTRG 1,2) i non-responderi (pTRG 3–5).

3.4. Statistička analiza

U radu su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, minimalne i maksimalne vrednosti, percentili). Atributivni podaci prikazani su apsolutnim i relativnim učestalostima. Od metoda analitičke statistike korišćeni su: t test za dva zavisna uzorka i t test za dva nezavisna uzorka (parametarski testovi), Mann Whitney U test i Hi-kvadrat test (neparametarski testovi). Receiving operation characteristics (ROC) analiza je korišćena za procenu dijagnostičke vrednosti različitih morfoloških i funkcionalnih parametara dobijenih MR pregledom. Mere dijagnostičke tačnosti testirane su na osnovu senzitivnosti, specifičnosti, pozitivnih i negativnih prediktivnih vrednosti. Senzitivnost je definisana kao procenat pacijenata koji imaju skor ≥ 1 među pTRG odgovorima. Specifičnost je definisana kao procenat pacijenata koji imaju skor < 1 među onima koji nisu odgovorili na pTRG. Pozitivna prediktivna vrednost je definisana kao procenat pTRG odgovora među pacijentima koji imaju skor ≥ 1 . Negativna prediktivna vrednost je definisana kao procenat pacijenata koji nisu odgovorili na pTRG među pacijentima koji imaju skor < 1 . U svim analizama nivo statističke značajnosti je postavljen na $p \leq 0,05$. Za statističku analizu, korišćen je statistički softver SPSS verzija 25 (Čikago, IL, SAD).

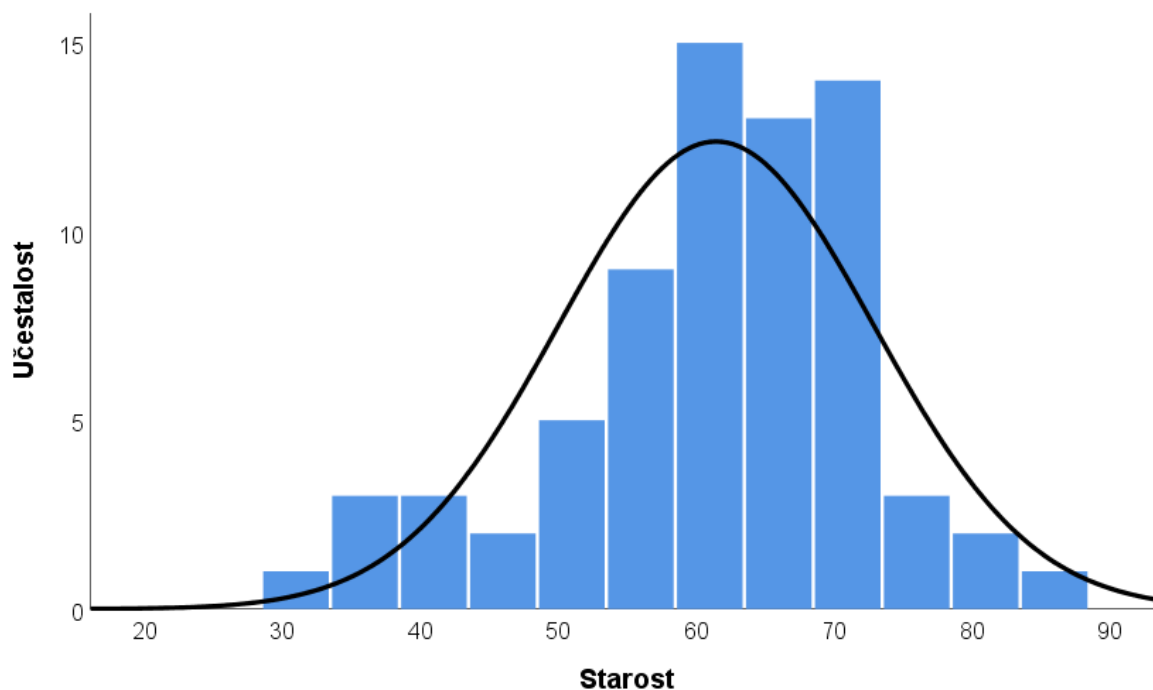
4. Rezultati

Ukupno 71 pacijent sa dijagnostikovanim karcinomom rektuma je uključen u istraživanje. Dve trećine (66,2%) pacijenata bilo je muškog pola, dok je 33,8% bilo ženskog pola. Na Grafikonu 1. prikazana je polna distribucija studijske populacije.



Grafikon 1. Polna distribucija studijske populacije.

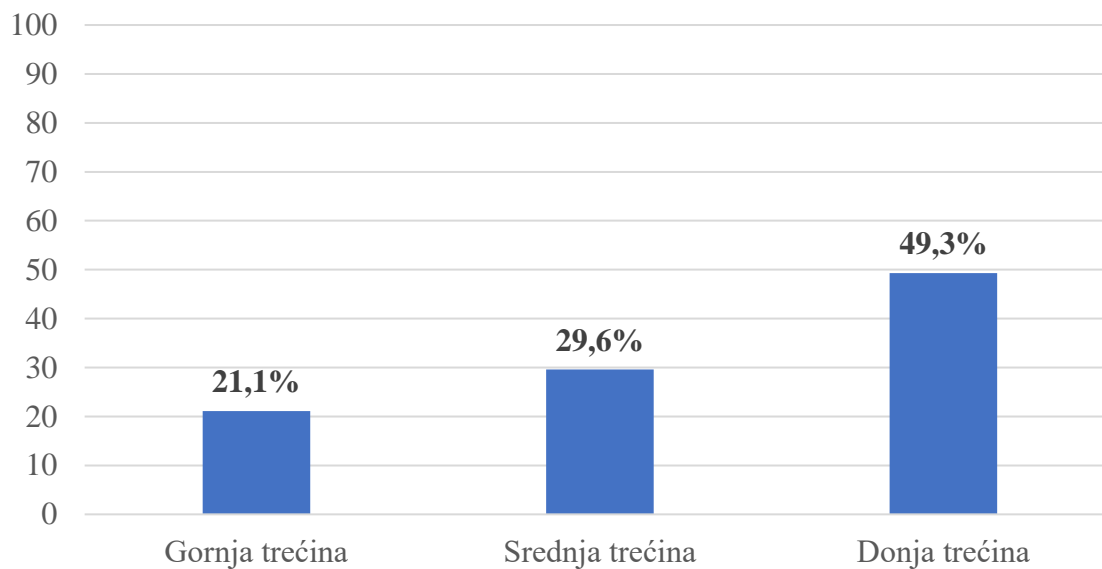
Prosečna starost ispitanika iznosila je $61,45 \pm 11,4$ godina, pri čemu je najmlađi pacijent imao 31 godinu, a najstariji 84 godina. Na Grafikonu 2. prikazana je starosna distribucija studijske populacije.



Grafikon 2. Starosna distribucija studijske populacije.

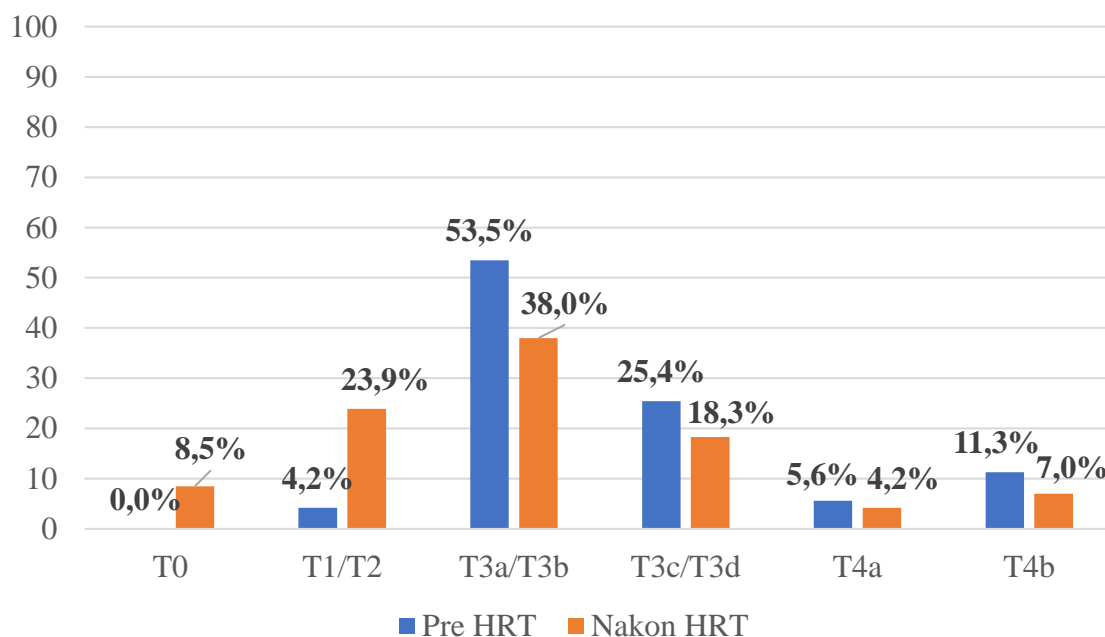
4.1.1. Morfološke karakteristike tumora pre i nakon primenjene nHRT na osnovu MR pregleda

Karcinom je kod 49,3% pacijenata bio lokalizovan u donjoj trećini rektuma, kod 29,6% u srednjoj trećini, dok je kod 21,1% pacijenata bio zastupljen u gornjoj trećini rektuma. Na Grafikonu 3. prikazana je lokalizacija karcinoma u studijskoj populaciji.



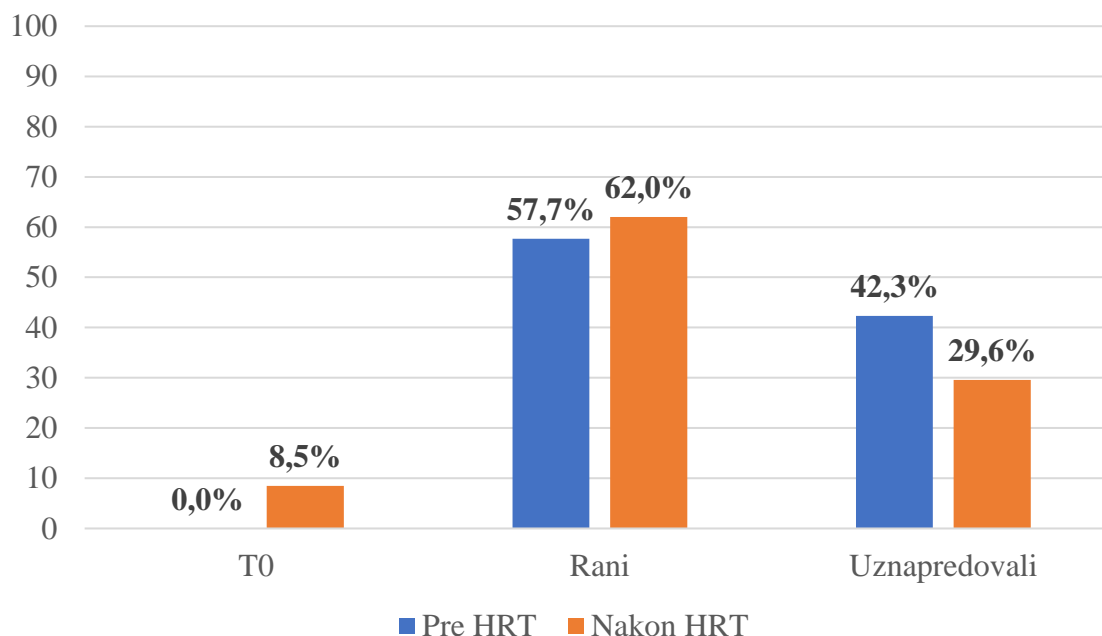
Grafikon 3. Lokalizacija karcinoma u studijskoj populaciji.

Pre primenjene nHRT, više od polovine (53,3%) pacijenata imalo je T3a/T3b stadijum, 25,4% imalo je T3c/T3d stadijum, dok je T4b stadijum imalo 11,3% pacijenata uključenih u istraživanje. Nakon primenjene nHRT, više od jedne trećine pacijenata (38,0%) imalo je T3a/T3b stadijum karcinoma, 23,9% imalo je T1/T2 stadijum, dok je 18,3% pacijenata uključenih u istraživanje nakon primenjene nHRT imalo T3c/T3d stadijum karcinoma. Na Grafikonu 4. prikazana je učestalost T stadijuma karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT.



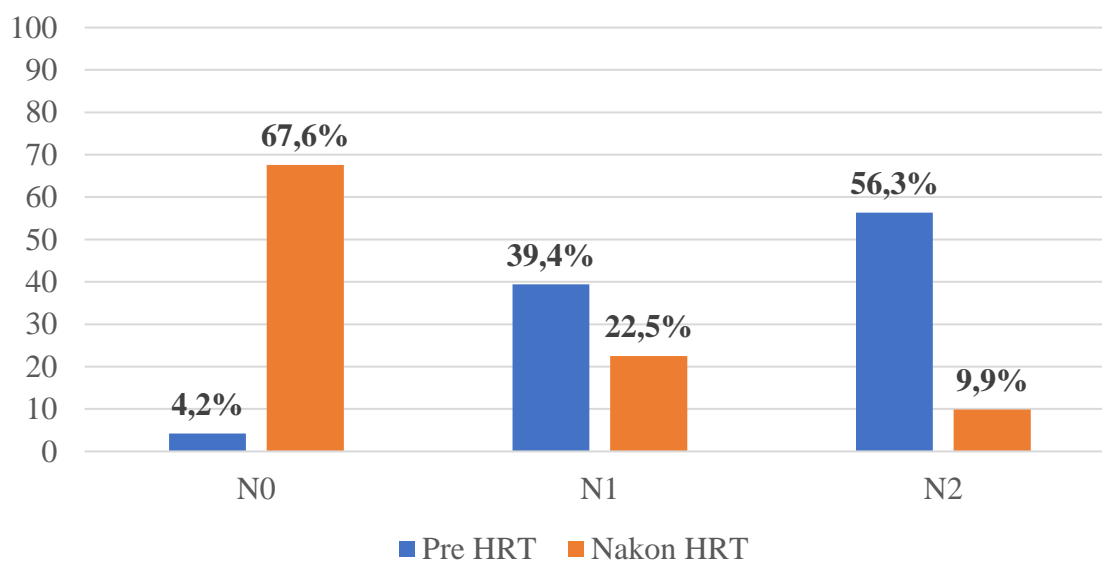
Grafikon 4. Učestalost T stadijuma karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT.

Učestalost T0, ranog i uznapredovalog T stadijuma karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT prikazana je na Grafikonu 5. Rani T stadijum imalo je 42,3% pacijenata, dok je uznapredovali T stadijum imalo 57,7% pacijenata uključenih u istraživanje. T0 stadijum imalo je 8,5% pacijenata, 62,0% imalo je rani stadijum, dok je 29,6% pacijenata uključenih u istraživanje imalo uznapredovali T stadijum nakon primenjene nHRT.



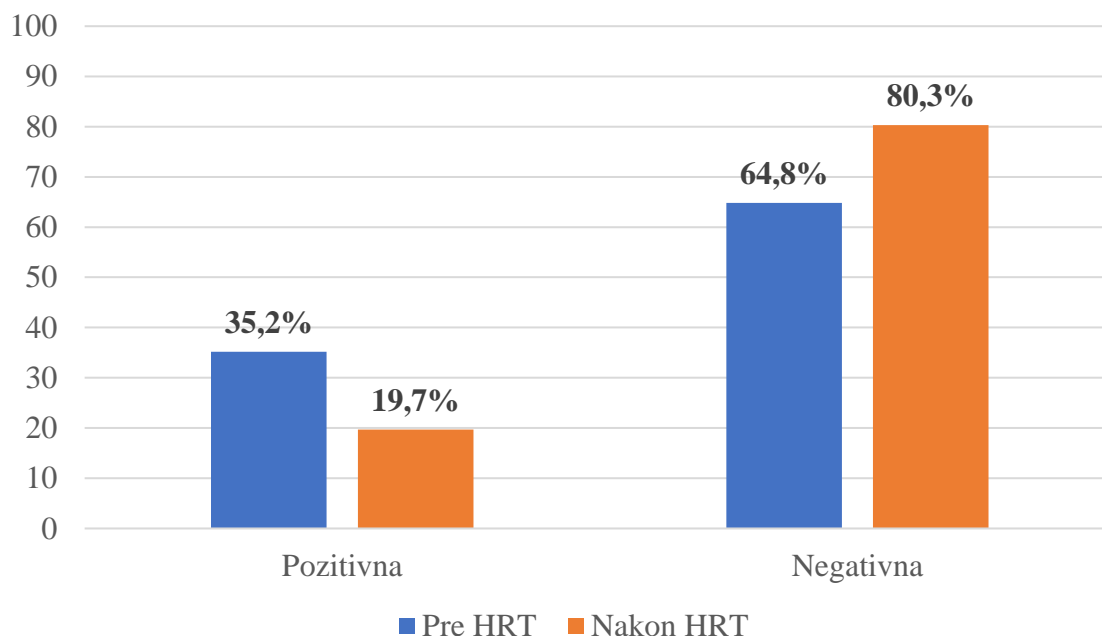
Grafikon 5. Učestalost T0, ranog i uznapredovalog T stadijuma karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT.

Pre primenjene nHRT, više od polovine pacijenata (56,3%) imalo je N2 stadijum, 39,4% imalo je N1 stadijum, dok je N0 stadijum imalo 4,3% pacijenata uključenih u istraživanje. Nakon primenjene nHRT, većina ispitanika imala je N0 stadijum karcinoma, 22,5% imalo je N1 stadijum, dok je 9,9% pacijenata uključenih u istraživanje imala N0 stadijum karcinoma. Na Grafikonu 6. prikazan je N stadijum karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT.



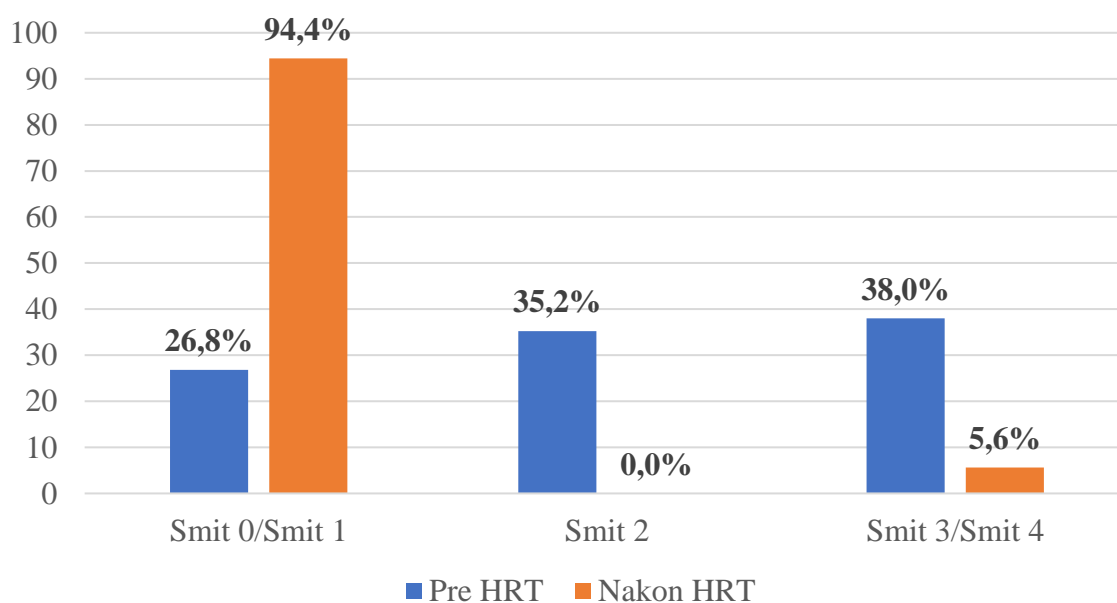
Grafikon 6. N stadijum karcinoma u studijskoj populaciji pre i nakon primenjene nHRT.

Učestalost pozitivne cirkumferentne resekcione margine (CRM) pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 7. Više od jedne trećine (35,2%) pacijenata je pre primenjene nHRT imalo pozitivnu CRM, dok je 64,8% imalo negativnu CRM. Nakon primenjene nHRT, 19,7% pacijenata imalo je pozitivnu CRM, dok je 80,3% pacijenata uključenih u istraživanje imalo negativnu CRM.



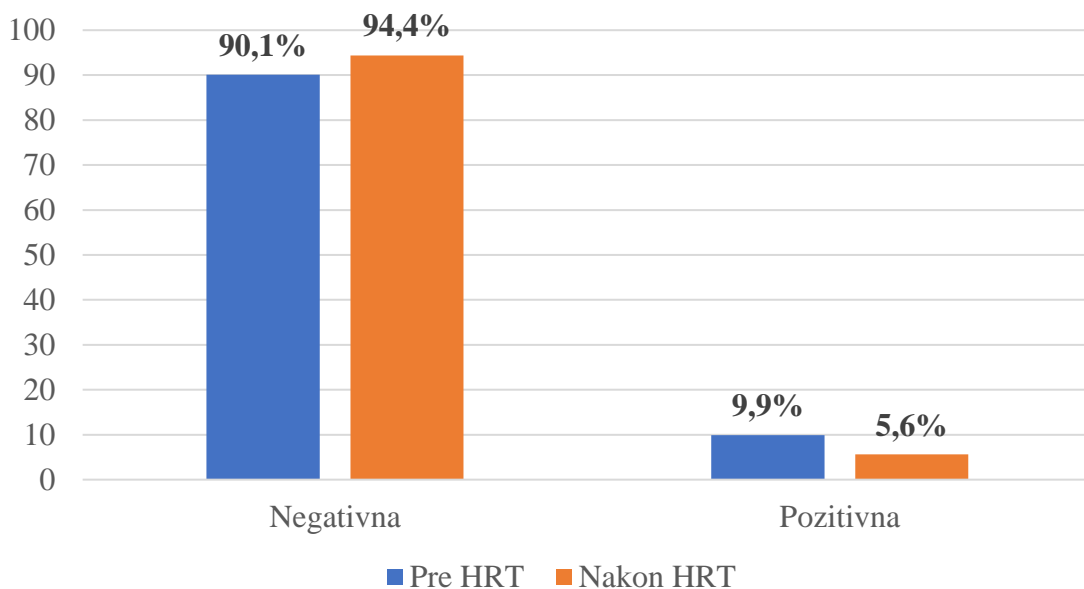
Grafikon 7. Učestalost pozitivne cirkumferentne resekcione margine (CRM) pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji

Učestalost ekstramuralne venske invazije (EMVI) pre i nakon primenjene nHRT prikazan je na Grafikonu 8. Pre primenjene nHRT, 26,8% pacijenata imalo je Smit 0/Smit 1, 35,2% imalo je Smit 2, dok je 38,0% pacijenata uključenih u istraživanje imalo Smit 3/Smit 4. Nakon primenjene nHRT, Smit 0/Smit 1 imalo je 94,4% pacijenata, dok je 5,6% imalo Smit 3/Smit 4.



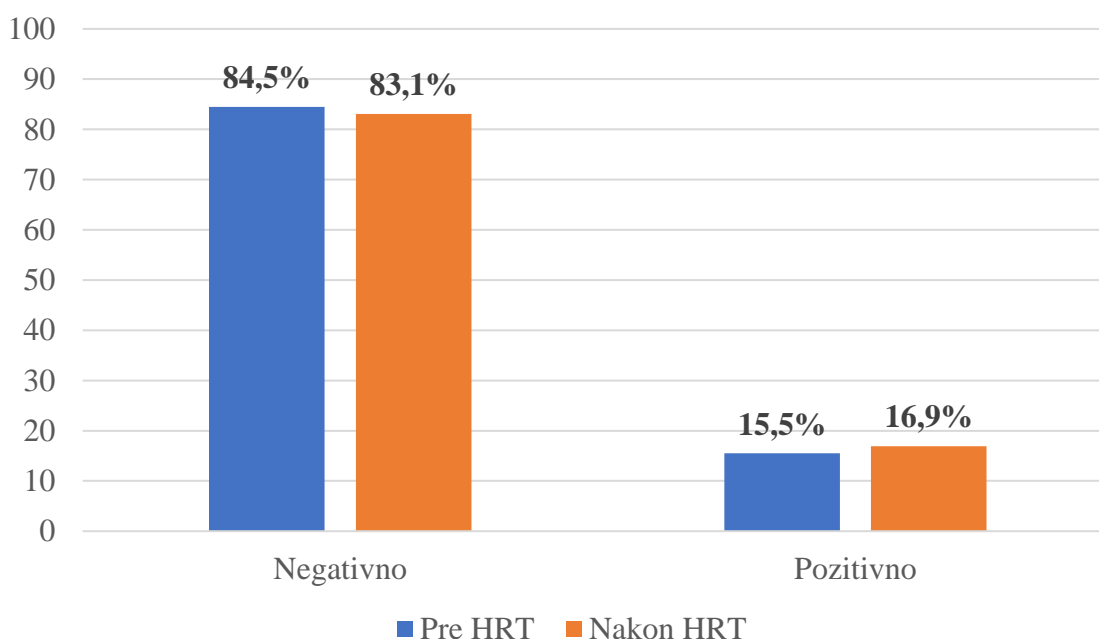
Grafikon 8. Učestalost ekstramuralne venske invazije (EMVI) pre i nakon primenjene nHRT

Učestalost infiltracije peritonealne refleksije tumora pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 9. Većina pacijenata (90,1%) je pre primenjene nHRT imalo negativnu peritonealnu refleksiju, dok je 9,9% imalo pozitivnu peritonealnu refleksiju (infiltracija). Nakon primenjene nHRT, 94,4% pacijenata imalo je negativnu peritonealnu refleksiju, dok je 5,6% imalo pozitivnu peritonealnu refleksiju.



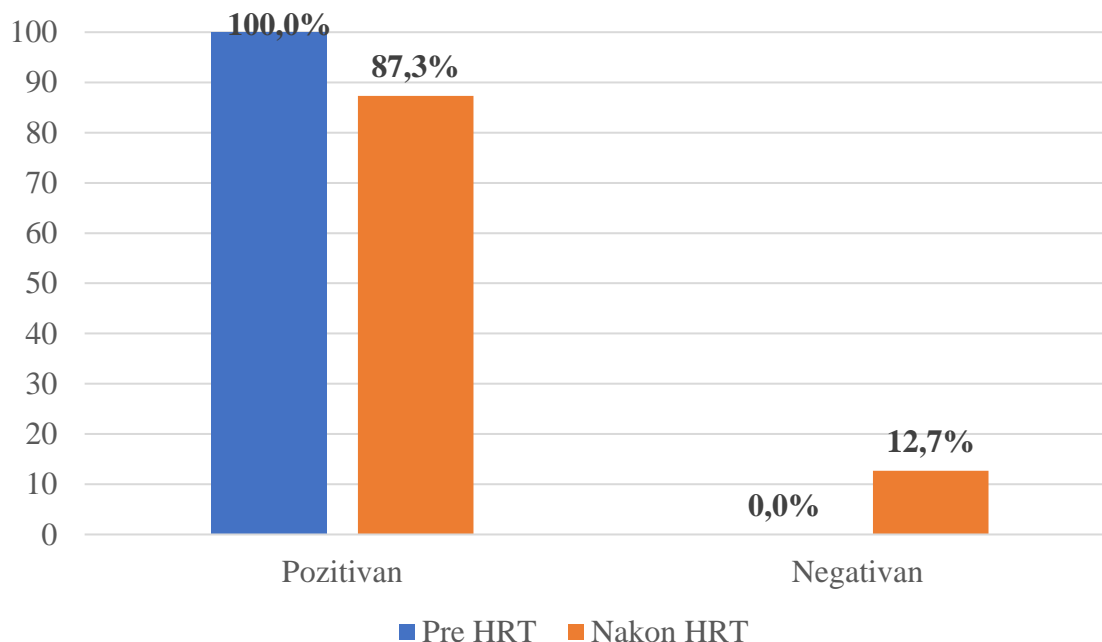
Grafikon 9. Učestalost infiltracije peritonealne refleksije tumora pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji

Učestalost mucinozne komponente tumora pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 10. Većina pacijenata (90,1%) je pre primenjene nHRT imalo negativnu mucinoznu komponentu, dok je 9,9% imalo pozitivnu mucinoznu komponentu. Nakon primenjene nHRT, 94,4% pacijenata imalo je negativnu mucinoznu komponentu, dok je 5,6% imalo pozitivnu mucinoznu komponentu.



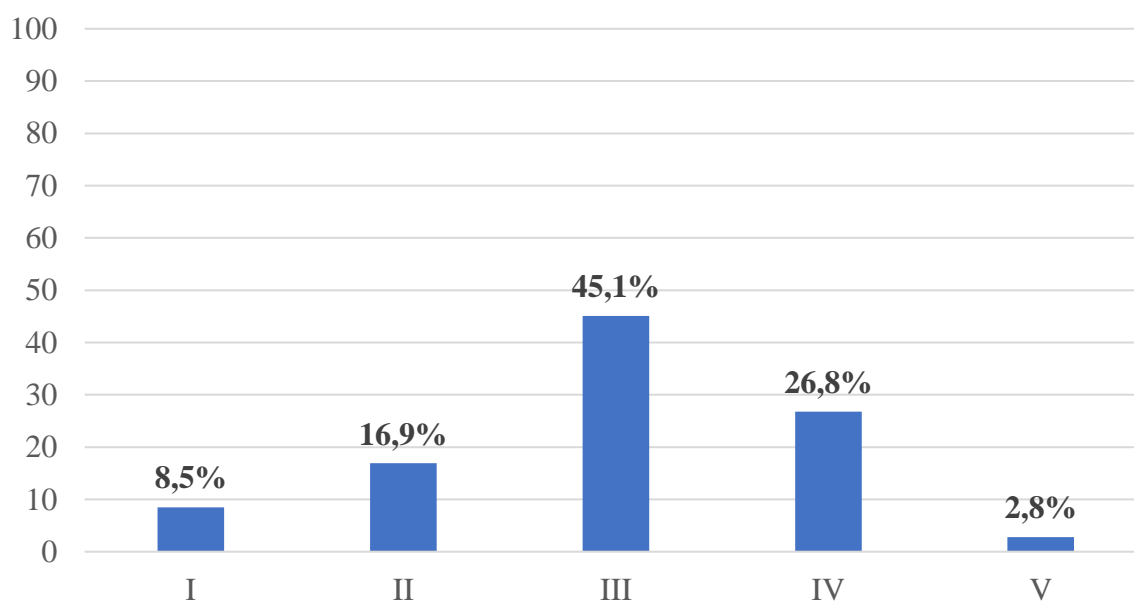
Grafikon 10. Učestalost mucinozne komponente tumora pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji

Učestalost pozitivnog i negativnog difuzionog imidžinga (DWI) pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 11. Pre primenjene nHRT, svi pacijenti su imali pozitivan DWI (100,0%). Nakon primenjene nHRT, 87,3% pacijenata imalo je pozitivan DWI, dok je 12,7% pacijenata imalo negativan DWI.



Grafikon 11. Učestalost pozitivnog i negativnog difuzionog imidžinga (DWI) pre i nakon primenjene nHRT u studijskoj populaciji

Stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 12. Većina pacijenata (45,1%) imala je 3. stepen regresije tumora, 26,8% imalo je 4. stepen regresije tumora, 16,9% imalo je 2. stepen regresije tumora, dok je 8,5% pacijenata uključenih u istraživanje imalo 1. stepen regresije tumora. Peti stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom imalo je 2,8% pacijenata.



Grafikon 12. Stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) u studijskoj populaciji

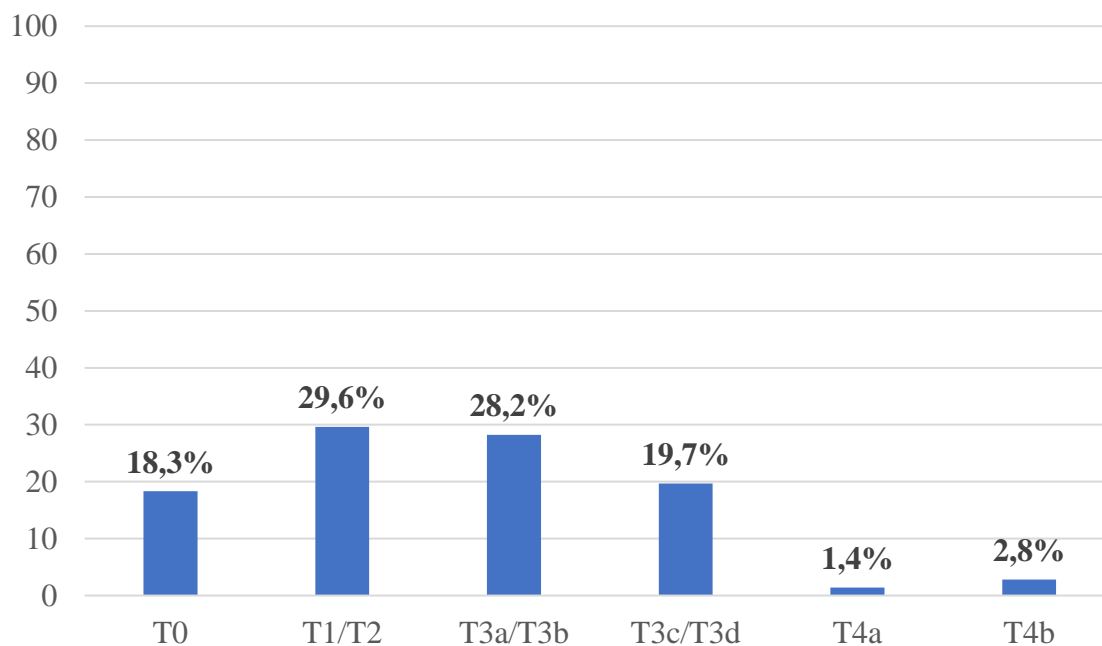
Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a u studijskoj populaciji prikazan je u Tabeli 5. Većina pacijenata (45,1%) uključenih u istraživanje imala je intermedijarni odgovor, slab odgovor imalo je 29,6% pacijenata, dok je dobar odgovor na nHRT (responderi) imalo 25,4% pacijenata.

Tabela 5. Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a u studijskoj populaciji

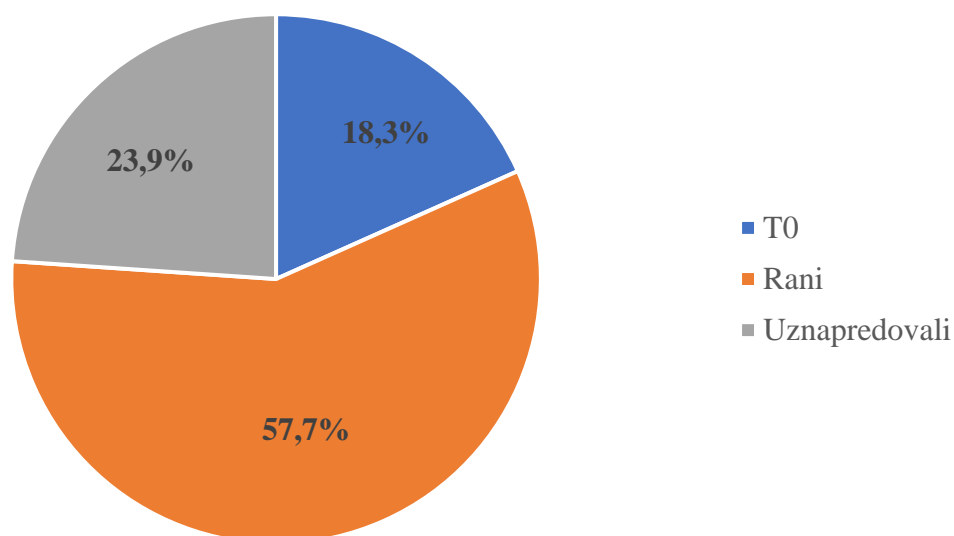
Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a n (%)			
Slab	21 (29,6)	Ne-responderi	53 (74,6)
Intermedijarni	32 (45,1)	Responderi	18 (25,4)
Dobar	18 (25,4)		

4.1.2 Karakteristike tumora na HP nalazu

Učestalost T stadijuma na HP nalazu u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 13 i Grafikonu 14. Većina ispitanika (29,6%) imala je T1/T2 stadijum tumora na HP nalazu, dok je 28,2% pacijenata uključenih u istraživanje na HP nalazu imalo T3a/T3b stadijum (rani stadijumi). T0 stadijum (rani) imalo je 18,3% pacijenata, dok je uznapredovali stadijum tumora imalo 23,9% pacijenata uključenih u istraživanje.

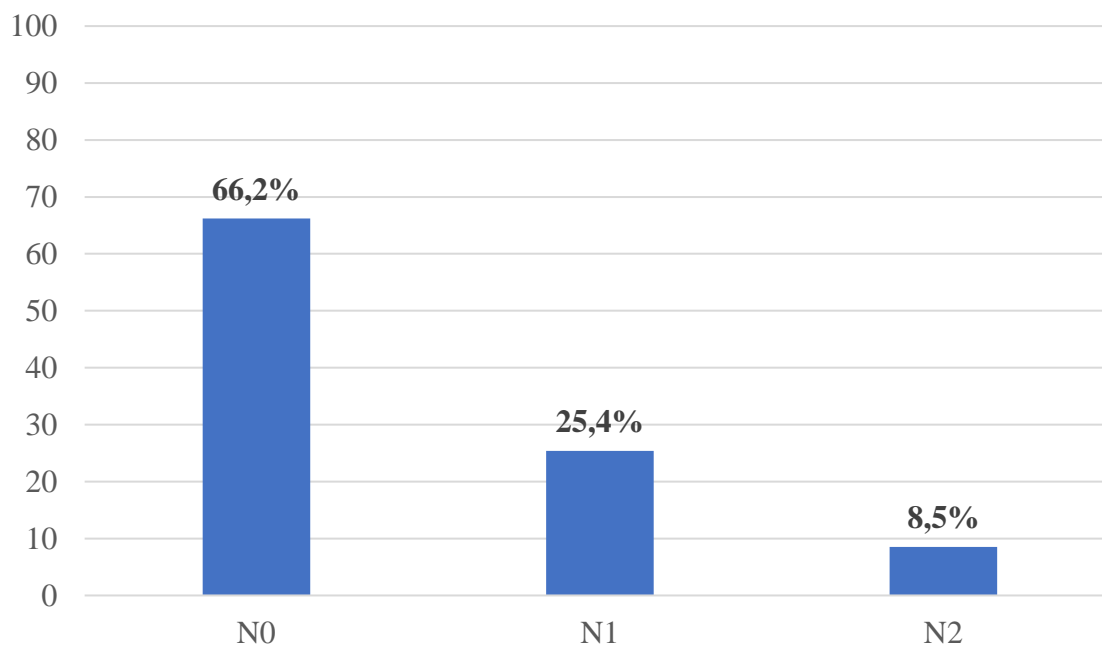


Grafikon 13. T stadijum tumora na HP nalazu u studijskoj populaciji



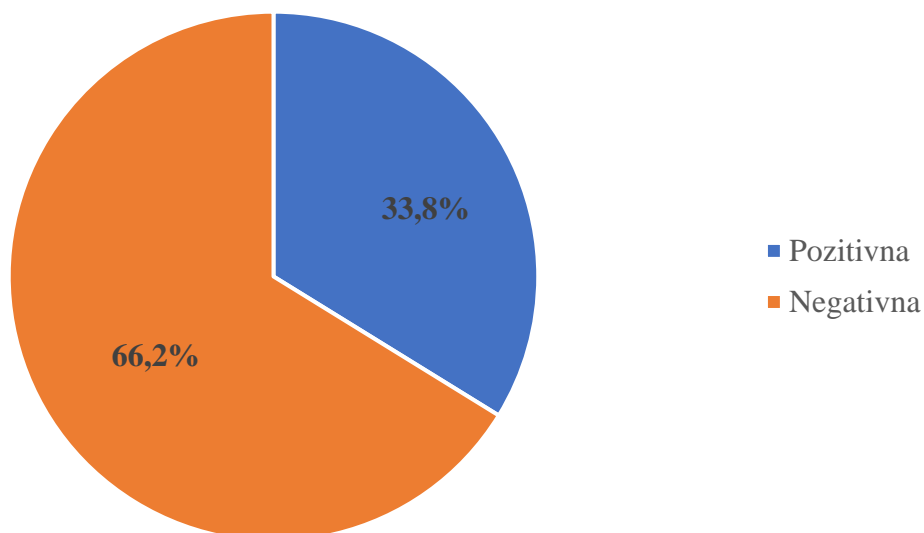
Grafikon 14. T stadijum tumora na HP nalazu u studijskoj populaciji

Učestalost N stadijuma tumora na HP nalazu u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 15. Dve trećine pacijenata (66,2%) imalo je N0 stadijum tumora, 25,4% imalo je N1 stadijum tumora, dok je 8,5% pacijenata uključenih u istraživanje na HP nalazu imalo N2 stadijum tumora.



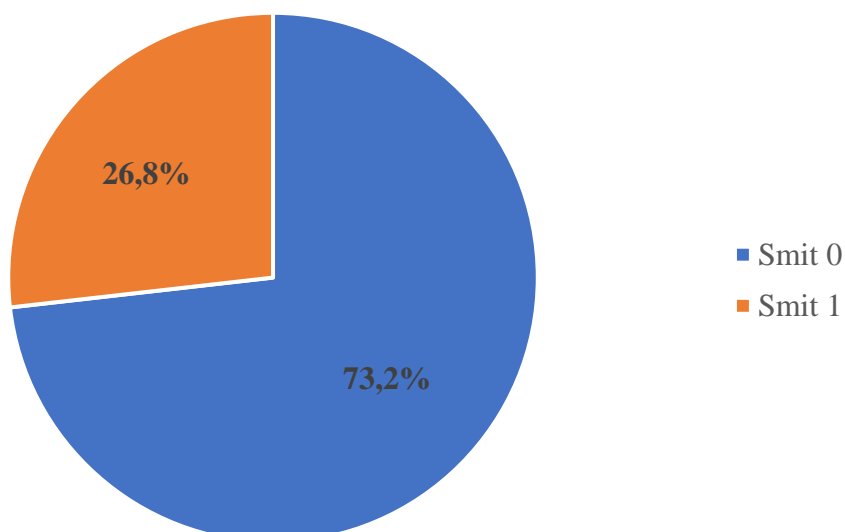
Grafikon 15. Učestalost N stadijuma tumora na HP nalazu u studijskoj populaciji

Učestalost limfovaskularne i perineuralne invazije u studijskoj populaciji prikazana je na Grafikonu 16. Pozitivnu limfovaskularnu i perineuralnu invaziju imalo je 18,6% pacijenata, dok je negativnu imalo 66,2% pacijenata uključenih u istraživanje prema HP nalazu.



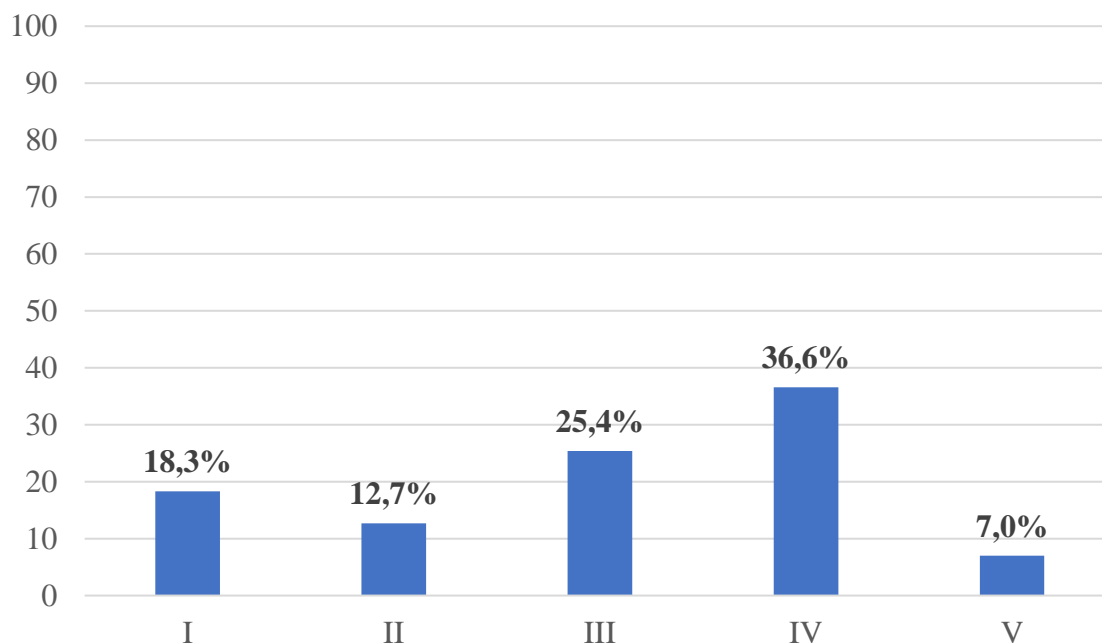
Grafikon 16. Učestalost limfovaskularne i perineuralne invazije u studijskoj populaciji

Učestalost EMVI na HP nalazu u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 17. Više od dve trećine (73,2%) pacijenata imalo je Smit 0, dok je 26,8% pacijenata uključenih u istraživanje imalo Smit 1.



Grafikon 17. Učestalost EMVI na HP nalazu u studijskoj populaciji

Stepen regresije tumora utvrđen HP nalazom (pTRG) u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 18. Više od jedne trećine pacijenata (36,6%) imala je 4.stepen regresije tumora, 25,4% imalo je 3.stepen regresije tumora, 18,3% imalo je 1.stepen regresije tumora, dok je 12,7% pacijenata uključenih u istraživanje imalo 2.stepen regresije tumora. Peti stepen regresije tumora utvrđen HP nalazom imalo je 7,0% pacijenata.



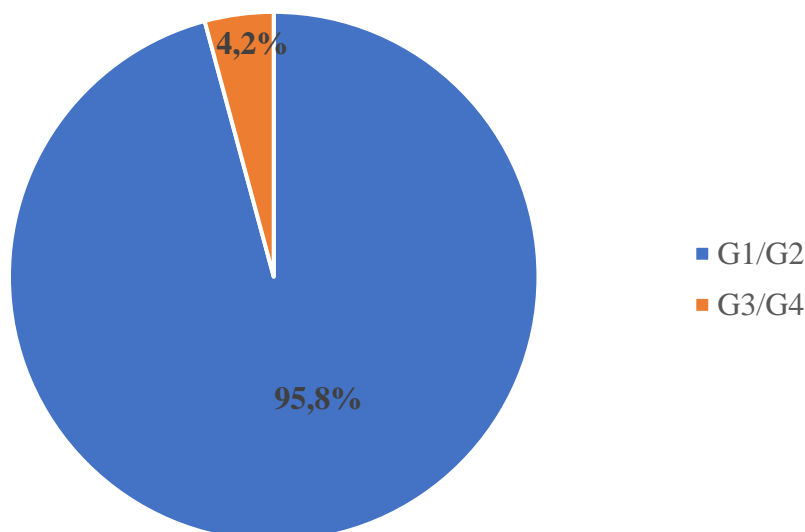
Grafikon 18. Stepen regresije tumora utvrđen HP nalazom (pTRG) u studijskoj populaciji

Odgovor na nHRT na osnovu pTRG-a u studijskoj populaciji prikazan je u Tabeli 6. Većina pacijenata (43,7%) uključenih u istraživanje imala je slab odgovor, intermedijarni odgovor imalo je 25,4% pacijenata, dok je dobar odgovor na nHRT (responderi) imalo 31,0% pacijenata.

Tabela 6. Odgovor na nHRT na osnovu pTRG-a u studijskoj populaciji

Odgovor na nHRT na osnovu pTRG-a			
		n (%)	
Slab	31 (43,7)	Ne-responderi	49 (69,0)
Intermedijarni	18 (25,4)	Responderi	22 (31,0)
Dobar	22 (31,0)		

Gradus tumora prema HP nalazu u studijskoj populaciji prikazan je na Grafikonu 19. Većina ispitanika (95,8%) uključenih u istraživanje imala je G1/G2 gradus tumora prema HP nalazu, dok je 4,2% ispitanika na HP nalazu imalo G3/G4 gradus tumora.



Grafikon 19. Gradus tumora prema HP nalazu u studijskoj populaciji

4.1.3 Karakteristike T i N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT i na HP nalazu i stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom

U Tabeli 7. i Tabeli 8. prikazan je T stadijum tumora nakon primenjene nHRT i na HP nalazu utvrđen MR pregledom. Od 8,5% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T0 stadijum, na HP nalazu T0 stadijum imalo je 5,6% pacijenata. Od 23,9% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T1/T2 stadijum, na HP nalazu T1/T2 stadijum imalo je 15,5% pacijenata. Od 38,0% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T3a/T3b stadijum, na HP nalazu T3a/T3b stadijum imalo je 18,3% pacijenata. Od 18,3% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T3c/T3d stadijum, na HP nalazu T3c/T3d stadijum imalo je 9,9% pacijenata. Od 4,2% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T4a stadijum, na HP nalazu T4a stadijum imalo je 1,4% pacijenata. Od 7,0% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali T4b stadijum, na HP nalazu T4b stadijum imalo je 2,8% pacijenata.

Tabela 7. T stadijum tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu i na HP nalazu

T stadijum nakon nHRT	T stadijum na HP nalazu						Total
	T0	T1/T2	T3a/T3b	T3c/T3d	T4a	T4b	
T0	4 (5,6)	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (8,5)
T1/T2	3 (4,2)	11 (15,5)	3 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (23,9)
T3a/T3b	4 (5,6)	7 (9,9)	13 (18,3)	3 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (38,0)
T3c/T3d	2 (2,8)	0 (0,0)	4 (5,6)	7 (9,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (18,3)
T4a	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)	0 (0,0)	3 (4,2)
T4b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (4,2)	0 (0,0)	2 (2,8)	5 (7,0)

Total	13 (18,3)	21 (29,6)	20 (28,2)	14 (19,7)	1 (1,4)	2 (2,8)	71 (100)
--------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---------	---------	----------

Od 62,0% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali rani stadijum bolesti, na HP nalazu rani stadijum bolesti imalo je 47,9% pacijenata, dok je od 29,6% pacijenata koji su na na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali uznapredovali stadijum bolesti, na histopatološkom nalazu uznapredovali stadijum bolesti imalo je 19,7% pacijenata (Tabela 4).

Tabela 8. T stadijum tumora nakon primenjene HRT na MR pregledu i na HP nalazu

T stadijum nakon nHRT	T stadijum na HP nalazu			Total
	T0	Rani	Uznapredovali	
T0	4 (5,6)	2 (2,8)	0 (0,0)	6 (8,5)
Rani	7 (9,9)	34 (47,9)	3 (4,2)	44 (62,0)
Uznapredovali	2 (2,8)	5 (7,0)	14 (19,7)	21 (29,6)
Total	13 (18,3)	41 (57,7)	17 (23,9)	71 (100,0)

Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 82,4%, 87,0%, 66,7% i 94,0% i prikazane su u Tabeli 9.

Tabela 9. Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu

	Senzitivnost (%)	PPV (%)	Specifičnost (%)	NPV (%)
T stadijum	82,4	66,7	87,0	94,0

U Tabeli 10. prikazan je N stadijum tumora na osnovu MR pregleda nakon primenjene nHRT i na HP nalazu. Od 67,6% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali N0 stadijum, na HP nalazu N0 stadijum imalo je 59,2% pacijenata. Od 22,5% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali N1 stadijum, na HP nalazu N1 stadijum imalo je 14,1% pacijenata, dok je od 9,9% pacijenata koji su na MR pregledu nakon primenjene nHRT imali N2 stadijum, na HP nalazu N2 stadijum imalo je 5,6% pacijenata.

Tabela 10. N stadijum tumora na osnovu mrTRG-a nakon primenjene nHRT i na HP nalazu

N stadijum nakon nHRT	N stadijum na HP nalazu			Total
	N0	N1	N2	
N0	42 (59,2)	6 (8,5)	0 (0,0)	48 (67,6)
N1	4 (5,6)	10 (14,1)	2 (2,8)	16 (22,5)
N2	1 (1,4)	2 (2,8)	4 (5,6)	7 (9,9)
Total	47 (66,2)	18 (25,4)	6 (8,5)	71 (100,0)

Dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 75,0%, 89,4%, 78,3% i 87,5% i prikazane su u Tabeli 11.

Tabela 11. Dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu

	Senzitivnost (%)	PPV (%)	Specifičnost (%)	NPV (%)
N stadijum	75,0	78,3	89,4	87,5

Stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) i HP nalazom (pTRG) u studijskoj populaciji prikazan je u Tabeli 12. Od 8,5% pacijenata koji su na mrTRG-u imali I stadijum, 5,6% pacijenata imalo je I stadijum na HP nalazu. Od 16,9% pacijenata koji su na mrTRG-u imali II stadijum, 5,6% pacijenata imalo je II stadijum na HP nalazu. Od 45,1% pacijenata koji su na mrTRG-u imali III stadijum, na HP nalazu je III stadijum imalo 11,3% pacijenata. Od 26,8% pacijenata koji su na mrTRG-u imali IV stadijum, na HP nalazu je 14,1% pacijenata imali IV stadijum, dok je ispiti procenat pacijenata imalo V stadijum tumora i na mrTRG-u i na HP nalazu (2,8%).

Tabela 12. Stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) i HP nalazom (pTRG)

mrTRG	pTRG					Total
	I	II	III	IV	V	
I	4 (5,6)	0 (0,0)	2 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (8,5)
II	3 (4,2)	4 (5,6)	5 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (16,9)
III	4 (5,6)	4 (5,6)	8 (11,3)	16 (22,5)	0 (0,0)	32 (45,1)
IV	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (4,2)	10 (14,1)	3 (4,2)	19 (26,8)
V	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,8)	2 (2,8)
Total	13 (18,3)	9 (12,7)	18 (25,4)	26 (36,6)	5 (7,0)	71 (100,0)

Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a i HP nalaza u studijskoj populaciji prikazan je u Tabeli 13. Od 29,6% pacijenata koji su na mrTRG-u imali slab odgovor na nHRT, na HP nalazu je 21,1% pacijenata imalo slab odgovor na nHRT. Od 45,1% pacijenata koji su na mrTRG-u imali intermedijarni odgovor na nHRT, 11,3% imalo je intermedijarni odgovor na HP nalazu, dok je od 25,4% pacijenata koji su na mrTRG-u imali dobar odgovor na nHRT, na HP nalazu je dobar odgovor na nHRT imalo 15,5% pacijenata .

Tabela 13. Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a i HP nalaza u studijskoj populaciji

mrTRG	pTRG			Total
	Slab	Intermedijarni	Dobar	
Slab	15 (21,1)	3 (4,2)	3 (4,2)	21 (29,6)
Intermedijarni	16 (22,5)	8 (11,3)	8 (11,3)	32 (45,1)
Dobar	0 (0,0)	7 (9,9)	11 (15,5)	18 (25,4)
Total	31 (43,7)	18 (25,4)	22 (31,0)	71 (100,0)

U Tabeli 14. prikazan je odgovor na osnovu mrTRG-a i HP nalaza u studijskoj populaciji. Od 74,6% pacijenata koji su prema mrTRG-u bili klasifikovani u ne-respondere, na HP nalazu je 59,2% pacijenata bilo ne-respondera. Od 25,4% pacijenata koji su prema mrTRG-u bili klasifikovani kao responderi, na HP nalazu je 15,5% pacijenata bilo respondera.

Tabela 14. Odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a i HP nalaza u studijskoj populaciji

mrTRG	pTRG		Total
	Ne-responderi	Responderi	
Ne-responderi	42 (59,2)	11 (15,5)	53 (74,6)
Responderi	7 (9,9)	11 (15,5)	18 (25,4)

Total	49 (69,0)	22 (31,0)	71 (100,0)
--------------	-----------	-----------	------------

4.1.4 Mere dijagnostičke tačnosti mrTRG-a

Tabela 15. prikazuje mere dijagnostičke tačnosti mrTRG-a. Pronađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti respondera na mrTRG-u u odnosu na pTRG ($p=0,001$).

Tabela 15. Mere dijagnostičke tačnosti mrTRG-a

Varijabla	pTRG		p-vrednost
	Ne-responderi (n=49)	Responderi (n=22)	
mrTRG			
Ne-responderi	42 (85,7)	11 (50,0)	0,001
Responderi	7 (14,3)	11 (50,0)	

Dijagnostičke performanse mrTRG u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 50%, 85,7%, 61,7% i 79,2% i prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Dijagnostičke performanse mrTRG

	Senzitivnost (%)	PPV (%)	Specifičnost (%)	NPV (%)
mrTRG	50,0	61,7	85,7	79,2

4.2 Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda

4.2.1 Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT

U Tabeli 17. prikazana je histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT. Aritmetička sredina ($p<0,001$), medijana ($p<0,001$) i 95-ti percentil ($p<0,001$) bili su statistički značajno niži nakon primenjene nHRT.

Tabela 17. Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjenen nHRT

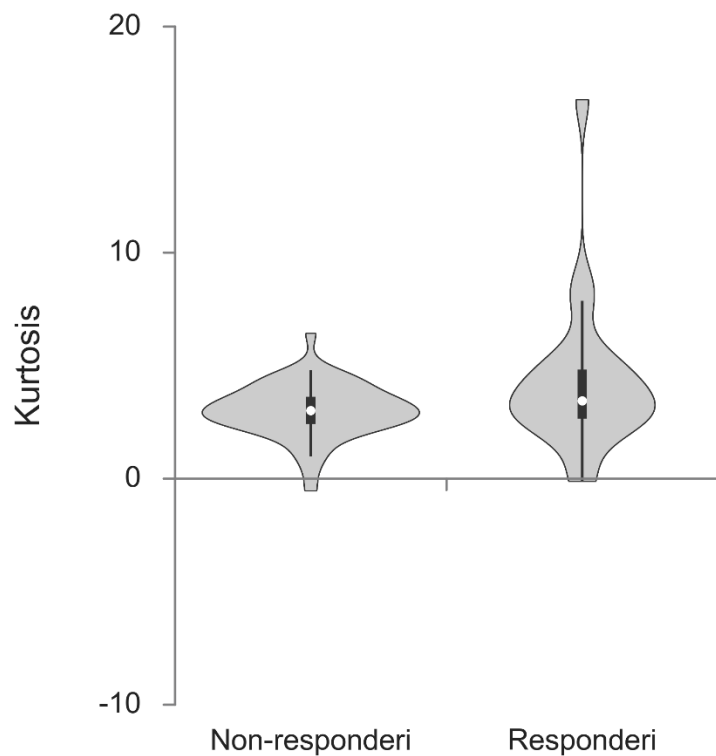
Varijabla	Pre nHRT mean (SE)	Nakon nHRT mean (SE)	Promena mean (SE)	p-vrednost
Aritmetička sredina	355,10 (26,69)	253,69 (16,85)	101,41 (20,53)	<0,001
Standardna devijacija	50,70 (4,99)	54,63 (5,88)	-3,93 (4,69)	0,405
Skewness	0,29 (0,07)	0,44 (0,08)	-0,15 (0,11)	0,149
Kurtosis	3,40 (0,23)	3,40 (0,26)	-0,002 (0,31)	0,994
Medijana	352,01 (26,25)	249,01 (16,67)	103,01 (20,09)	<0,001
5-ti percentil	17,70 (1,62)	17,51 (1,78)	0,18 (1,91)	0,924
95-ti percentil	775,20 (77,67)	460,01 (36,38)	351,19 (65,23)	<0,001

4.2.2 Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

U Tabeli 18. prikazana je histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u. Pronađena je statistički značajna razlika u vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere ($p=0,024$) (Grafikon 20). Nije pronađena statistički značajna razlika ostalih morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na pTRG ($p>0,05$).

Tabela 18. Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

mrTRG	pTRG		p-vrednost
	Ne-responderi (n=49) mean (SE)	Responderi (n=22) mean (SE)	
Pre nHRT			
Aritmetička sredina	366,88 (34,91)	328,85 (37,54)	0,514
Standardna devijacija	53,90 (6,70)	43,56 (5,96)	0,341
Skewness	0,26 (0,08)	0,36 (0,14)	0,524
Kurtozis	3,28 (0,22)	3,67 (0,54)	0,430
Medijana	363,99 (34,28)	325,34 (37,10)	0,500
5-ti percentil	18,13 (2,11)	16,73 (2,34)	0,691
95-ti percentil	827,83 (102,58)	658,0 (101,89)	0,315
Nakon nHRT			
Aritmetička sredina	255,40 (21,02)	249,88 (28,35)	0,881
Standardna devijacija	55,89 (7,96)	51,84 (6,98)	0,752
Skewness	0,37 (0,07)	0,62 (0,19)	0,120
Kurtozis	3,01 (0,17)	4,28 (0,73)	0,024
Medijana	250,65 (20,89)	245,34 (27,71)	0,884
5-ti percentil	16,42 (1,66)	19,95 (4,44)	0,363
95-ti percentil	475,60 (46,02)	425,29 (58,04)	0,526
Razlika pre i nakon nHRT-			
a			
Aritmetička sredina	111,48 (27,21)	78,97 (27,07)	0,468
Standardna devijacija	-1,99 (6,34)	-8,28 (5,65)	0,539
Skewness	-0,10 (0,11)	-0,27 (0,24)	0,488
Kurtozis	0,27 (0,25)	-0,61 (0,82)	0,187
Medijana	113,34 (26,55)	80,0 (26,72)	0,447
5-ti percentil	1,71 (1,70)	-3,23 (4,89)	0,236
95-ti percentil	352,22 (86,41)	232,70 (85,37)	0,401



Grafikon 20. Vrednosti kurtozisa nakon primenjene nnHRT u odnosu na pTRG

U Tabeli 19. prikazana je univarijantna logistička regresiona analiza sa kurtozismom kao nezavisnom i ishodom na pTRG-u kao zavisnom varijablom.

Tabela 19. Univarijantna logistička regresiona analiza sa kurtozismom kao nezavisnom i ishodom na pTRG-u kao zavisnom varijablom

Varijabla	p	OR	95% interval poverenja
Kurtozis	0,062	1,371	0,984-1,909

4.3 Entropija u sklopu histogramске analize pre i nakon primenjene nHRT

4.3.1 Entropija pre i nakon primenjene nHRT

U Tabeli 20. prikazana je entropija pre i nakon primenjene nHRT. Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima avg voxel int pre i nakon primenjene nHRT, pri čemu su vrednosti avg voxel int nakon primenjene nHRT bile statistički značajno više u odnosu na vrednosti pre primenjene nHRT ($p < 0,001$). Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima standardne devijacije pre i nakon primenjene nHRT, pri čemu su vrednosti standardne devijacije nakon primenjene nHRT bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre primenjene nHRT ($p = 0,010$).

Tabela 20. Entropija pre i nakon primenjene nHRT

Varijabla	Pre nHRT mean (SE)	Nakon nHRT mean (SE)	Promena mean (SE)	p-vrednost
Avg Voxel Int	1,83 (0,06)	2,10 (0,05)	-0,26 (0,06)	<0,001
Standardna devijacija	0,45 (0,01)	0,41 (0,01)	0,04 (0,01)	0,010

4.3.2 Entropija pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

U Tabeli 21. prikazana je entropija pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u. Nije pronađena statistički značajna razlika morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na pTRG ($p > 0,05$).

Tabela 21. Entropija pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

mrTRG	pTRG		p-vrednost
	Ne-responderi (n=49) mean (SE)	Responderi (n=22) mean (SE)	
Pre nHRT			
Avg Voxel Int	1,81 (0,07)	1,88 (0,10)	0,584
Standardna devijacija	0,45 (0,01)	0,45 (0,02)	0,820
Nakon nHRT			
Avg Voxel Int	2,07 (0,06)	2,16 (0,08)	0,412
Standardna devijacija	0,40 (0,02)	0,43 (0,03)	0,473
Razlika pre i nakon nHRT			
Avg Voxel Int	-0,26 (0,07)	-0,27 (0,13)	0,902
Standardna devijacija	0,04 (0,02)	0,03 (0,03)	0,569

4.4 Volumetrijska analiza parametara MR pregleda

4.4.1 Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT

Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT prikazana je u Tabeli 22. Nakon primenjene nHRT, vrednosti volumena ($p < 0,001$), bile su statistički značajno niže u odnosu na izmerene vrednosti pre primenjene nHRT.

Tabela 22. Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT

Varijabla	Pre nHRT mean (SE)	Nakon nHRT mean (SE)	Promena mean (SE)	p-vrednost
Volumen	24185,98 (3214,48)	9310,07 (1912,23)	14875,91 (2516,41)	<0,001

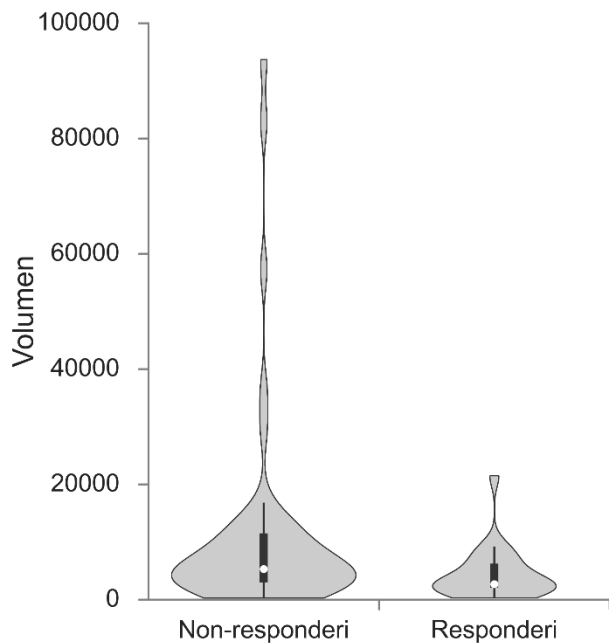
4.4.2 Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

U Tabeli 23. prikazana je volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u. Pronađena je statistički značajna razlika u volumenu nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere ($p = 0,019$) (Grafikon 21). Medijana volumena tumora pre primenjene nHRT iznosila je 12998,0 (9920,4–24552,3), dok je medijana volumena nakon primenjene nHRT iznosila 4670,3 (2249,0–9075,2) sa medijanom regresije volumena tumora od 66,4% (50,1-81,0). Kod pacijenata koji su imali adekvatan odgovor na nHRT (responderi), medijana regresije zapremine tumora bila je 79,9% u poređenju sa grupom pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na nHRT (ne-responderi), gde je medijana regresije zapremine tumora iznosila 63,3% ($p = 0,003$) (Grafikon 22).

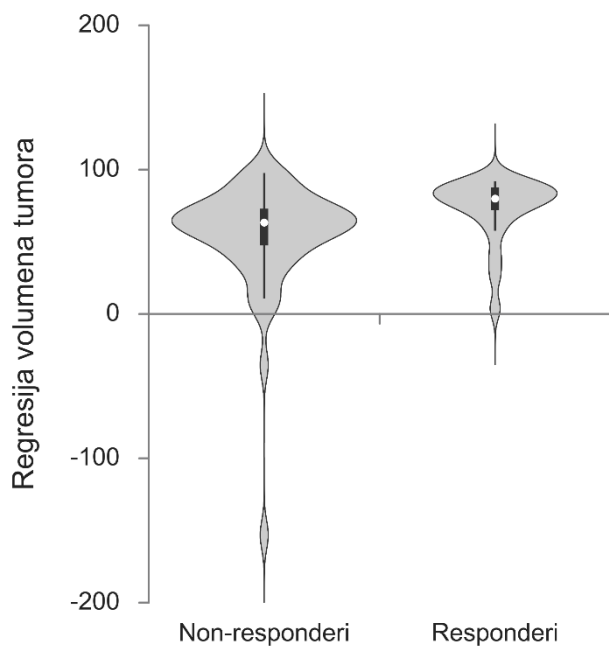
Tabela 23. Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u

mrTRG	pTRG		p-vrednost
	Ne-responderi (n=49) mean (SE)	Responderi (n=22) mean (SE)	
Pre nHRT			
Volumen*	12952,94 (10470,3- 25,306,7)	14471,3 (7897,2- 23717,2)	0,691
Nakon nHRT			
Volumen*	5306,2 (2924,1- 11679,0)	2686,1 (1964,7- 6502,1)	0,019
Razlika pre i nakon nHRT-a			
Volumen*	6887,33 (4396,36- 14744,25)	10885,31 (4474,12- 19723,31)	0,377
Regresija volumena tumora (%), medijana (25ti-75ti percentil)	63,3(44,7-73,0)	79.9 (69,9-88,5)	0,003

*medijana (25ti-75ti percentil)

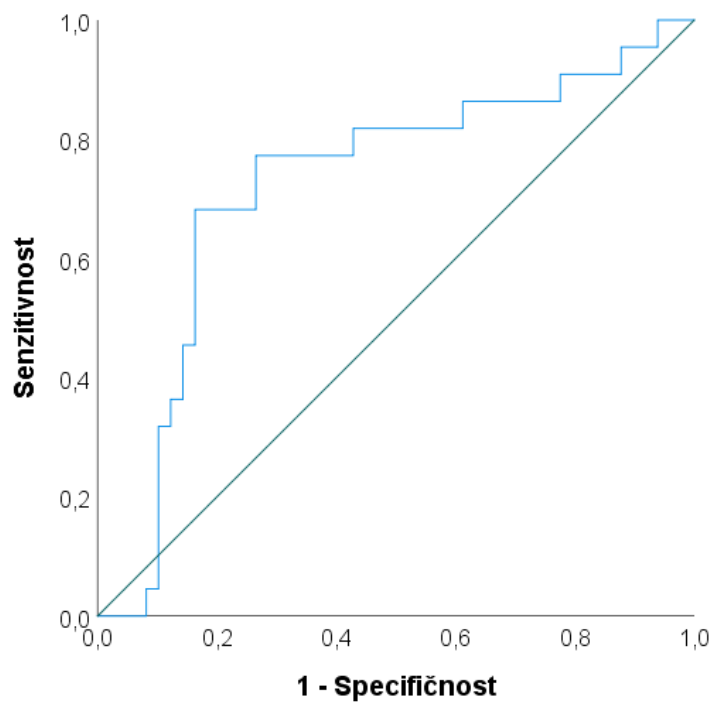


Grafikon 21. Volumen tumora nakon nHRT u odnosu na pTRG



Grafikon 22. Regresija volumena tumora (%) u odnosu na pTRG

Analiza ROC krive (Grafikon 23) korišćena je za definisanje optimalne granične vrednosti regresije volumena tumora za predviđanje pTRG odgovora. Površina ispod krive (AUC) za regresije volumena tumora iznosila je 0,724 ($p=0,003$). Dijagnostičke performanse različitih graničnih vrednosti regresije volumena tumora za predviđanje pTRG odgovora u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV predstavljene su u Tabeli 24.



Grafikon 23. ROC kriva za definisanje optimalne granične vrednosti regresije volumena tumora za predviđanje pTRG odgovora

Tabela 24. Dijagnostičke performanse različitih graničnih vrednosti regresije volumena tumora za predviđanje pTRG odgovora

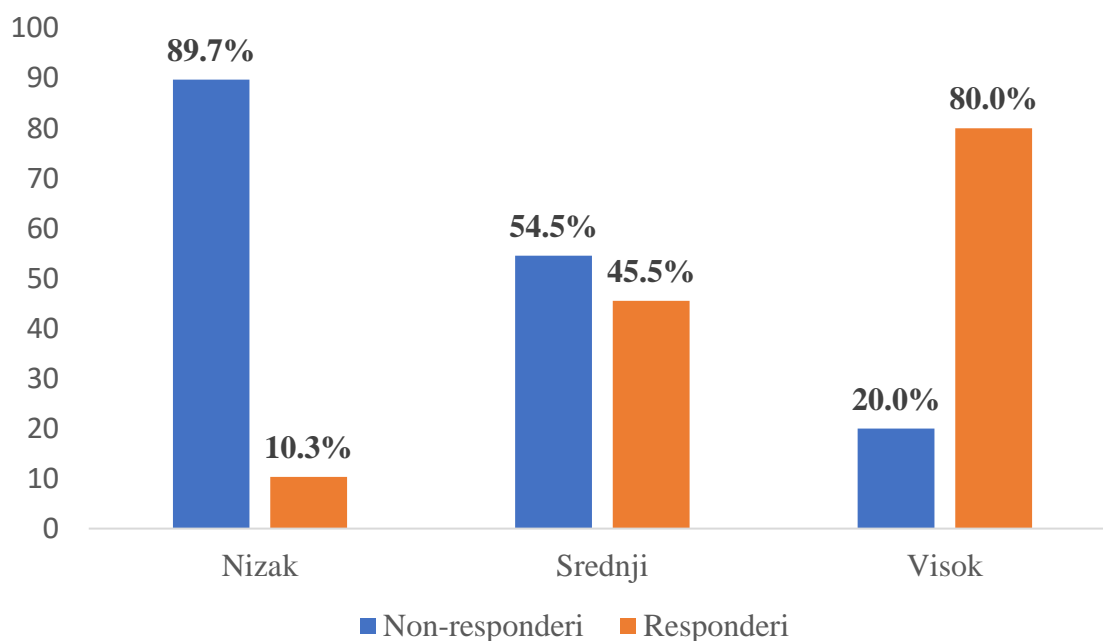
Smanjenje volumena tumora	Senzitivnost (%)	PPV (%)	Specifičnost (%)	NPV (%)
68%	77,3	50,0	65,3	86,5
70%	77,3	51,5	67,3	86,8
72%	72,7	52,5	73,5	85,7
75%	68,2	62,5	81,6	85,1

4.5 Skor za predikciju ishoda nHRT

Novi skor za predviđanje odgovora na neoadjuvantnu HRT razvijen je kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora (Tabela 25). Rezultat je dobijen dodeljivanjem 0 poena za regresiju volumena tumora <75% i pacijente sa mrTRG 3–5; 1 bod dodeljen je ako je regresija volumena tumora bila ≥75% i ukoliko su pacijenti imali mrTRG 3–5, ili ako je regresija volumena tumora bila <75% a pacijenti mrTRG 1,2; i 2 boda su dodeljena ako je regresija volumena tumora bila ≥75% i pacijenti sa mrTRG 1,2. Na osnovu novorazvijenog skora za predviđanje odgovora na nHRT, studijska populacija je podeljena u sledeće kategorije: nizak odgovor (skor 0), srednji odgovor (skor 1) i visok odgovor (skor 2) na nHRT (Grafikon 24). Suma mrTRG-a i T2-volumetrije poboljšala je AUC na 0,801 (slike 16-18)

Tabela 25. Novi skor za predviđanje odgovora na nHRT

Regresija volumena tumora	mrTRG	
	3-5	1-2
<75%	0 (nizak)	1 (srednji)
≥75%	1 (srednji)	2 (visok)

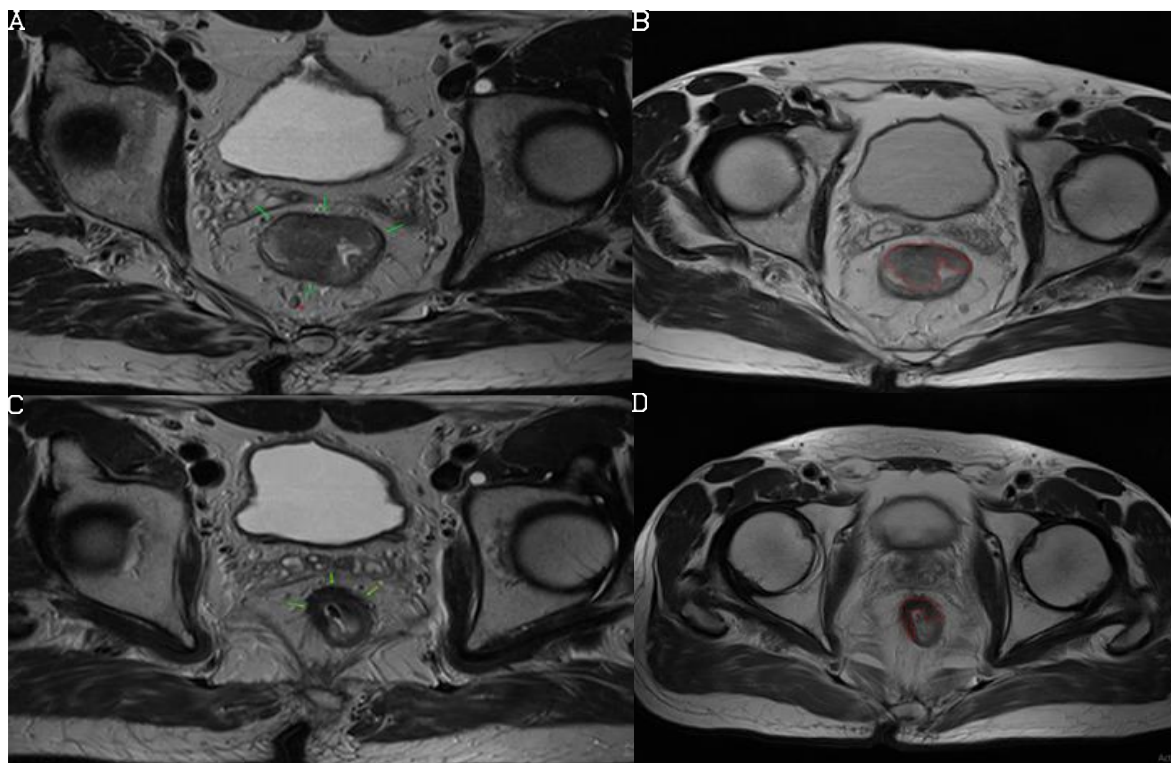


Grafikon 24. Distribucija kategorija novorazvijenog skora za predviđanje odgovora na nHRT

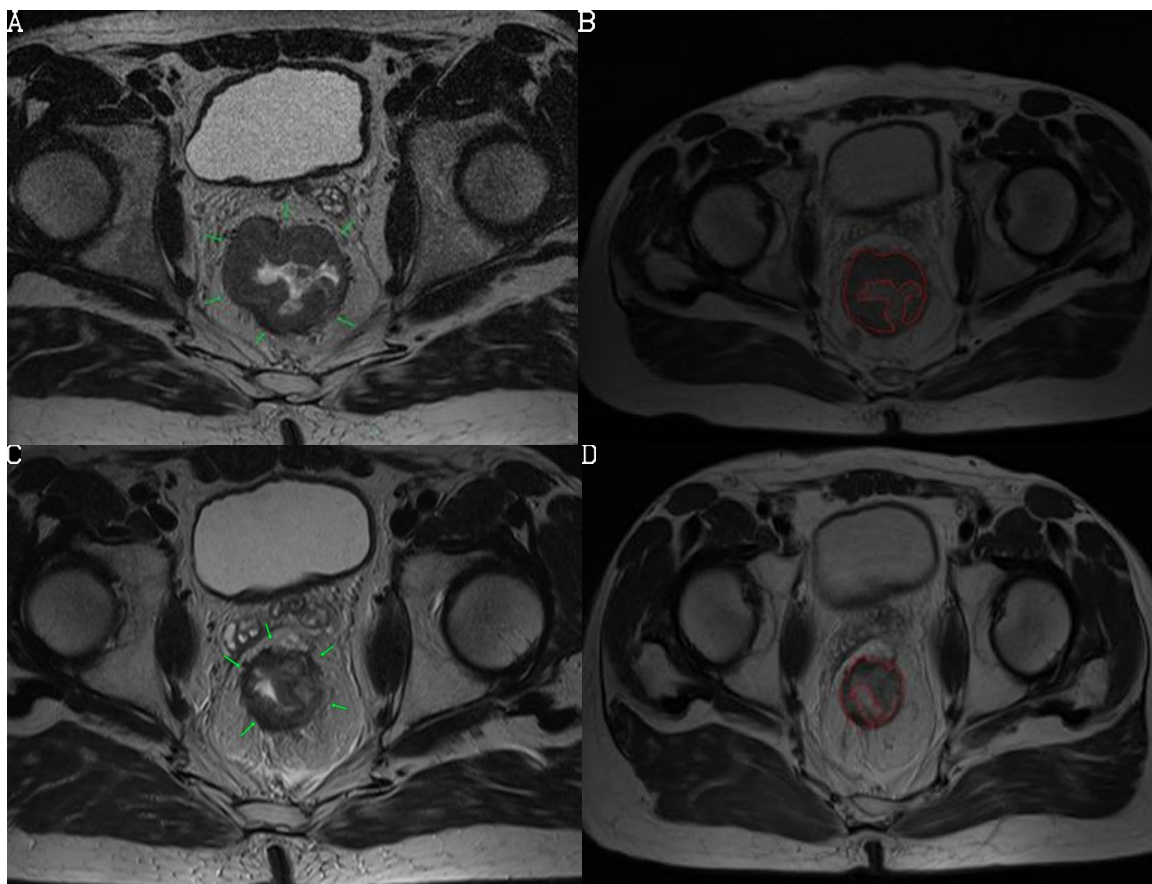
Dijagnostičke performanse novog skora za predviđanje odgovora na nHRT prikazane su u Tabeli 26. Dijagnostičke performanse srednjeg/visokog skora u smislu senzitivnosti, PPV, specifičnosti, i NPV bile su 81,8%, 56,3%, 71,4% i 89,7%.

Tabela 26. Dijagnostičke performanse novog skora za predviđanje odgovora na nHRT

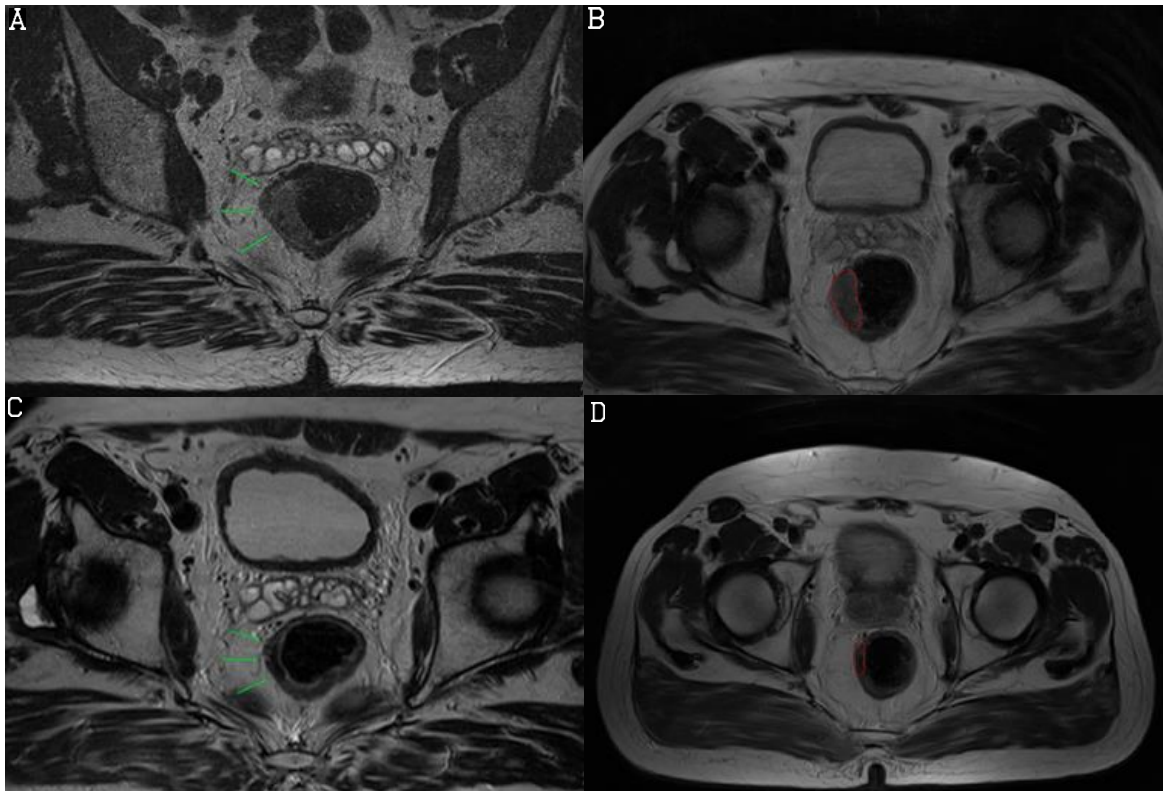
Skor	Senzitivnost (%)	PPV (%)	Specifičnost (%)	NPV (%)
Srednji/Visok	81,8	56,3	71,4	89,7



Slika 16. T2-weighted aksijalne sekvence preterapijskog (a,b) i postterapijskog (c,d) MR pregleda. Na preterapijskom pregledu prikazana je tumorska promena (a) i postupak ručno označene regije od interesa (ROI) koji se vrši na sukcesivnim presecima u sklopu volumetrije (b). Postterapijski pregled pokazuje izraženu redukciju veličine tumorske promene sa niskim intenzitetom signala kao posledica guste fibroze (c) i označen ROI za volumetriju (d) Procenjen je mrTRG 2 (responder, 1 poen) Volumetrijska analiza je pokazala smanjenje volumena od 21796.4 cm³ na 2368.7 cm³ odnosno $\geq 75\%$ (1 poen) uz ukupan skor 2 (1+1) te je prediktivna šansa označena kao visoka. Histopatološki nalaz je potvrdio respondera i pTRG1 (142).



Slika 17. T2-weighted aksijalne sekvence preterapijskog (a,b) i postterapijskog (c,d) MR pregleda. Na preterapijskom pregledu uočava se tumorska promena (a) i postupak ručno označene regije od interesa (ROI) koji se vrši na sukcesivnim preseccima u sklopu volumetrije (b). Postterapijski pregled pokazuje redukciju veličine tumorske promene koja je nehomogenog intenziteta signala i iregularnih kontura (c) i označen ROI za volumetriju (d) Procenjen je mrTRG3 (ne-responder, 0 poena) Volumetrijska analiza je pokazala smanjenje volumena od 32365.6 cm³ na 29668 cm³, odnosno <75% (0 poena), uz ukupan skor 0 (0+0) te je prediktivna šansa dobrog odgovora označena kao niska. Histopatološki nalaz je potvrdio ne-respondera i pTRG4 (142).



Slika 18. T2-weighted aksijalne sekvence preterapijskog (a,b) i postterapijskog (c,d) MR pregleda. Vidi se tumorska promena (a) i postupak ručno označenog ROI (b). Postterapijski pregled pokazuje izraženu redukciju veličine tumorske promene sa niskim intenzitetom signala kao posledica guste fibroze (c) i označen ROI za volumetriju (d) Procenjen je mrTRG2 (responder, 1 poen) Volumetrijska analiza je pokazala smanjenje volumena od 4128.1 cm³ na 1632 cm³ odnosno <75% (0 poena), uz ukupan skor 1 (1+0) te je prediktivna šansa označena kao srednja. Histopatološki nalaz je utvrdio ne-respondera, pTRG3 (142).

5. Diskusija

Rezultati ove studije pokazuju da stepen regresije tumora utvrđen MR pregledom (mrTRG) predstavlja dobru meru dijagnostičke tačnosti, sa senzitivnošću od 50% i specifičnošću od 85,7%. Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 82,4%, 87,0%, 66,7% i 94,0%, dok su dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 75,0%, 89,4%, 78,3% i 87,5%. Histogramska analiza morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u pokazala je da postoji značajna razlika u vrednostima kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere. Volumetrijska analiza parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u pokazala je da postoji značajna razlika u volumenu nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere. Naša studija uvela je novi skor za predviđanje odgovora na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, koji je nastao kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora, pri čemu su rezultati naše studije pokazali veliku šansu za predviđanje odgovora kod pacijenata sa regresijom zapremine tumora $\geq 75\%$ i mrTRG stepenom 1 i 2. Dijagnostičke performanse novog sistema bodovanja su pokazale senzitivnost od 81,8% i specifičnost od 71,4%.

Lutsyk i saradnici (143) su u studiji sprovedenoj 2021.godine procenjivali da li zapremina tumora može poslužiti kao prediktivni faktor kompletnog patološkog odgovora kod pacijenata lečenih neoadjuvantnom hemoradioterapijom. Između septembra 2015. i septembra 2019. godine, pacijenti sa dijagnozom adenokarcinoma rektuma stadijuma IIA do IIIC, koji su lečeni neoadjuvantnom hemoradioterapijom, bili su uključeni u ovu studiju. Sociodemografske karakteristike, karakteristike tumora, uključujući klinički T i N stadijum, kao i volumen tumora ispitivani su kao faktori za predviđanje kompletnog patološkog odgovora. Slično rezultatima naše studije, ovi autori ukazali su na značaj volumetrije karcinoma rektuma u predikciji odgovora na neoadjuvantnu terapiju. Njihovo istraživanje pokazalo je da je volumen tumora zapremine $< 39,5 \text{ cm}^3$ bio jedini značajan prediktivni faktor za detekciju kompletnog patološkog odgovora u logističkoj regresionoj analizi, sa AUC od 0,715 za stepen II i AUC 0,62 za stepen III tumora.

U studiji Yang i sar. od 412 pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, 18% je postiglo kompletni patološki odgovor na neoadjuvantnu hemioradioterapiju, pri čemu je zapremina tumora od $37,3 \text{ cm}^3$ identifikovana kao prediktivni faktor kompletnog patološkog odgovora. Regresionom analizom, zapremina tumora $> 37,3 \text{ cm}^3$ bila je povezana sa verovatnoćom većom od 78% da se ne postigne kompletni patološki odgovor. Rezultati multivarijantne regresione analize pokazali su da je volumen tumora $< 37,3 \text{ cm}^3$ bio značajno povezan sa povećanom stopom nastanka kompletnog patološkog odgovora, dok je dužina tumora $> 4,85 \text{ cm}$ bila povezana sa nastankom kompletnog patološkog odgovora u univarijantnoj, ali ne i u multivarijantnoj analizi (144). Cilj istraživanja Neri i saradnika (135) bio je da uporede stopu smanjenja zapremine tumora merenu MR volumetrijom nakon preoperativne hemioradioterapije i patološkog stepena regresije tumora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Rezultati ove studije pokazali su da stopa smanjenja zapremine tumora merena MR volumetrijom nakon nHRT dobro korelira sa

kompletnim patološkim odgovorom i da MR volumetrija predstavlja prognostički faktor za procenu odgovora tumora nakon preoperativne hemioradioterapije, pri čemu volumen tumora može biti koristan biomarker za planiranje hirurške procedure i postoperativne adjuvantne hemoterapije. Naša studija dobila je slične rezultate, pri čemu je pronađena statistički značajna razlika u volumenu tumora nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe. Naime, responderi su imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na nerespondere, dok je AUC za regresiju volumena tumora iznosila 0,724.

Pored navedenih studija, značaj volumetrije istraživali su i Xiao i saradnici (145). U randomizovanoj studiji sprovedenoj 2015. godine ispitivali su stope smanjenja zapremine tumora merene trodimenzionalnom 3D-ROI MR volumetrijom u predviđanju patološkog odgovora tumora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Rezultati studije su pokazali da postoji značajna korelacija između stope smanjenja zapremine tumora merene MR i patološkog odgovora, i da se stopa smanjenja zapremine tumora pokazala kao dobar faktor u predviđanju povoljnog odgovora, sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću. Slično gore navedenim studijama, naši rezultati su pokazali visoku dijagnostičku tačnost stope smanjenja zapremine tumora u predviđanju patološkog odgovora sa senzitivnošću od 68,2% i specifičnošću od 81,6%, za stepen regresije zapremine tumora veći od 75%. U skladu sa našim nalazima, Nougaret i saradnici (134) su identifikovali 70% kao optimalnu graničnu vrednost smanjenja zapremine volumena tumora za predviđanje odličnog histološkog odgovora sa senzitivnošću od 86% i specifičnosti od 100%. Uzimajući u obzir rezultate mnogih studija, kao i rezultate naše studije, mogli bismo zaključiti da uključivanje T2-weighted volumetrije i merenje stope smanjenja zapremine tumora povećava potencijalni značaj MR u predviđanju patološkog odgovora nakon nHRT.

Brojne studije bavile su se procenom usaglašenosti mrTRG i pTRG. Tako je komparativna studija Sclafanija et al. koja je obuhvatila 191 pacijenta sa HP potvrđenim karcinomom rektuma inicijalno lečenih neoadjuvantnom hemioradioterapijom pokazala slabu usaglašenost između mrTRG i pTRG kada je stepen regresije klasifikovan prema standardnim petoslojnim sistemima ($k=0,24$) ili modifikovanim troslojnim sistemima ($k=0,25$). Bolja specifičnost i senzitivnost dobijena je za mr TGR 1-2 (koja obuhvata kompletnu ili skoro kompletnu radiološku regresiju) u predikciji patološkog kompletnog odgovora od 74,4% i 62,8%. Pored toga, rezultati ove studije su pokazali nisku saglasnost između mrTRG i pTRG i zaključili da se mrTRG ne može koristiti kao surogat pTRG i istakli da su neophodne dalje studije za procenu pouzdanosti mrTRG-a u identifikaciji patološkog kompletnog odgovora, kao i radi usvajanja neoperativnih strategija lečenja (146). Slično tome, rezultati nedavno sprovedene retrospektivne studije Voogt i saradnika sprovedene u Holandiji pokazali su ograničenu reproducibilnost mrTRG među radiolozima i nisku saglasnost mrTRG-a sa pTRG-om. Uzorak u ovoj studiji činili su pacijenti sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma kod kojih je bio dostupan kontrolni MR pregled nakon završenog neoadjuvantnog tretmana. MR pregledi su interpretirani od strane dva nezavisna radiologa koristeći mrTRG, dok je pTRG nakon resekcije procenjivao nezavisno patolog. Interopersersko slaganje među radiolozima bilo je nisko, slaganje je bilo relativno slabo i između radiologa i patologa (147). Rezultati naše studije takođe su pokazali nisku dijagnostičku tačnost mrTRG u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV koje su bile 50%, 85,7%, 61,7% i 79,2%. Jedan od mogućih razloga za nisku saglasnost između mrTRG i pTRG leži u nemogućnost MR da precizno razlikuje rezidualni tumor od fibroze i desmoplastične reakcije. Ryan i saradnici su pregledom literature na *PubMed*, *Medline* i *Cochrane* identifikovali kliničke, histološke i radiološke karakteristike kod onih pacijenata sa karcinomom rektuma koji su postigli patološki kompletan odgovor na primenjenu nHRT i od 694 studija, izdvojili 89 koji se bave procenom pCR-a. Glavni rezultati

sprovedenog sistematskog pregleda ukazuju na to da su HP nalaz i klinička procena najefikasnije metode procene pCR, dok MR sa DWI, kao i PET-CT sa primenom ¹⁸F-fluorodeoksiglukoze pokazuju najveći potencijal za procenu pCR-a, ali da oba modaliteta trenutno pokazuju ograničenu pouzdanost. Ryan i saradnici navode da se histološka procena ukupne mezorektalne ekscizije smatra zlatnim standardom za određivanje pCR-a. Takođe, kako se paradigme lečenja menjaju i idu u pravcu manje invazivnog pristupa, Ryan i saradnici navode da su potrebne tačne, neinvazivne metode za određivanje pCR-a. Iako postoji veliki broj sprovedenih studija, nije definisan konačan metod za procenu kompletnog odgovora na nHRT kod pacijenata sa karcinomom rektuma. Dostupne su različite metode, ali trenutno nisu dovoljno senzitivne i specifične (148).

Nekoliko studija bavilo se procenom da li efikasnost nHRT zavisi od produženja perioda posmatranja. STAR-TREC studija („*Can we Save the rectum by Watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early Rectal Cancer?*“) koja je u toku, a podrazumeva multicentričnu međunarodnu randomizovanu studiju izvodljivosti u II fazi, kod pacijenata sa biopsijom dokazanim adenokarcinomom rektuma, uključuje isključivo pacijente sa dokazanim karcinomom rektuma stadijuma, određenom na CT/MR \leq cT3b (do 5 mm ekstramuralnog širenja) N0M0. Pacijenti se randomizuju ili na standardnu TME operaciju (kontrolna grupa), na „organ preserving“ tretman korišćenjem dugotrajne konkomitentne hemoradioterapije, ili na „organ preserving“ tretman koristeći kratkotrajnu radioterapiju. Za pacijente koji se leče „organ preserving“ strategijom klinički odgovor na (hemo)radioterapiju određuje sledeći korak lečenja. U slučaju potpune kliničke regresije biće sproveden režim aktivnog nadzora. U slučaju nepotpune kliničke regresije, pacijenti će nastaviti sa lokalnom ekscizijom koristeći optimizovane tehnike. Glavni zaključak ove studije je da je „organ preserving“ za osobe sa kompletnim odgovorom i skoro kompletnim odgovorom nakon nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma izvodljiv i rezultira visokim trogodišnjim ukupnim preživljavanjem od 97%, sa lokalnom stopom ponovnog rasta od 15%. Dugoročni funkcionalni ishod je obećavajući, sa samo 8% pacijenata sa kolostomom i vrlo malo onih koji imaju probleme sa kontinencijom nakon „W&W“ (*wach and wait*). Ova studija sugerise da u „organ preserving“ programu postoji mali ili nikakav onkološki nedostatak kod pacijenata sa klinički kompletnim ili skoro kompletnim odgovorom (149, 150).

U cilju poboljšanja pouzdanosti MR u proceni nHRT odgovora, nekoliko studija se bavilo kombinovanjem i procenom različitih MR parametara u predviđanju pTRG. Tako su Hotker i saradnici pregledom literature koja je uključila 43 studije objavljene od 2000. do 2013. godine pokušali da ispituju vrednost multiparametrijskog MR pregleda u proceni odgovora karcinoma rektuma na neoadjuvantnu hemioradioterapiju. Trideset studija uključivale su DWI sekvence, dok je 13 studija uključivalo dinamički MR sa kontrastnim pojačanjem odnosno DCE-MR (*dynamic contrast-enhanced*, eng.). Oba modaliteta su se pokazala dobrim, kako u predviđanju, tako i u detekciji kompletnog odgovora na terapiju u poređenju sa samo konvencionalnim sekvencama. Takođe, oba modaliteta pokazala su se pouzdanim u određivanju N stadijuma. Osim toga, istaknuto je da navedene novije tehnologije pokazuju potencijalne prednosti u odnosu na standardni MR pregled omogućavajući preciznije predviđanje odgovora, što za posledicu ima potencijalno uvođenje novih strategija lečenja koje obuhvataju i precizniji neinvazivni nadzor, sa poboljšanim terapijskim ishodom. U skladu sa tim, Hotker i saradnici su naveli da, multiparametarski MR, iako u velikoj meri još uvek predstavlja alat koji bi trebao biti predmet daljeg istraživanja, pokazao se kao obećavajući novi pristup koji se može koristiti kako u dijagnostičke, tako i u prediktivne svrhe. Prikazujući i kvantifikujući karakteristike mikrookruženja tumora, ovaj alat može služiti za rešavanje izazovnih zadataka predviđanja i procene terapijskog odgovora (151). Dalje, uzimajući u obzir

da se DCE-MR metoda bazira na merenju priliva intravenski aplikovanog kontrastnog sredstva u tumor i njegovo „curenje“ u ekstracelularni prostor u T1-weighted sekvenci pri čemu se dobijaju informacije o prokrvljenosti odnosno perfuziji tkiva koji se dalje mogu analizirati korišćenjem kvantitativnih ili semikvantitativnih analiza, jasno je da ova metoda može da pruži vredne informacije o biologiji tumora kao što su agresivnost i stepen angiogeneze. Kvantitativne analize podrazumevaju merenje perfuzije na bazi „voksel po voksel“ dok se u semikvantitativnim analizama konstruiše vremenska kriva intenziteta signala da bi se procenili parametri kao što su vreme „peaka“ kontrastnog pojačanja intenziteta signala ili površina ispod krive (152). Brojne studije su pokazale obećavajuće rezultate u predviđanju odgovora (153-155). Nekoliko studija je pokazalo da su pacijenti koji su postigli pCR imali značajno veće parametre perfuzije [Ktrans, Kep (volumen ekstracelularnog prostora) i Ve (konstanta brzine protoka)] na preterapijskom pregledu od onih koji nisu (154, 155). Druga grupa je pokazala da je „kasni nagib“ krive povećanja intenziteta signala nakon davanja kontrasta na preterapijskom DCE-MR bio u stanju da napravi razliku između dobrog i lošeg odgovora sa AUC od 0,90 (156), mada je ova studija koristila kontrast makromolekularnog agensa „gadofosveset“ umesto u klinikama rutinski primenjenog mikromolekularnog kontrastnog agensta „Gadolinijum DTPA“. Takođe, neke studije su pokazale da je veliko smanjenje Ktransa na kontrolnom MR pregledu nakon primenjene nHRT prediktivno za kompletni odgovor dok se za većinu drugih semikvantitativnih parametara DCE nakon nHRT-a ne mogu se izvući čvrsti zaključci. Zbog svega navedenog kao i zbog relativno velike intra- i inter-tumorske varijacije, potrebe za intravenskim kontrastnim agensima i nedostatka tehnike, DCE-MR još uvek nije našao svoj put u kliničkoj praksi. Dalja istraživanja za optimizaciju kao i standardizaciju tehnike su neophodna (157).

Xu i saradnici su u svojoj retrospektivnoj studiji pokušali da ispituju da li kombinovanje stepena regresije tumora magnetnom rezonancom (mrTRG) sa vrednostima ADC mape može poboljšati dijagnostičku vrednost u detekciji kompletnog odgovora nakon primenjene preoperativne nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Oni su u svoju studiju uključili 34 pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, lečenim od januara 2017. do decembra 2019. godine. Procene mrTRG i ADC vrednosti od strane dva radiologa bile su veoma konzistentne, a koeficijenti korelacije unutar grupe bili su 0,83 (95% CI 0,703-0,881) i 0,96 (95% CI 0,989-0,996). Postojala je negativna korelacija između mrTRG i pCR ($r(s) = -0,505$, $p < 0,01$), kao i pozitivna korelacija između srednje vrednosti ADC i pCR ($r(s) = 0,693$, $p < 0,01$). Takođe, prediktivna vrednost kombinovanog modela mrTRG i ADC vrednosti za pCR bila je značajno bolja od samog mrTRG ($p = 0,015$), a AUC je iznosila 0,908 (95% CI 0,849-0,968), što može rezultirati boljim predviđanjem kompletnog odgovora (158). Rezultati naše studije pokazali su da kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora, šansa za predviđanje odgovora kod pacijenata sa regresijom zapremine tumora $\geq 75\%$ i mrTRG stepenom 1 i 2 je velika, pri čemu su dijagnostičke performanse novog sistema bodovanja pokazale senzitivnost od 81,8% i specifičnost od 71,4%.

Analiza teksture MR slike jedna je od savremenih metoda kojom se pokušava prevazići nemogućnost razlikovanja rezidualnih ćelija tumora od fibroze i dezmostične reakcije primenom standardnog MR pregleda. Interesantna studija Azamata i saradnika iz 2022. imala je za cilj da proceni odgovore na nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma koristeći analizu teksturnih karakteristike prvog reda MR pregleda koristeći T2-weighted sekvence i ADC mape. U ovoj retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 44 pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, podvrgnutim MR pregledima pre i posle nHRT-a, određivane su teksturne karakteristike lezija kod pacijenata sa kompletnim odgovorom i poređene sa pacijentima koji nisu imali kompletan odgovor. Patološki kompletan

odgovor je predviđen sa ADC vrednošću od $1310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, sa senzitivnošću od 72%, specifičnošću od 77%, i tačnošću od 78,1%. Kao rezultat konverzije tumorskih ćelija u fibrozu, skewness pre i posle nHRT pokazivala je statistički značajnu razliku u grupi pacijenata sa kompletnim odgovorom u poređenju sa grupom sa nekompletnim odgovorom ($p=0,001$ za pacijente sa kompletnim odgovorom naspram $p=0,482$ za pacijente sa nekompletnim odgovorom) (159). U našoj studiji pronađena je statistički značajna razlika u vrednosti kurtosisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtosisa nakon primenjene nHRT u odnosu na non-respondere ($p=0,024$). Rezultati naše studije, međutim, nisu pokazali statistički značajnu razliku skewness -a i ostalih morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na pTRG ($p>0,05$).

Značaj histogramске analize ispitivali su i Choi i saradnici su u svojoj studiji objavljenoj 2016.godine pomoću parametara izvedenih iz vrednosti ADC-a, kao kvantitativnog parametra za procenu patološkog kompletnog odgovora na preoperativnoj MR. Dva radiologa, koja nisu imala uvid u HP nalaz, nezavisno su interpretirala postterapijski MR pregled, sa ciljem da procene stadijum tumora koristeći softver koji je izračunavao histogramске parametre. Svi parametri iz pre- i postterapijskog nHRT ADC histograma su pokazali dobro ili odlično slaganje procene dva radiologa. Minimalni, 10, 25, 50. i 75. percentil i srednji ADC iz post nHRT ADC histograma bili su značajno veći u pCR grupi nego u grupi bez pCR za oba radiologa. U ovoj studiji, analiza ADC histograma na post nHRT MR mogla je da razlikuje kompletan od nekompletnog odgovora. Posebno, 25. percentil ADC vrednost iz post nHRT ADC histograma imao je najbolje dijagnostičke performanse. Choi i saradnici navode u svojoj studiji da nizak percentilni ADC histograma može predstavljati područja sa većom celularnošću, što obično znači više malignih regiona. Takođe, autori navode da, iako je analiza histograma cele lezije karcinoma rektuma radno zahtevna, ona predstavlja moćnu kvantitativnu metodu jer uključuje informacije o svim tumorskim tačkama (160).

Ulogu ADC i 18F-FDG PET histogramске analize ispitivali su Krimi i saradnici u studiji koja je uključivala 22 pacijenta sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Autori su imali za cilj da istraže analizu histograma T2- weighted sekvence, vrednosti ADC mape i 18F-fuorodeoksiglukoze (18F-FDG) pozitronske emisione tomografije (PET), kao i korelaciju ovih parametara sa patološkim odgovorom nakon primenjene preoperativne nHRT. Mean, skewness i kurtosis izračunati su iz VOI svakog modaliteta (T2-weighted sekvence, PET i ADC mape). Rezultati studije pokazali su da pojedini parametri histogramске analize značajno koreliraju sa patološkim odgovorom, a izdvojena je analiza histograma SUV vrednosti PET pregleda sa pozitivnom korelacijom između SUV srednjih vrednosti i TRG-a koja može biti prediktor odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma (161). U našoj studiji, rezultati histogramске analize morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT u odnosu na ishod na pTRG-u nisu pokazali značajnu razliku u vrednostima aritmetičke sredine, standardne devijacije, skewness, medijane, 5. i 95. percentila

Jimenez de los Santos i saradnici, su u svojoj studiji takođe procenjivali značaj parametara histogramске analize izvedenih iz ADC za predviđanje terapijskog odgovora pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Studija je uključivala 48 pacijenata, pri čemu su svi pacijenti bili podvrgnuti MR pregledu pre nHRT, radi određivanja primarnog stadijuma tumora i kontrolnom MR pregledu, kako bi se procenio terapijski odgovor. Kod 18 pacijenata postignut je odgovor, dok 30 pacijenata nije imao odgovor na terapiju. Studija je imala za cilj da odredi osam parametara izvedenih iz analize histograma

cele lezije (ADC, mean, skewness, kurtosis i ADC 10, 25, 50, 75, 90. percentili), kao i ADC mean iz regije od interesa (ROI). Nakon nHRT, skewness i kurtosis bili su značajno niži u grupi pacijenata sa odgovorom u odnosu na pacijente bez odgovora. Takođe, rezultati studije Jimenez de los Santos i saradnika pokazali su da je, nakon tretmana, grupa pacijenata kod kojih je postignut odgovor, imala je veći gubitak i skewness-a i kurtosis-a u odnosu na pacijente koji nisu postigli terapijski odgovor. Ostali parametri koji su pokazali promene između grupa bili su post-nHRT vrednosti ADC10th, $\Delta\%$ ADC10th, $\Delta\%$ ADCmean i ROI $\Delta\%$ ADCmean. Međutim, najbolji dijagnostički učinak postignut je $\Delta\%$ kurtosisom na pragu od 11,85% (površina ispod AUC= 0,991, DOR = 376), praćen vrednostima kurtosisa nakon nHRT = 0,78 $\times 10^{-3}$ mm²/s (AUC = 0,985, DOR = 375,3), Δ skewness = 0,16 (AUC = 0,885, DOR = 192,2) i vrednostima skewness-a nakon nHRT = 1,59 $\times 10^{-3}$ mm²/s (AUC = 0,815, DOR6 = 0,816). Jimenez de los Santos i saradnici doneli su zaključak da parametri histograma ADC celog tumora, posebno skewness i kurtosis, predstavljaju relevantne biomarkere u predviđanju nHRT odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, pri čemu su oba parametra pouzdanija od ADC mean-a iz ROI u jednom preseku (162). Takođe, Babaturk i saradnici su u svojoj studiji sprovedenoj 2022. godine procenjivali parametre histogramске analize izvedene iz ADC u predviđanju terapijskog odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Uključen je 51 pacijent, u vremenskom period od 2013. do 2019.godine, pri čemu je histopatološka analiza pokazala da je 5 pacijenata (9,8%) imalo minimalan odgovor (grupa 1), 31 pacijent (60,8%) je imao delimičan odgovor (grupa 2), a 15 pacijenata (29,4%) je imalo potpun ili skoro potpun odgovor (grupa 3). U ADC histogramu, minimum, maximum, 10, 25, 50, 75. i 90. percentil, mean ADC i skewness su u grupi 2 i 3 pokazali značajne promene pre i posle nHRT-a, ali nije pronađena razlika unutar vrednosti grupe 1. Mean, 25, 50, 75. procenat ADC vrednosti nakon nHRT i kurtosis su se značajno razlikovale između grupe 1 i grupe 3. Skewness iz ADC histograma u post nHRT MR imala je najbolje dijagnostičke performanse sa površinom ispod ROC krive od 0,851 (p=0.003) za detekciju grupe 3. Cut off za skewness izračunata iz ROC analize iznosio je 0,210 za procenu nHRT odgovora. Senzitivnost i specifičnost cut off vrednosti bili su 100% i 61,4%, pri čemu su autori ove studije doneli isti zaključak kao i Jimenez de los Santos i saradnici, odnosno da su parametri histograma ADC, naročito skewness i kurtosis relevantni biomarkeri za predviđanje terapijskog odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma (163).

Za kraj treba pomenuti veštačku inteligenciju (*AI, artificial intelligence, eng.*), metodu koja integriše i kombinuje brojne komponente prethodno navedenih naprednih MR tehnika kao što je histogramska analiza teksture, a danas predstavlja realnost u dijagnostici karcinoma rektuma. Ova procedura se naziva i radiomikom (*radiomics, eng.*) i može se podeliti na tradicionalnu radiomiku zasnovanu na različitim tehnikama „*machine learninga*“ i modernije tehnike, kao što je „*deep learning*“, a koje omogućavaju računaru da nauči karakteristike slike specifične za određenu patologiju (164). Dalje, radiomičke karakteristike se mogu kombinovati sa kliničkim i patološkim podacima (moguće i ekstrahovanim na isti način, tzv. patomika) da bi se predvideo klinički ishod, odnosno terapijski odgovor (165). Do sada je radiomika primenjena na mnoge tipove tumora, korišćenjem različitih modaliteta (CT, MRI, 18F-FDG PET/CT) sa obećavajućim rezultatima (166-167). Važno je uzeti u obzir tehničke izazove kada se primenjuje radiomika zasnovana na MR, a tiču se problema sa standardizacijom, normalizacijom i regularizacijom slika koji mogu ometati generisanje radiomičkih modela (168). Uprkos ovim poteškoćama, do sada su obećavajući rezultati pronađeni i u predikciji odgovora (169-171) i u evaluaciji odgovora (172-176) na primenjenu nHRT kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma.

Cui i saradnici su pokazali povoljne prognostičke performanse radiomike za predviđanje pCR na preterapijskim MR pregledima (AUC od 0,94–0,97) (169), dok su druge studije pokazale nižu dijagnostičku tačnost (170). Van Grithuisen i saradnici su pokazali da radiomika na preterapijskom MR pregledu može predvideti odgovor na terapiju segmentacijom sa uporedivim dijagnostičkim performansama kao i radiolozi ekspertskog nivoa (171). Liu i Bulens su sa svojim saradnicima pokazali odlične performanse radiomičkih modela u predviđanju kompletnog i skoro kompletnog odgovora (172, 173). Takođe, na postterapijskim T2-weighted sekvencama, Horvat i saradnici pokazali su da radiomika ima bolje performanse u poređenju sa kombinacijom DWI i T2-weighted sekvenci za identifikaciju pCR-a, sa značajno većom specifičnošću i PPV (91% prema 56%; 72% prema 30%) (174). Međutim, senzitivnost i NPV se nisu značajno razlikovali. Do sada su rađene samo studije jednog centra primenom heterogene metodologije. Pored toga, često nedostaje eksterna validacija nalaza, što je važan preduslov za eventualnu primenu razvijenih prediktivnih radiomičkih modela u kliničkoj praksi. Trenutno se preduzimaju inicijative za standardizaciju radiomičkih analiza i formiranje velikih skupova podataka kako bi se omogućila eksterna validacija (152).

Dalje studije koje bi kombinovale različite parametre histogramске ili volumetrijske analize sa drugim MR modalitetima mogle bi da postignu obećavajuće rezultate. U poređenju sa drugim studijama, naš predloženi sistem bodovanja je jednostavan i sastoji se od samo dva parametra: mrTRG i T2-weighted stepen regresije zapremine tumora. Uključivanje T2-weighted stepena regresije zapremine tumora, parametra čiji je značaj u predviđanju odgovora kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma dobro dokumentovan, moglo bi da omogući prevazilaženje određenih nedostataka mrTRG-a kao jedne prognostičke vrednosti nHRT odgovora. Štaviše, dodavanje stepena regresije zapremine tumora moglo bi poboljšati nisko slaganje između respondera i mrTRG-a. Dijagnostički učinak novorazvijenog skora u predviđanju odgovora na nHRT pokazao je visoku senzitivnost, PPV, specifičnost i NPV od 81,8%, 56,3%, 71,4% i 89,7%,. Štaviše, 80% pacijenata sa skorom visokog odgovora (regresija zapremine tumora $\geq 75\%$ i mrTRG 1,2) u našem novopredloženom sistemu su imali potpuni odgovor. S druge strane, 89,7% ispitanika sa niskim rezultatom stvarno nisu imali potpuni odgovor, što ukazuje na veoma dobru korelaciju ovih preoperativnih MR varijabli i pTRG. Međutim, treba sprovesti dodatne studije kako bi se ispitaio učinak novopredloženog sistema bodovanja.

Imajući u vidu da su uzorci do sada sprovedenih studija često prilično ograničeni u svojoj veličini, potrebne su veće multicentrične, prospektivne studije kako bi se procenila reproduktivnost i izvodljivost premeštanja naprednih MR tehnika, odnosno pregleda sa volumetrijskom i histogramskom analizom iz istraživačkog u kliničko okruženje. Standardizacija softvera i hardvera se takođe mora postići kako bi se omogućila uporedivost među studijama i kako bi se onkološka zajednica uverila da MR može obezbediti pouzdane prognostičke i prediktivne biomarkere. Njegovo uključivanje u rutinsku kliničku praksu moglo bi snažno uticati na tretman pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma, što bi omogućilo i unapredilo personalizovaniji tretman za svakog pacijenta.

6. Zaključci

- 45,1% pacijenata uključenih u istraživanje imalo je intermedijarni odgovor na nHRT na osnovu mrTRG-a, slab odgovor imalo je 29,6% pacijenata, dok je dobar odgovor na nHRT (responderi) na osnovu mrTRG-a imalo 25,4% pacijenata.
- 43,7% pacijenata uključenih u istraživanje imala je slab odgovor na nHRT na osnovu pTRG-a, intermedijarni odgovor imalo je 25,4% pacijenata, dok je dobar odgovor na nHRT (responderi) na osnovu pTRG-a imalo 31,0% pacijenata.
- Dijagnostičke performanse T stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 82,4%, 87,0%, 66,7% i 94,0%.
- Dijagnostičke performanse N stadijuma tumora nakon primenjene nHRT na MR pregledu u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 75,0%, 89,4%, 78,3% i 87,5%.
- Od 29,6% pacijenata koji su na mrTRG-u imali slab odgovor na nHRT, na HP nalazu je 21,1% pacijenata imalo slab odgovor na nHRT; od 45,1% pacijenata koji su na mrTRG-u imali intermedijarni odgovor na nHRT, 11,3% imalo je intermedijarni odgovor na HP nalazu, dok je od 25,4% pacijenata koji su na mrTRG-u imali dobar odgovor na nHRT, na HP nalazu je dobar odgovor na nHRT imalo 15,5% pacijenata.
- Od 74,6% pacijenata koji su prema mrTRG-u bili klasifikovani u ne-respondere, na HP nalazu je 59,2% pacijenata bilo ne-respondera. Od 25,4% pacijenata koji su prema mrTRG-u bili klasifikovani kao responderi, na HP nalazu je 15,5% pacijenata bilo respondera.
- Pronađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti respondera na mrTRG-u u odnosu na pTRG ($p=0,001$).
- Dijagnostičke performanse mrTRG u smislu senzitivnosti, specifičnosti, PPV i NPV bile su 50%, 85,7%, 61,7% i 79,2%.
- Na osnovu histogramске analize morfoloških i funkcionalnih parametara MR pregleda pre i nakon primenjene nHRT pokazano je da su aritmetička sredina ($p<0,001$), medijana ($p<0,001$) i 95-ti percentil ($p<0,001$) bili statistički značajno niži nakon primenjene HRT.
- Pronađena je statistički značajna razlika u vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno više vrednosti kurtozisa nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respondere ($p=0,024$).
- Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima avg voxel int entropije pre i nakon primenjene nHRT, pri čemu su vrednosti avg voxel int nakon primenjene nHRT bile statistički značajno više u odnosu na vrednosti pre primenjene nHRT ($p<0,001$).

- Pronađena je statistički značajna razlika u vrednostima standardne devijacije entropije pre i nakon primenjene nHRT, pri čemu su vrednosti standardne devijacije nakon primenjene nHRT bile statistički značajno niže u odnosu na vrednosti pre primenjene nHRT ($p=0,010$).
- Nakon primenjene nHRT, vrednosti volumena ($p<0,001$), bile su statistički značajno niže u odnosu na izmerene vrednosti pre primenjene nHRT.
- Pronađena je statistički značajna razlika u volumenu nakon primenjene nHRT u odnosu na ispitivane grupe, pri čemu su responderi imali statistički značajno niži volumen nakon primenjene nHRT u odnosu na ne-respodere ($p=0,019$).
- Medijana volumena tumora pre primenjene nHRT iznosila je 12998,0 (9920,4–24552,3), dok je medijana volumena nakon primenjene nHRT iznosila 4670,3 (2249,0–9075,2) sa medijanom regresije volumena tumora od 66,4% (50,1-81,0).
- Kod pacijenata koji su imali adekvatan odgovor na nHRT (responderi), medijana regresije zapremine tumora bila je 79,9% u poređenju sa grupom pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na nHRT (ne-responderi), gde je medijana regresije zapremine tumora iznosila 63,3% ($p = 0,003$).
- Novi skor za predviđanje odgovora na neoadjuvantnu nHRT razvijen je kombinovanjem mrTRG i stepena regresije volumena tumora; rezultat je dobijen dodeljivanjem 0 poena za regresiju volumena tumora $<75\%$ i pacijente sa mrTRG 3–5; 1 bod dodeljen je ako je regresija volumena tumora bila $\geq 75\%$ i ukoliko su pacijenti imali mrTRG 3–5, ili ako je regresija volumena tumora bila $<75\%$ a pacijenti mrTRG 1,2; i 2 boda su dodeljena ako je regresija volumena tumora bila $\geq 75\%$ i pacijenti sa mrTRG 1,2.
- Na osnovu novorazvijenog skora za predviđanje odgovora na nHRT, studijska populacija je podeljena u sledeće kategorije: nizak odgovor (skor 0), srednji odgovor (skor 1) i visok odgovor (skor 2) na nHRT.
- Dijagnostičke performanse srednjeg/visokog skora u smislu senzitivnosti, PPV, specifičnosti, i NPV bile su 81,8%, 56,3%, 71,4% i 89,7%.

7. Literatura

1. Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
2. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. *Surg Clin North Am.* 2010;90(1):1-15, Table of Contents.
3. Stoker J. Anorectal and pelvic floor anatomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(4):463-75.
4. Ayoub SF. Arterial supply to the human rectum. *Acta anat.* 1978;100(3):317-27.
5. Ahmed A, Arbor TC, Qureshi WA. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Anal Canal. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
6. WHO Cancer. [(accessed on 21 Jan 2024)]. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [(accessed on 21 Jan 2024)]. Available online: <https://gco.iarc.fr/today>
8. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, de Gramont A, Glynne-Jones R, Haller D, Köhne CH, Rostoft S, Lemmens V, Mitry E, Rutten H, Sargent D, Sastre J, Seymour M, Starling N, Van Cutsem E, Aapro M. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol.* 2015;26(3):463-76.
9. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: Epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009;29:2727–37.
10. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, Jemal A, Schymura MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Seeff LC, van Ballegooijen M, Goede SL, Ries LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116(3):544-73.
11. Driver JA, Gaziano JM, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med.* 2007;120(3):257-63.
12. Steele SR, Park GE, Johnson EK, Martin MJ, Stojadinovic A, Maykel JA, Causey MW. The impact of age on colorectal cancer incidence, treatment, and outcomes in an equal-access health care system. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(3):303-10.
13. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between Blacks and Whites in the United States (1975-2002). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(4):792-7.

14. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, Lim YC, Kibria KMK, Mohiuddin AKM, Ming LC, Goh KW, Hadi MA. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):1732.
15. Peterson YC. Risk Factors for Colorectal Cancer. *MOJ Surg*. 2015;2:37–42.
16. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, Berry DA. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24(6):1207-22.
17. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611-6.
18. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972.
19. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O'Connell K, Du M, Liang PS. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2752-2759.e2.
20. Aykan NF. Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev*. 2015;9(1):288.
21. Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *Int J Epidemiol*. 2020;49(1):246-258.
22. Jensen LF, Hvidberg L, Pedersen AF, Vedsted P. Symptom attributions in patients with colorectal cancer. *BMC Fam Pract*. 2015;16:115.
23. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. 2021;15(6):271.
24. Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *Clin Radiol*. 1984;35(6):425-31.
25. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.
26. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1977-81.
27. Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA, Faivre J, Martinez-Garcia C, Møller H, Ponz de Leon M, Launoy G, Raverdy N, Williams EM, Gatta G. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut*. 2005;54(2):268-73.

28. Vogelaar I, van Ballegooijen M, Schrag D, Boer R, Winawer SJ, Habbema JD, Zauber AG. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the U.S.? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer*. 2006;107(7):1624-33.
29. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-3642.
30. Banković Lazarević D, Krivokapić Z, Barišić G, Jovanović V, Ilić D, Veljković M. Organized colorectal cancer screening in Serbia - the first round within 2013-2014. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73(4):360-7.
31. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-732.
32. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(3):393-414.
33. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(19):1978–1998.
34. Ibuka T, Adachi S, Horibe Y, Ohno T, Mabuchi M, Suzuki Y, Yamauchi O, Takada E, Iwama M, Saito K, Arao M, Takai K, Araki H, Shimizu M. Effects of antithrombotic drugs on the results of fecal immunochemical test in colorectal neoplasms screening. *Sci Rep*. 2021;11(1):4348.
35. Sawhney MS, McDougall H, Nelson DB, Bond JH. Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1637–1642.
36. Carethers JM. Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annu Rev Med*. 2020;71:59-69.
37. Kleinschmidt TK, Clements A, Parker MA, Scarcliff SD. Retrospective Review of Multitarget Stool DNA as a Screening Test for Colorectal Cancer. *Am Surg*. 2023;89(4):603-606.
38. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, Perdue LA, Lin JS, Siegel RL, Doria-Rose VP, Feuer EJ, Zauber AG, Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(19):1998-2011.
39. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158(4):1131-1153.e5.

40. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. Lyon: IARC Press, 2010:134-46.
41. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979-94.
42. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):1016-25.
43. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis.* 1999;17(2):67-79.
44. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153-73.
45. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology.* 2002;40(5):403-39.
46. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis Markers.* 2004;20(4-5):199-206.
47. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1454-1455.
48. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological Features and Prognostication in Colorectal Cancer. *Curr Oncol.* 2021;28(6):5356-5383.
49. Feng H, Lyu Z, Zheng J, Zheng C, Wu Q, Liang W, Li Y. Association of tumor size with prognosis in colon cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis. *Surgery.* 2021;169(5):1116-1123.
50. Liang Y, Li Q, He D, Chen Y, Li J. Tumor size improves the accuracy of the prognostic prediction of T4a stage colon cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):16264.
51. Crozier JE, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McKee RF. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(12):2288-91.
52. Nagata K, Shinto E, Yamadera M, Shiraiishi T, Kajiwara Y, Okamoto K, Mochizuki S, Hase K, Kishi Y, Ueno H. Prognostic and predictive values of tumour budding in stage IV colorectal cancer. *BJS Open.* 2020;4(4):693-703.

53. van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, Park JH, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. The Relationship Between Tumor Budding, Tumor Microenvironment, and Survival in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4397-4404.
54. Dawson H, Galuppini F, Träger P, Berger MD, Studer P, Brügger L, Zlobec I, Inderbitzin D, Lugli A. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer. *Hum Pathol*. 2019;85:145-151.
55. Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Int J Biol Markers*. 2019;34(2):132-138.
56. Lo Presti E, Dieli F, Meraviglia S. Tumor-Infiltrating $\gamma\delta$ T Lymphocytes: Pathogenic Role, Clinical Significance, and Differential Programming in the Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2014;5:607.
57. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, Kysh L, Gruber SB, Qu C. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3360.
58. (CAP) CoAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. 2020. [(accessed on 22 Jan 2024)]. Available online: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-resection-20-4100.pdf>
59. Lee CHA, Wilkins S, Oliva K, Staples MP, McMurrick PJ. Role of lymph node yield and lymph node ratio in predicting outcomes in non-metastatic colorectal cancer. *BJSO*. 2018;3(1):95-105.
60. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Farkas L, Garrido-Laguna I, Grem JL, Gunn A, Hecht JR, Hoffe S, Hubbard J, Hunt S, Johung KL, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Meyerhardt J, Miller ED, Mulcahy MF, Nurkin S, Overman MJ, Parikh A, Patel H, Pedersen K, Saltz L, Schneider C, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Gurski LA. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-359.
61. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):433-41.
62. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Hata K, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Prognostic significance of the lymph node ratio in stage IV colorectal cancer patients who have undergone curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1513-9.

63. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2847-55.
64. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
65. Mayo E, Llanos AA, Yi X, Duan SZ, Zhang L. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. *Histopathology*. 2016;69(2):230-8.
66. Detering R, Rutgers MLW, Bemelman WA, Hompes R, Tanis PJ. Prognostic importance of circumferential resection margin in the era of evolving surgical and multidisciplinary treatment of rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021;170(2):412-431.
67. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(2):303-12.
68. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46565-46579.
69. Zhong JW, Yang SX, Chen RP, Zhou YH, Ye MS, Miao L, Xue ZX, Lu GR. Prognostic Value of Lymphovascular Invasion in Patients with Stage III Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2019;25:6043-6050.
70. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(2):181-188.
71. Classic articles in colonic and rectal surgery. John Percy Lockhart-Mummery 1875-1957. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Dis Colon Rectum*. 1984;27(3):208-19.
72. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323-332.
73. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954;139(6):846-52
74. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, Gollub MJ, Konishi T, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Nilsson PJ, Perez RO, Snaebjornsson P, Taylor SA, Tolan DJM, Valentini V, West NP, Wolthuis A, Lahaye MJ, Maas M, Beets GL, Beets-Tan RGH. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4991-5003.

75. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
76. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiographics.* 2019;39(2):367-387.
77. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2522-31.
78. Bates DDB, Homsy ME, Chang KJ, Lalwani N, Horvat N, Sheedy SP. MRI for Rectal Cancer: Staging, mrCRM, EMVI, Lymph Node Staging and Post-Treatment Response. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21(1):10-18.
79. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014;22(2):165-90, v-vi.
80. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, Fenlon HM, Gollub MJ, Gourtsoyianni S, Halligan S, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, Maier A, Rafaelsen SR, Stoker J, Taylor SA, Torkzad MR, Blomqvist L. 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):1465-1475.
81. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(6):1827-35.
82. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007;243(1):132-9.
83. Beets-Tan RG. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. *Colorectal Dis.* 2003;5(5):392-5.
84. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003;90(3):355-64.
85. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95(2):229-36.

86. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H, Thipphavong S, Assarzagdegan N, Menezes RJ, Kennedy ED, Kirsch R. MRI Detection of Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: Correlation With Histopathology Using Elastin Stain. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(4):747-55.
87. Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Tech Coloproctol.* 2005;9(3):193–9; discussion 9–200.
88. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, Sebag-Montefiore DJ, Tekkis P, Brown G, group Ms. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011;253(4):711–9.
89. Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. *Br J Surg.* 2010;97(9):1431–6.
90. Harisinghani MG. *Atlas of Lymph Node Anatomy.* 1st ed. ed. New York, NY, USA: Springer; 2013.
91. Stoner RC, Korngold EK. Anatomy of Pelvic Lymph Nodal Stations and Their Role in Staging of Rectal Cancers. *Semin Roentgenol.* 2021;56(2):152–7.
92. Kim DJ, Chung JJ, Yu JS, Cho ES, Kim JH. Evaluation of lateral pelvic nodes in patients with advanced rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(6):1245–55.
93. Hope TA, Gollub MJ, Arya S, Bates DDB, Ganeshan D, Harisinghani M, Jhaveri KS, Kassam Z, Kim DH, Korngold E, Lalwani N, Moreno CC, Nougaret S, Paroder V, Paspulati RM, Golia Pernicka JS, Petkovska I, Pickhardt PJ, Rauch GM, Rosenthal MH, Sheedy SP, Horvat N. Rectal cancer lexicon: consensus statement from the society of abdominal radiology rectal & anal cancer disease-focused panel. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(11):3508-3517.
94. Lalwani N, Bates DDB, Arif-Tiwari H, Khandelwal A, Korngold E, Lockhart M. Baseline MR Staging of Rectal Cancer: A Practical Approach. *Semin Roentgenol.* 2021;56(2):164–76.
95. Ogura A, Konishi T, Beets GL et al. Lateral Node Study Consortium. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated With Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. *JAMA Surg.* 2019;154(9):e192172.
96. Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7-8):887-94.
97. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, Brown G. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2010;65(9):708-19.

98. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FC, Beets GL, Beets-Tan RG. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(5):984-995.
99. Hoshino N, Sakamoto T, Hida K, Sakai Y. Diagnostic accuracy of computed tomography colonography for tumor depth in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2019;30:126-130.
100. Maupoey Ibáñez J, Pàmies Guilabert J, Frasson M, Boscà Robledo A, Giner Segura F, García-Granero Ximénez E. Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. *Colorectal Dis*. 2019;21(10):1151-1163.
101. Sjövall A, Blomqvist L, Egenvall M, Johansson H, Martling A. Accuracy of preoperative T and N staging in colon cancer--a national population-based study. *Colorectal Dis*. 2016;18(1):73-9.
102. de Vries FE, da Costa DW, van der Mooren K, van Dorp TA, Vrouwenraets BC. The value of pre-operative computed tomography scanning for the assessment of lymph node status in patients with colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(12):1777-81.
103. Goiffon RJ, O'Shea A, Harisinghani MG. Advances in radiological staging of colorectal cancer. *Clin Radiol*. 2021;76(12):879-888.
104. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, Glanville J, McIntosh H, Renehan A, Weller D, Dunlop M. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(35):1-192, iii-iv.
105. Kunawudhi A, Sereeborwornthanasak K, Promteangtrong C, Siripongpreeda B, Vanprom S, Chotipanich C. Value of FDG PET/Contrast-Enhanced CT in Initial Staging of Colorectal Cancer - Comparison with Contrast-Enhanced CT. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4071-5.
106. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;25(7):674-84.
107. Lee DH, Lee JM, Hur BY, Joo I, Yi NJ, Suh KS, Kang KW, Han JK. Colorectal Cancer Liver Metastases: Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(3):782-92.
108. Catalano OA, Coutinho AM, Sahani DV, Vangel MG, Gee MS, Hahn PF, Witzel T, Soricelli A, Salvatore M, Catana C, Mahmood U, Rosen BR, Gervais D. Colorectal cancer staging: comparison of whole-body PET/CT and PET/MR. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(4):1141-1151.

109. Catalano OA, Lee SI, Parente C, Cauley C, Furtado FS, Striar R, Soricelli A, Salvatore M, Li Y, Umutlu L, Cañamaque LG, Groshar D, Mahmood U, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Wo J, Hong TS, Kunitake H, Bordeianou L, Berger D, Ricciardi R, Rosen B. Improving staging of rectal cancer in the pelvis: the role of PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1235-1245.
110. Miles W E. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet*. 1908;2:1812–1813.
111. Miles W E. The present position of the radical abdomino-perineal operation for cancer of the rectum in regard to mortality and post-operative recurrence. *Proc R Soc Med*. 1931;24(07):989–991.
112. Moynihan B GA. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and rectum with special reference to the principles to be observed. *Surg Gynecol Obstet*. 1908;6:463–468.
113. Sanderson E R. Henri Hartmann and the Hartmann operation. *Arch Surg*. 1980;115(06):792–793.
114. Goligher J C, Dukes C E, Bussey H J. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg*. 1951;39(155):199–211.
115. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, Rafferty J; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):535-50.
116. Ravitch M M, Steichen F M. Technics of staple suturing in the gastrointestinal tract. *Ann Surg*. 1972;175(06):815–837.
117. Knight C D, Griffen F D. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery*. 1980;88(05):710–714.
118. Knol J, Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(3):134-143.
119. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med*. 1988;81(9):503-8.
120. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-9.
121. Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2022;31(2):279-291.
122. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.

123. Lorimer PD, Motz BM, Kirks RC, Boselli DM, Walsh KK, Prabhu RS, Hill JS, Salo JC. Pathologic Complete Response Rates After Neoadjuvant Treatment in Rectal Cancer: An Analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2095-2103.
124. Li Y, Wang J, Ma X, Tan L, Yan Y, Xue C, Hui B, Liu R, Ma H, Ren J. A Review of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Biol Sci.* 2016;12(8):1022-31.
125. Boublikova L, Novakova A, Simsa J, Lohynska R. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: the evidence and expectations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;192:104196.
126. Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med.* 2023;12(8):2873.
127. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, Park JW, Baek JY, Kim SY, Park SC, Oh JH, Yu A, Nam BH. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat.* 2016;48(3):998-1009.
128. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12:19–23.
129. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680-6.
130. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-6.
131. Alexandrescu ST, Dumitru AV, Babiuc RD, Costea RV. Assessment of clinical and pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal adenocarcinoma and its therapeutic implications. *Rom J Morphol Embryol.* 2021;62(2):411-425.
132. Lambregts DMJ, Boellaard TN, Beets-Tan RGH. Response evaluation after neoadjuvant treatment for rectal cancer using modern MR imaging: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019;10(1):15.
133. Keller DS. Staging of Locally Advanced Rectal Cancer Beyond TME. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(5):258-267.
134. Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, Pierredon MA, Bibeau F, Azria D, Lemanski C, Assenat E, Duffour J, Ychou M, Reinhold C, Gallix B. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 2012 May;263(2):409-18.

135. Neri E, Guidi E, Pancrazi F, Castagna M, Castelluccio E, Balestri R, Bucciante P, Masi L, Falcone A, Manfredi B, Faggioni L, Bartolozzi C. MRI tumor volume reduction rate vs tumor regression grade in the pre-operative re-staging of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol.* 2015 Dec;84(12):2438-43.
136. Wang KX, Yu J, Xu Q. Histogram analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to predict extramural venous invasion in rectal cancer. *BMC Med Imaging.* 2023;23(1):77.
137. Coppola F, Mottola M, Lo Monaco S, Cattabriga A, Coccozza MA, Yuan JC, De Benedittis C, Cuicchi D, Guido A, Rojas Llimpe FL, D'Errico A, Ardizzoni A, Poggioli G, Strigari L, Morganti AG, Bazzoli F, Ricciardiello L, Golfieri R, Bevilacqua A. The Heterogeneity of Skewness in T2W-Based Radiomics Predicts the Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 28;11(5):795.
138. Cui Y, Yang X, Du X, Zhuo Z, Xin L, Cheng X. Whole-tumour diffusion kurtosis MR imaging histogram analysis of rectal adenocarcinoma: Correlation with clinical pathologic prognostic factors. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1485-1494.
139. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, Ganeshan B, Miles KA, Cook GJ, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging.* 2012;3(6):573-89.
140. Zhang XY, Wang L, Zhu HT, Li ZW, Ye M, Li XT, Shi YJ, Zhu HC, Sun YS. Predicting Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy Using Deep Learning of Diffusion Kurtosis MRI. *Radiology.* 2020;296(1):56-64.
141. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S. Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German Multicentre Study SGCRC. German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. *Tumori.* 1995;81(3 Suppl):60-64.
142. Jankovic A, Kovac JD, Dakovic M, Mitrovic M, Saponjski D, Milicevic O, Djuric-Stefanovic A, Barisic G. MRI Tumor Regression Grade Combined with T2-Weighted Volumetry May Predict Histopathological Response in Locally Advanced Rectal Cancer following Neoadjuvant Chemoradiotherapy-A New Scoring System Proposal. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(20):3226.
143. Lutsyk M, Awawda M, Gourevich K, Ben Yosef R. Tumor Volume as Predictor of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2021;44(9):482-486.
144. Yang F, Hill J, Abraham A, Ghosh S, Steed T, Kurtz C, Joseph K, Yun J, Warkentin B, Thai J, Nijjar T, Severin D, Tankel K, Fairchild A, Usmani N. Tumor Volume Predicts for Pathologic Complete Response in Rectal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation. *Am J Clin Oncol.* 2022;45(10):405-409.

145. Xiao J, Cai Z, Li W, Yang Z, Gong J, Huang Y, Deng Y, Wu X, Wang L, Peng J, Ren D, Lan P, Wang J. Tumor Volume Reduction Rate Predicts Pathologic Tumor Response of Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy alone: Results from a Prospective Trial. *J Cancer*. 2015;6(7):636-42.
146. Scalfani F, Brown G, Cunningham D, Wotherspoon A, Mendes LST, Balyasnikova S, Evans J, Peckitt C, Begum R, Tait D, Tabernero J, Glimelius B, Roselló S, Thomas J, Oates J, Chau I. Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer. *Br J Cancer*. 2017;117(10):1478-1485.
147. Voogt ELK, Nordkamp S, van Zoggel DMGI, Daniëls-Gooszen AW, Nieuwenhuijzen GAP, Bloemen JG, Creemers GJ, Cnossen JS, van Lijnschoten G, Burger JWA, Rutten HJT, Nederend J. MRI tumour regression grade in locally recurrent rectal cancer. *BJS Open*. 2022;6(3):zrac033.
148. Ryan JE, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2015;17(10):849-61.
149. Bach SP; STAR-TREC Collaborative. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal surgery following (chemo)Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC)? Protocol for the international, multicentre, rolling phase II/III partially randomized patient preference trial evaluating long-course concurrent chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy organ preservation approaches. *Colorectal Dis*. 2022;24(5):639-651.
150. Hupkens BJP, Maas M, Martens MH, van der Sande ME, Lambregts DMJ, Breukink SO, Melenhorst J, Houwers JB, Hoff C, Sosef MN, Leijtens JWA, Berbee M, Beets-Tan RGH, Beets GL. Organ Preservation in Rectal Cancer After Chemoradiation: Should We Extend the Observation Period in Patients with a Clinical Near-Complete Response? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):197-203.
151. Hötker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(6):790-799.
152. Haak HE, Maas M, Trebeschi S, Beets-Tan RGH. Modern MR Imaging Technology in Rectal Cancer; There Is More Than Meets the Eye. *Front Oncol*. 2020;10:537532.
153. De Cecco CN, Ciolina M, Caruso D, Rengo M, Ganeshan B, Meinel FG, Musio D, De Felice F, Tombolini V, Laghi A. Performance of diffusion-weighted imaging, perfusion imaging, and texture analysis in predicting tumoral response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients studied with 3T MR: initial experience. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(9):1728-35.
154. Tong T, Sun Y, Gollub MJ, Peng W, Cai S, Zhang Z, Gu Y. Dynamic contrast-enhanced MRI: Use in predicting pathological complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(3):673-80.

155. Intven M, Reerink O, Philippens ME. Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41:1646–53.
156. Martens MH, Subhani S, Heijnen LA, Lambregts DM, Buijsen J, Maas M, Riedl RG, Jeukens CR, Beets GL, Kluza E, Beets-Tan RG. Can perfusion MRI predict response to preoperative treatment in rectal cancer? *Radiother Oncol*. 2015;114(2):218-23.
157. Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: a systematic review. *Eur J Radiol*. 2017;95:155–68.
158. Xu N, Huang FC, Li WL, Luan X, Jiang YM, He B. [Predictive value of combination of MRI tumor regression grade and apparent diffusion coefficient for pathological complete remission after neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2021;24(4):359-365.
159. Azamat S, Karaman Ş, Azamat IF, Ertaş G, Kulle CB, Keskin M, Sakin RND, Bakır B, Oral EN, Kartal MG. Complete Response Evaluation of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy Using Textural Features Obtained from T2 Weighted Imaging and ADC Maps. *Curr Med Imaging*. 2022;18(10):1061-1069.
160. Choi MH, Oh SN, Rha SE, Choi JI, Lee SH, Jang HS, Kim JG, Grimm R, Son Y. 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):212-20.
161. Crimì F, Stramare R, Spolverato G, Aldegheri V, Barison A, D'Alimonte L, Bao QR, Spimpolo A, Albertoni L, Cecchin D, Campi C, Quaia E, Pucciarelli S, Zucchetta P. T2-weighted, apparent diffusion coefficient and 18F-FDG PET histogram analysis of rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Tech Coloproctol*. 2021;25(5):569-577.
162. Jiménez de Los Santos ME, Reyes-Pérez JA, Domínguez Osorio V, Villaseñor-Navarro Y, Moreno-Astudillo L, Vela-Sarmiento I, Sollozo-Dupont I. Whole lesion histogram analysis of apparent diffusion coefficient predicts therapy response in locally advanced rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2022;28(23):2609-2624.
163. Babatürk A, Erden A, Geçim İE. Apparent diffusion coefficient histogram analysis for predicting neoadjuvant chemoradiotherapy response in patients with rectal cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2022;28(5):403-409.
164. Trebeschi S, van Griethuysen JJM, Lambregts DMJ, Lahaye MJ, Parmar C, Bakers FCH, Peters NHGM, Beets-Tan RGH, Aerts HJWL. Deep Learning for Fully-Automated Localization and Segmentation of Rectal Cancer on Multiparametric MR. *Sci Rep*. 2017;7(1):5301.
165. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, Bussink J, Monshouwer R, Haibe-Kains B, Rietveld D, Hoebbers F, Rietbergen MM, Leemans CR, Dekker A, Quackenbush J, Gillies RJ, Lambin P. Decoding tumour phenotype by

- noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006.
166. Bakr S, Echegaray S, Shah R, Kamaya A, Louie J, Napel S, Kothary N, Gevaert O. Noninvasive radiomics signature based on quantitative analysis of computed tomography images as a surrogate for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: a pilot study. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2017;4(4):041303.
167. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, Hall L, Goldgof D, Yeom KW, Iv M, Ou Y, Kalpathy-Cramer J, Napel S, Gillies R, Gevaert O, Gatenby R. Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(2):208-216.
168. Collewet G, Strzelecki M, Mariette F. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:81–91.
169. Cui Y, Yang X, Shi Z, Yang Z, Du X, Zhao Z, Cheng X. Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1211-1220.
170. Cusumano D, Dinapoli N, Boldrini L, Chiloiro G, Gatta R, Masciocchi C, Lenkowicz J, Casà C, Damiani A, Azario L, Van Soest J, Dekker A, Lambin P, De Spirito M, Valentini V. Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer. *Radiol Med.* 2018;123(4):286-295.
171. van Griethuysen JJM, Lambregts DMJ, Trebeschi S, Lahaye MJ, Bakers FCH, Vliegen RFA, Beets GL, Aerts HJWL, Beets-Tan RGH. Radiomics performs comparable to morphologic assessment by expert radiologists for prediction of response to neoadjuvant chemoradiotherapy on baseline staging MRI in rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(3):632-643.
172. Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, Wang L, Zhu HT, Tang Z, Wang S, Li XT, Tian J, Sun YS. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(23):7253-7262.
173. Bulens P, Couwenberg A, Haustermans K, Debucquoy A, Vandecaveye V, Philippens M, et al. Development and validation of an MRI-based model to predict response to chemoradiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2018;126:437–42.
174. Horvat N, Veeraraghavan H, Khan M, Blazic I, Zheng J, Capanu M, Sala E, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ, Petkovska I. MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy. *Radiology.* 2018;287(3):833-843.

BIOGRAFIJA

Kl. asistent dr Aleksandra Janković rođena je 18.01.1984. godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završila je u roku, 2009. godine, sa prosečnom ocenom 9.03. U Centru za radiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije zaposlena je od 2011. godine gde je deo kolektiva odseka digestivne radiologije Prve hirurške klinike. Specijalizaciju iz radiologije završila je 2017. godine sa odličnim uspehom. Obavlja veliki broj radioloških pregleda među kojima su rendgen, ultrazvučna i dopler dijagnostika, multidetektorska tomografija kao i pregledi magnetnom rezonancom. Aktivno učestvuje u naučno-istraživačkom radu. Autor je i koautor brojnih naučnih radova objavljenih u različitim domaćim i inostranim časopisima. Kontinuirano pohađa seminare i kongrese u zemlji i inostranstvu. Bila je na tromesečnom usavršavanju u jednoj od vodećih evropskih onkoloških klinika u Amsterdamu, kao stipendista Evropskog udruženja gastrointestinalnih i abdominalnih radiologa (ESGAR). Član je brojnih domaćih i evropskih radioloških udruženja.

Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije:

1. Jankovic A, Kovac JD, Dakovic M, Mitrovic M, Saponjski D, Milicevic O, Djuric-Stefanovic A, Barisic G. MRI Tumor Regression Grade Combined with T2-Weighted Volumetry May Predict Histopathological Response in Locally Advanced Rectal Cancer following Neoadjuvant Chemoradiotherapy-A New Scoring System Proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20):3226. **M22, IF 3.0**
2. Janković A, Kovač J. MR volumetrija i histogramska analiza u dijagnostici lokalno uznapredovalog karcinoma rektuma. *Med Podml* 2025, Vol. 76 Br.2
DOI 10.5937/mp76-49082. **M53**

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Александра Јанковић

Број индекса 2018/5078

Изјављујем

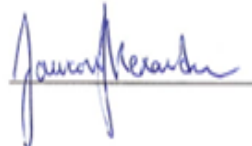
да је докторска дисертација под насловом

ЗНАТАЈ ВОЛУМЕТРИЈСКЕ И ХИСТОГРАМСКЕ АНАЛИЗЕ ПАРАМЕТРА ДОБИЈЕНИХ
ИНСЕКТО-РЕЗИСТЕНТНИМ ПРЕСЛОМ У ПРОЦЕРИ И ПРЕДВИТНОЈ СЛОВОРА КАРЦИНОМА
РЕКТУМА НА НЕОАДУВАНТНУ ХЕМИОРАДИОТЕРАПИЈУ

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 3.6.2024.



образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора АЛЕКСАНДРА ЈАНКОВИЋА

Број индекса 2018 / 5078

Студијски програм РАДИОЛОГИЈА И НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА

Наслов рада Улога волуметријске и хисторичке анализе параметра дошњег максиларно-мандибуларног простора у процену и предвиђању успеха карцинома јектора на некалоричну хемикрјотерапију

Ментор Доц. др ЈЕЛЕНА КОВАЧ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 3.6.2024.

Јанковић

образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ЗНАЊИ ВОЛУМЕТРИЈСКЕ И ХИСТОРИЈСКЕ АНАЛИЗЕ ПАРАМЕТРА ДОБИЈЕНИХ МАТЕМО-РЕЗОНАНТНИ ПЕТАРЛОМ У ПРОЦЕНИ И ПРЕДИКЦИЈИ СЪГОВОРА КАРДИКАНА РЕГУМА НА НЕОДЈУДИКАНУ ХЕМИКОРАДИОТЕРАПИЈУ
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 3.6.2024.

