

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Aleksandra uri -Stefanovi

**VREDNOST MULTIDETEKTORSKE
KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U
PROCENI I PREDVI ANJU ODGOVORA
KARCINOMA JEDNJAKA NA
NEOAJUVANTNU HEMORADIOTERAPIJU**

doktorska disertacija

Beograd, 2013.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Aleksandra uri -Stefanovi

**VALUE OF THE MULTIDETECTOR
COMPUTED TOMOGRAPHY IN
EVALUATION AND PREDICTION OF
RESPONSE OF ESOPHAGEAL CANCER
TO THE NEOADJUVANT CHEMO
RADIOTHERAPY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

MENTOR:

Prof. dr or ije Šaranovi , redovni profesor na katedri radiologije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

LANOVI KOMISIJE:

1. **Akademik prof. dr Predrag Peško**, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

2. **Prof. dr Dragan Mašulovi** , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

3. **Prof. dr Marjan Micev**, profesor po pozivu na Medicinskom fakultetu u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Profesoru Goriju Šaranoviću, mentoru ovog rada i mom prijatelju i učitelju, dugujem najviše u zahvalnost za nesebičnu pomoć i stalnu podršku koje mi pruža od početka mog rada u radiologiji. Svakodnevna saradnja sa njim za mene predstavlja istinsku privilegiju.

Akademiku profesoru Predragu Pešku, od koga je i potekao predlog o temi ovog rada, svesrdno zahvaljujem što je kao rukovodilac Centra za hirurgiju jednjaka, zajedno sa kompletnim hirurškim timom ovog centra, sve vreme svesrdno podržavao naš rad u ovom istraživanju.

Profesoru Draganu Mašuloviću iskreno zahvaljujem na prijateljskoj, stručnoj i organizacionoj podršci koju mi je pružio sve vreme tokom trajanja ovog istraživanja i izrade rada.

Profesoru Marjanu Micevu zahvaljujem na veoma korisnim sugestijama prilikom izrade i korekcija ovog rada. Pored toga, bez rada profesora Miceva i njegovih saradnika iz Odeljenja za digestivnu patologiju Prve hirurške klinike, koji oni svakodnevno obavljaju na vrhunskom profesionalnom nivou, ni ovo, kao ni većinu drugih kliničkih istraživanja u ovoj hirurškoj ustanovi, ne bi bilo moguće sprovesti. I u tom smislu, njihov rad predstavlja istinski "zlatni standard".

Podrška, pomoć i podsticaj moje porodice u toku izrade ovog rada bili su za mene od najvećeg značaja. Zahvalnost je najmanje što im dugujem.

*Mojoj majci Mileni i ocu Slobodanu,
posve ujem ovaj rad sa zahvalnoš u i ljubavlju.*

VREDNOST MULTIDETEKTORSKE KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U PROCENI I PREDVI ANJU ODGOVORA KARCINOMA JEDNJAKA NA NEOADJUVANTNU HEMORADIOTERAPIJU

Aleksandra uri -Stefanovi

REZIME

Cilj: Neoadjuvantna (preoperativna) hemoradioterapija (HRT) je široko prihva ena terapijska opcija u multimodalnom tretmanu uznapređovalog, lokoregionalno ograni enog karcinoma jednjaka, a multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT) danas predstavlja standard u radiološkom dijagnosti kom algoritmu bolesnika sa karcinomom jednjaka, jer omogu ava istovremenu procenu lokoregionalne proširenosti maligne bolesti (T i N stadijum) i detekciju udaljenih metastaza (M stadijum). Glavni ciljevi rada su: 1) utvr ivanje dijagnosti ke pouzdanosti MDCT sa CT perfuzijom u proceni odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT i 2) identifikacija morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka koje mogu da predstavljaju prediktivne markere potencijalnog odgovora na HRT, a koje je mogu e detektovati inicijalnim MDCT pregledom sa CT perfuzijom.

Metodologija: Prospektivnom kohortnom klini kom studijom obuhva eno je 65 bolesnika sa lokalno uznapređovalim skvamocelularnim karcinomom jednjaka, le enih neoadjuvantnom HRT, kojima je u inicijalnoj dijagnosti koj obradi, kao i 4-8 nedelja po sprovedenoj HRT, ura en MDCT pregled vrata, grudnog koša i abdomena sa CT perfuzionom studijom, radi (inicijalne i post-HRT) procene stadijuma maligne bolesti jednjaka. Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Klini kog centra Srbije (Odsek digestivne radiologije- Prva hirurška klinika i Odsek za multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju) i Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike Klini kog centra Srbije, u periodu od januara 2007. do jula 2013. Patološka analiza je ra ena u Službi za patohistologiju Klini kog centra Srbije (Odeljenje za

digestivnu patologiju). Istraživanje je odobreno od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Inicijalni i kontrolni MDCT pregled su ra eni po identi nom protokolu, pri emu su inicijalno analizirane morfološke karakteristike (lokalizacija, dužina tumorom zahva enog segmenta, maksimalni popre ni dijametri tumora, maksimalna debljina zida, volumen tumora i prose an denzitet tumora) i perfuzioni parametri tumora (BF, BV, MTT i PS) i procenjivan inicijalni TNM stadijum, a posle HRT je, analizom istih parametara, evaluiran odgovor na HRT, prema modifikovanim RECIST kriterijumima. Patološki pregled resektata radikalno operisanih pacijenata, koji je obuhvatao makroskopski patološki pregled i patohistološku analizu preparata sa procenom regresionog gradusa tumora (TRG), predstavljao je “zlatni standard” za komparaciju MDCT nalaza.

Rezultati: Utvrdili smo da je u proceni T stadijuma posle HRT, senzitivnost MDCT 60%, specifi nost 75%, PPV 69,2%, NPV 66,7%, a ukupna pouzdanost 67,7%. U proceni N stadijuma posle HRT, senzitivnost MDCT je 71,4%, specifi nost 66,7%, PPV 38,5%, NPV 88,9%, a ukupna pouzdanost 67,7%. Dijagnosti ka pouzdanost u proceni kompletnog odgovora na HRT (pCR) je 83,9%, a u proceni N statusa posle HRT (N0 vs. N+) 80,6%.

BF, BV i PS u segmentu jednjaka koji je inicijalno bio zahva en tumorom zna ajno su manji, a MTT zna ajno duže u grupi sa pCR u odnosu na grupu bez pCR (Non-pCR), a srednje vrednosti perfuzionih parametara u dve grupe (pCR vs. Non-pCR) su bile: BF_{postHRT} : 22,5 vs. 86 ($\pm 30,8$)ml/min/100g ($p < 0,001$), BF_{postHRT} : 1,9 ($\pm 0,9$) vs. 4,3 ($\pm 0,8$)ml/100g ($p < 0,001$), MTT_{postHRT} : 7,8 ($\pm 4,4$) vs. 3,8s ($p = 0,038$), PS_{postHRT} : 6,4 ($\pm 2,3$) vs. 9,1 ($\pm 3,0$)ml/min/100g ($p = 0,048$). ROC analizom je utvr eno da cut-off vrednost $BF_{\text{postHRT}} < 30$ ml/min/100g, predstavlja najpouzdaniji prediktor pCR (AUC=1; $p < 0,001$).

Srednje vrednosti denziteta i debljine zida u dve grupe (pCR vs. Non-pCR) su iznosile: denzitet: 68,4 ($\pm 3,8$) vs. 77,3 (± 10)HU ($p = 0,016$), maksimalna debljina zida: 10,3 ($\pm 2,9$) vs. 12mm ($p = 0,147$). ROC analizom je utvr eno da je postkontrastni denzitet u zidu posle HRT, zna ajan prediktor pCR (AUC=0,762; $p = 0,020$), dok maksimalna debljina zida u segmentu jednjaka koji je inicijalno bio zahva en tumorom, nije (AUC=0,676; $p = 0,126$).

ROC analizom je utvrđeno da su: proksimalna lokalizacija tumora (AUC=0,653; p=0,036), dužina tumora ≤ 5 cm (AUC=0,649; p=0,041) i kraće inicijalno MTT (AUC=0,695; p=0,031), značajni inicijalni prediktivni faktori potencijalno dobrog odgovora SCC jednjaka na HRT.

Utvrđili smo da postoje značajne razlike u vrednostima perfuzionih parametara karcinoma jednjaka kvantifikovanih korišćenjem dva različita CT perfuzionog algoritma: deconvolution i maximum slope. Primenom deconvolution algoritma, u odnosu na maximum slope algoritam, dobijaju se značajno veće vrednosti BF (74,75 vs. 25,39ml/min/100g), a manje vrednosti BV (5,70 vs. 9,37ml/100g), za isti tumor (p<0,001).

Stopa pozitivnog kliničkog odgovora, u smislu smanjenja TN stadijuma (“downstaging”) iznosila je 57%. U većine pacijenata (97%), posle neoadjuvantne HRT došlo je do smanjenja, ili nestanka tumora (“downsizing”). U 28 pacijenata (43%), nije vizualizovan rezidualni tumor posle HRT, što može da se definiše kao klinički kompletan odgovor tumora na HRT. U 6 pacijenata (9%), registrovana je progresija maligne bolesti posle HRT (zbog detekcije udaljenih metastaza). U većine pacijenata (95%), posle primene neoadjuvantne HRT, primarni tumor je kontrolnim MDCT-om procenjen kao resektabilan.

Manje od polovine bolesnika, 31 od 65 (43%), je radikalno operisano posle neoadjuvantne HRT. U većine radikalno operisanih (32%), utvrđeno je pCR (pT0N0M0). TRG 1 regresioni status primarnog tumora je utvrđeno u 42% bolesnika. 84% operisanih bolesnika je imalo pozitivan patohistološki odgovor na HRT (TRG 1-3).

Zaključak: MDCT je pouzdana dijagnostička metoda u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT. Postkontrastni denzitet u zidu posle HRT, značajan je prediktor pCR, dok maksimalna debljina zida u segmentu jednjaka koji je inicijalno bio zahvaćen tumorom, nije. Metodom CT perfuzije moguće je pouzdana procena potpunog odgovora tumora (pCR) na neoadjuvantnu HRT. Proksimalna lokalizacija tumora, dužina tumora ≤ 5 cm i kraće inicijalno MTT, značajni su prediktivni markeri potencijalno dobrog odgovora SCC jednjaka na HRT, koji se mogu detektovati inicijalnim MDCT pregledom sa CT perfuzijom.

KJU NE RE I: Karcinom jednjaka, neoadjuvantna hemoradioterapija, MDCT, CT perfuzija, odgovor na hemoradioterapiju.

VALUE OF THE MULTIDETECTOR COMPUTED TOMOGRAPHY IN EVALUATION AND PREDICTION OF RESPONSE OF ESOPHAGEAL CANCER TO THE NEOADJUVANT CHEMO RADIOTHERAPY

Aleksandra uri -Stefanovi

SUMMARY

Objective: Neoadjuvant (preoperative) chemo radiotherapy (CRT) is widely accepted therapeutic option in the multimodal treatment of loco regional advanced esophageal cancer, while multidetector-computed tomography (MDCT) is now the standard in diagnostic algorithm of patients with esophageal cancer, because it allows the simultaneous assessment of loco regional spread of malignancy (T and N stage) and the detection of distant metastases (M stage). The main objectives of this study were: 1) to estimate the diagnostic accuracy of MDCT together with the CT perfusion study in assessment of response of esophageal cancer to the neoadjuvant CRT, and 2) to identify the morphological and perfusion characteristics of the esophageal carcinoma, which could be the potential predictive markers of response to CRT, and those could be detected by initial MDCT examination with CT perfusion study.

Methodology: 65 patients with loco regional advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, who were treated with neoadjuvant CRT, were included in this prospective cohort clinical study. In all patients, MDCT examination of the neck, thorax and abdomen with CT perfusion study was performed in the initial diagnostic process, and repeated on the same way 4-8 weeks after completion of the CRT, due to staging and re-staging purposes. The research was performed at the Center of Radiology and MRI of Clinical Center of Serbia (Unit of Digestive Radiology - First Surgical Clinic and Department of Multidetector Computed Tomography), and the Center of Esophageal Surgery, First Surgical Clinic, Clinical Center of Serbia, from January 2007 until July 2013. Pathological analysis was performed in the Department of histopathology (Department of Digestive Pathology), Clinical Center of Serbia. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty in Belgrade. Initial, and follow-up MDCT examinations after CRT were performed according to the same

protocol, wherein morphological characteristics were analyzed initially (location, length of the tumor, maximum transverse diameters of the tumor, maximum wall thickness, tumor volume and average tumor density), together with tumor perfusion parameters (BF, BV, MTT and PS), and initial TNM stage, while after the CRT, response to the CRT was estimated according to the modified RECIST criteria. Pathological examination of the resection sample, which included gross pathological examination and histopathological analysis with the assessment of tumor regression grade (TRG), concerned the "gold standard" for comparison with MDCT findings.

Results: We found that in assessing the T stage after CRT, MDCT achieved the sensitivity of 60 %, specificity of 75 %, PPV of 69.2 %, NPV of 66.7 %, and overall accuracy of 67.7 %. In assessing the N stage after CRT, MDCT achieved the sensitivity of 71.4 %, specificity of 66.7 %, PPV of 38.5 %, NPV of 88.9 %, and overall accuracy of 67.7 %. Diagnostic accuracy in the assessment of pathological complete response to the CRT (pCR) was 83.9 %, and in estimation of N status after CRT (N0 vs N+), the accuracy of 80.6 %, was found.

BF, PS, and BV in the segment of the esophagus, which was initially occupied by the tumor, were significantly lower, and the MTT significantly longer in the group with pCR compared to the group without pCR (Non -pCR), and mean values of the perfusion parameters in the two groups (pCR vs Non -pCR) were: BF_{postHRT} : 22.5 vs 86 (\pm 30.8) ml/min/100 g ($p < 0.001$), BF_{postHRT} : 1.9 (\pm 0.9) vs 4.3 (\pm 0.8) ml/100 g ($p < 0.001$), MTT_{postHRT} : 7.8 (\pm 4.4) vs 3.8 s ($p = 0.038$), PS_{postHRT} : 6.4 (\pm 2.3) vs 9.1 (\pm 3.0) ml/min/100 g ($p = 0.048$) . ROC analysis revealed that the cut-off value of $BF_{\text{postHRT}} < 30$ ml/min/100 g, was the most reliable predictor of the pCR (AUC=1, $p < 0.001$).

Mean values of density and thickness of the wall in the two groups (pCR vs Non -pCR) were as follows: density: 68.4 (\pm 3.8) vs 77.3 (\pm 10) HU ($p = 0.016$), maximum wall thickness: 10.3 (\pm 2.9) vs 12 mm ($p = 0.147$). ROC analysis revealed that the post-contrast attenuation in the esophageal wall after CRT, was a significant predictor of pCR (AUC=0.762, $p=0.020$), while maximum wall thickness was not (AUC=0.676, $p=0.126$).

ROC analysis revealed that proximal tumor localization (AUC=0.653, p=0.036), tumor length \leq 5 cm (AUC=0.649, p=0.041), and shorter initial MTT (AUC=0.695, p=0.031), were significant initial predictive factors of the response of esophageal SCC to the neoadjuvant CRT.

We found significantly different values of the esophageal cancer perfusion parameters, which were quantified using two different CT perfusion algorithms: deconvolution and maximum slope. We obtained significantly higher values of BF (74.75 vs 25.39 ml/min/100 g), and lower values of BV (5.70 vs 9.37 ml/100 g), for the same tumor (p <0.001), applying the deconvolution algorithm vs maximum slope.

The rate of positive clinical response, in terms of the reduction of TN stages ("downstaging") was 57 %. In most patients (97 %), primary tumor was reduced or disappeared after neoadjuvant CRT ("downsizing"). In 28 patients (43 %), residual tumor was not visualized after CRT, which may be defined as a complete clinical response of the tumor to the CRT. In 6 patients (9 %), progression of the malignant disease after CRT was detected (due to distant metastases). In the majority of patients (95%), potential resectability of the primary tumor was achieved after neoadjuvant CRT.

Less than half of the patients, 31 of 65 (43 %), was radically operated after neoadjuvant CRT. In the third of radically operated patients (32 %), pCR (pyT0N0M0) was achieved. TRG 1 regression status of the primary tumor was found in 42 % of patients. 84 % of the operated patients achieved histological positive response to CRT (TRG 1-3).

Conclusion: MDCT is an accurate diagnostic tool in assessing the response of esophageal cancer to the neoadjuvant CRT. Post-contrast density in the esophageal wall after CRT was a significant predictor of pCR, whereas the maximum esophageal wall thickness was not. CT perfusion enables the accurate assessment of tumor complete response (pCR) to the neoadjuvant CRT. Proximal location of the esophageal cancer, tumor length \leq 5cm and short initial MTT, were predictive markers of good potential response to the CRT, which can be regularly detected by initial MDCT examination with the CT perfusion study.

KEY WORDS: *Esophageal cancer, neoadjuvant chemo radiotherapy, MDCT, CT perfusion, response to chemo radiotherapy.*

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija karcinoma jednjaka	1
1.2. Patologija karcinoma jednjaka	2
1.3. TNM klasifikacija karcinoma jednjaka	3
1.3.1. TNM klasifikacija karcinoma jednjaka (UICC/AJCC, 7th edition, 2009.)	6
1.3.2. Stadijumi karcinoma jednjaka (SCC i adenokarcinom) (UICC/AJCC, 7. izdanje, 2009.)	7
1.3.3. Prognosti ko grupisanje za SCC jednjaka (UICC, 7. izdanje, 2009.)	8
1.3.4. Prognosti ko grupisanje za adenokarcinom jednjaka (UICC, 7. izdanje, 2009.) ..	9
1.4. Dijagnostika karcinoma jednjaka	10
1.4.1. Rendgenski pregled jednjaka	10
1.4.2. Endoskopski pregled jednjaka	13
1.4.3. Endoskopska ultrasonografija	15
1.4.4. Kompjuterizovana tomografija	17
1.4.4.1. Normalna CT anatomija jednjaka.....	17
1.4.4.2. Uloga CT u dijagnostici karcinoma jednjaka.....	19
1.4.4.3. CT u inicijalnoj proceni stadijuma karcinoma jednjaka.....	19
1.4.4.3.1. CT u inicijalnoj proceni T stadijuma karcinoma jednjaka	19
1.4.4.3.2. CT u inicijalnoj proceni N stadijuma karcinoma jednjaka.....	25
1.4.4.3.3. CT u inicijalnoj proceni M stadijuma karcinoma jednjaka.....	26
1.4.5. Magnetna rezonanca	26
1.4.6. Pozitronska emisiona tomografija	28
1.5. Terapija karcinoma jednjaka	30
1.5.1. Hirurško le enje karcinoma jednjaka	30
1.5.2. Radioterapija karcinoma jednjaka	33
1.5.3. Hemoterapija karcinoma jednjaka	34
1.5.4. Neoadjuvantna hemoradioterapija karcinoma jednjaka	35
1.6. Predikcija odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT	37

1.7. Procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.....	40
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	41
3. PACIJENTI I METODE.....	43
3.1. PLANIRANI DIZAJN STUDIJE.....	43
3.2. PACIJENTI.....	44
3.2.1. Kriterijumi za uklju ivanje pacijenata u studiju.....	41
3.2.2. Kriterijumi za isklju ivanje pacijenata iz studije.....	41
3.3. METODOLOGIJA.....	41
3.3.1. Protokol MDCT pregleda (inicijalnog i kontrolnog).....	41
3.3.1.1. <i>Protokol CT perfuzione studije</i>	45
3.3.1.2. <i>Protokol CT pregleda vrata, grudnog koša i abdomena</i>	45
3.3.1.3. <i>Analiza CT perfuzione studije</i>	46
3.3.1.4. <i>Analiza CT pregleda vrata, grudnog koša i abdomena</i>	50
3.3.2. Neoadjuvantna hemoradioterapija.....	53
3.3.3. Procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.....	54
3.3.3.1. <i>Kontrolni MDCT pregled posle HRT</i>	54
3.3.3.2. <i>Kontrolni rendgenski pregled jednjaka posle HRT</i>	54
3.3.3.3. <i>Kontrolni endoskopski pregled jednjaka posle HRT</i>	55
3.3.3.4. <i>Klini ka procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT</i>	55
3.3.4. Hirurgija.....	56
3.3.5. Patološka analiza resektata.....	56
3.3.6. Statisti ka analiza.....	57
4. REZULTATI.....	59
4.1. Karakteristike bolesnika.....	59
4.1.1. <i>Pol</i>	59
4.1.2. <i>Starost</i>	60
4.2. Karakteristike karcinoma jednjaka u inicijalnom dijagnosti kom algoritmu... ..	61
4.2.1. <i>Patohistološke karakteristike tumora u uzorcima biopsije</i>	61
4.3. Karakteristike karcinoma jednjaka procenjene inicijalnim MDCT-om.....	62
4.3.1. <i>Morfološke karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u</i>	62

4.3.1.1. Lokalizacija tumora.....	62
4.3.1.2. Dužina tumora.....	63
4.3.1.3. Dijametri tumora.....	63
4.3.1.4. Debljina zida jednjaka.....	63
4.3.1.5. Volumen tumora.....	64
4.3.1.6. Densitet tumora.....	65
4.3.2. TNM stadijum karcinoma jednjaka procenjen inicijalnim MDCT-om.....	66
4.3.2.1. T stadijum.....	66
4.3.2.2. N stadijum.....	66
4.3.2.3. M stadijum.....	66
4.3.3. Perfuzione karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u.....	68
4.3.3.1. Perfuzioni parametri tumora.....	68
4.3.3.2. Perfuzioni parametri miši a.....	68
4.4. Pore enje perfuzionih parametara dobijenih primenom razli itih matemati kih algoritama.....	73
4.5. Neoadjuvantna hemoradioterapija.....	78
4.6. Kontrolni MDCT posle završene neoadjuvantne HRT.....	79
4.6.1. Procena odgovora na HRT kontrolnim MDCT-om posle HRT na osnovu morfoloških karakteristika.....	79
4.6.2. Procena klini kog odgovora na osnovu pore enja nalaza inicijalnog i MDCT posle HRT prema modifikovanim RECIST kriterijumima.....	85
4.6.3. Procena klini kog odgovora na osnovu endoskopskog nalaza.....	88
4.6.4. Procena klini kog odgovora na osnovu rendgenskog pregleda jednjaka.....	89
4.6.5. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka inicijalno detektovanih MDCT-om u odnosu na klini ki odgovor na neoadjuvantnuHRT.....	94
4.6.5.1. Prediktivna vrednost morfoloških karakteristika tumora detektovanih inicijalnim MDCT-om.....	94
4.6.5.2. Prediktivna vrednost perfuzionih parametara tumora inicijalno utvr enih CT perfuzionom studijom.....	95

4.6.6. <i>Prediktivna vrednost inicijalnih morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka u odnosu na patohistološki odgovor na neoadjuvantnu HRT</i>	98
4.6.7. <i>Prediktivna vrednost karakteristika pacijenata (pol i godine) i patohistološkog stepena diferentovanosti tumora (G i NG) u odnosu na klinički i patohistološki odgovor na neoadjuvantnu HRT</i>	99
4.7. Hirurgija	100
4.7.1. <i>Tip operacije</i>	100
4.7.2. <i>Tip limfadenektomije</i>	101
4.8. Patološka analiza	101
4.8.1. <i>Limfni vorovi</i>	103
4.9. Dijagnostička vrednost MDCT u proceni T i N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka	104
4.9.1. <i>Dijagnostička pouzdanost MDCT u proceni T stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka</i>	105
4.9.2. <i>Dijagnostička pouzdanost MDCT u proceni N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka</i>	106
4.9.3. <i>Dijagnostička pouzdanost MDCT u proceni pCR posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka</i>	108
4.9.4. <i>Slaganje između debljine zida izmerene MDCT-om i patološkim pregledom</i>	109
4.9.5. <i>Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika jednjaka registrovanih MDCT-om posle HRT u proceni odgovora na HRT</i>	111
4.9.5.1. <i>Prediktivna vrednost debljine i denziteta zida posle HRT u proceni pCR</i>	112
4.9.5.2. <i>Prediktivna vrednost perfuzionih parametara posle HRT u proceni pCR</i>	115
4.9.5.3. <i>Debljina i denzitet zida i perfuzioni parametri u odnosu na TRG</i>	120
4.10. Recidiv karcinoma jednjaka u radikalno operisanih bolesnika	123
5. DISKUSIJA	124
5.1. Karakteristike bolesnika	124
5.2. Karakteristike karcinoma jednjaka procenjene inicijalnim MDCT-om	125
5.2.1. <i>Morfološke karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u</i>	125

5.2.2. <i>TNM stadijum karcinoma jednjaka procenjen inicijalnim MDCT-om</i>	126
5.2.3. <i>Perfuzione karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u</i>	127
5.2.4. <i>Pore enje perfuzionih parametara karcinoma jednjaka dobijenih primenom razli itih matemati kih algoritama</i>	131
5.3. Neoadjuvantna hemoradioterapija	135
5.4. Procena odgovora posle završene neoadjuvantne HRT	136
5.4.1. <i>Metodologija procene odgovora na HRT</i>	136
5.4.2. <i>Procena odgovora na HRT kontrolnim MDCT-om na osnovu morfoloških karakteristika (debljine i denziteta zida)</i>	138
5.4.3. <i>Klini ki odgovor dgovor na HRT na osnovu smanjenja veli ine tumora (“downsizing”) i smanjenja stadijuma tumorske bolesti (“downstaging”)</i>	141
5.4.4. <i>Procena klini kog odgovora na osnovu endoskopskog nalaza</i>	142
5.4.5. <i>Procena klini kog odgovora na osnovu rendgenskog pregleda</i>	142
5.5. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka detektovanih MDCT-om pre HRT u odnosu odgovor na neoadjuvantnu HRT	144
5.6. Hirurgija i patološka analiza	149
5.7. Dijagnosti ka vrednost MDCT u proceni T i N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka	150
5.8. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika jednjaka registrovanih MDCT-om posle HRT u proceni odgovora na HRT	156
5.8.1. <i>Prediktivna vrednost debljine i denziteta zida posle HRT u proceni potencijalnog pCR i TRG</i>	156
5.8.2. <i>Prediktivna vrednost perfuzionih parametara posle HRT u proceni potencijalnog pCR i TRG</i>	158
5.9. Zaklju na razmatranja: ograni enja studije, potencijalni klini ki doprinosi i pravci daljih istraživanja	160
6. ZAKLJU CI	164
7. LITERATURA	167

1. UVOD

1.1. Epidemiologija karcinoma jednjaka

Karcinomi jednjaka se, ukupno uzevši, nalaze na osmom mestu po učestalosti među svim malignim tumorima, a na trećem mestu među malignomima digestivnog trakta (posle karcinoma kolona i želuca) (1-3). Kao uzrok smrti među obolelima od malignih bolesti, karcinom jednjaka se nalazi na šestom mestu u ukupnoj populaciji, odnosno na petom mestu u muškoj, a na osmom u ženskoj populaciji (1-3). U većem delu sveta incidenca se kreće od 2,5-5/100 000 za muškarce i od 1,5-2,5/100 000 za žene, a u Evropi od 3-9/100 000 (4, 5). Incidenca karcinoma jednjaka u Srbiji je oko 4,6 novoobolelih na 100 000 stanovnika (6). Novije istraživanje Janković J. i sar. koje se odnosilo na učestalost oboljevanja i umiranja od karcinoma jednjaka u Beogradu u periodu od 1989.-2006. ukazalo je na rastu i trend mortaliteta od karcinoma jednjaka u muškoj populaciji, kao i na porast mortaliteta od ovog oboljenja u mlađem životnom dobu (2).

Dva najčešća histološka tipa malignih tumora jednjaka su planocelularni (skvamocelularni) karcinom (SCC) i adenokarcinom. Planocelularni karcinomi su, u ukupnom broju, još uvek procentualno više zastupljeni od adenokarcinoma, mada njihova incidenca u Evropi i SAD stagnira, dok incidenca adenokarcinoma značajno i konstantno raste poslednjih decenija u pomenutim ekonomski razvijenim područjima sveta (2, 4). U nekim oblastima Irana (Gonbad, područje sa najvećom incidencom u svetu: 180/100 000), Kine, Rusije, zatim u Zimbabveu, Mongoliji, Indiji, Singapuru, a u Evropi u Normandiji (u oblasti Kalvados incidenca je oko 30/100 000) i severnoj Italiji, incidenca planocelularnih karcinoma jednjaka je upadljivo veća od proseka za ostale delove sveta (5, 7, 8). Proučavanjem načinu ishrane i navika vezanih za konzumiranje duvana, alkohola i droga, stanovništva ovih oblasti, kao i epidemiološkim istraživanjima u ostalim područjima, utvrđeni su neki predisponirajući faktori za nastanak planocelularnog karcinoma jednjaka. To su: ishrana žitaricama koje su kontaminirane gljivicama (aflatoksini), kao i ukiseljenim povrćem i usoljenom ribom (visoka koncentracija nitrozamina), žvakanje opijuma i duvana, istovremeno pušenje i konzumiranje alkohola, uzimanje vrelih napitaka, kao i loša higijena

usta (5, 7, 8, 9). Oboljevanje od planocelularnog karcinoma jednjaka je češće u nižim socioekonomskim slojevima i među seoskim stanovništvom (9). Hronična oboljenja jednjaka koja povećavaju rizik za pojavu planocelularnog karcinoma su: hronični atrofični ezofagitis, ahalazija, stare korozivne strikture, papilomi jednjaka, a od ređe ih: tifoza, Plummer-Vinson-ov sindrom, postiradijacione strikture jednjaka, stanje posle funduplikacije i resekcije želuca (7).

Karcinomi jednjaka su znatno češći i kod muškaraca nego kod žena (2-5 puta) (5, 7). Najveći broj obolelih je u 6. i 7. deceniji života (5, 7).

Adenokarcinomi, koji su najčešće lokalizovani u distalnom segmentu jednjaka i kao takvi pripadaju zasebnoj entitetu: karcinomima ezofago-gastričnog spoja (esophago-gastric junction: EGJ), beleže u poslednje tri decenije veliki porast incidence u zemljama Evrope i SAD, gde čine oko 30-40% svih karcinoma jednjaka, dok je u azijskom području njihova učestalost još uvek relativno mala (5). Prema novijim podacima, u SAD je incidenca adenokarcinoma poslednjih godina veća nego incidenca planocelularnih karcinoma jednjaka (8). Adenokarcinomi se češće javljaju u bolesnika sa refluksnom bolešću u jednjaku, a Barrett-ov jednjak predstavlja prekancerozno stanje za ovaj tip karcinoma (7, 10). Mogućnost razvoja adenokarcinoma na terenu Barrett-ove kolumnarne metaplazije kreće se i do 50%, prema različitim izvorima, nezavisno od antirefluksnog lečenja, jer je metaplazija epitela ireverzibilna, zbog čega je Barrett-ov jednjak ustanovljen kao premaligno stanje (7, 10).

1.2. Patologija karcinoma jednjaka

Skvamocelularni karcinom potiče od ploščastoslojevitog epitela sluznice jednjaka, a prema dubini invazije zida jednjaka kancerskim stadijama izvršena je sledeća podela na stadijume: rani stadijum i uznapredovali stadijum karcinoma jednjaka (7). Rani stadijum obuhvata tri podstadijuma: intraepitelni (karcinom "in situ"- Tis): maligne ćelije se nalaze samo u lamini epitelijalis mukoze, bez proboja bazalne membrane; intramukozni (rani karcinom- T1a): maligne ćelije u dubljim slojevima- lamini propriji i lamini muskularis mukoze; i submukozni (rani invazivni karcinom- T1b). Kako je submukoza prvi sloj zida

jednjaka (u odnosu na epitel iz koga maligne elije poti u), koji sadrži limfne i krvne sudove, prodorom malignih elija u submukozni sloj omogućava je njihova invazija u limfotok i krvotok i posleđi na limfogena i hematogena diseminacija. Ukoliko postoji neoplasti na invazija submukoze, limfogene metastaze se nalaze u 30-50% slučajeva, a moguće je i prisustvo udaljenih metastaza (5, 7, 11). Odatle i naziv za ovaj stadijum: rani invazivni karcinom. Tako je, kada maligne elije prođu u submukozu, moguća je njihova diseminacija u druge delove zida jednjaka, što rezultira intramuralnim malignim lezijama na preskok (tzv. "skip" malignim lezijama), koje mogu biti udaljene od primarne neoplasti na promene i nekoliko centimetara (12).

Bez obzira na različitu dubinu invazije, koja presudno utiče na prognozu (jer je invazija submukoze prekretnica na putu od neinvazivnog ka invazivnom karcinomu), makroskopski svi rani karcinom izgledaju isto (7). U trenutku postavljanja dijagnoze samo oko 15% malignih ezofagealnih tumora su površni karcinomi, a ostala njih su intramukozni (oko 5% svih ezofagealnih karcinoma), dok većina, oko 85%, predstavljaju uznapredovali karcinomi (7). Uznapredovali stadijum karcinoma jednjaka deli se na: stadijum T2 (invazija mišićnog sloja zida jednjaka), stadijum T3 (invazija svih slojeva zida uključujući i adventiciju i prodor u periezofagealno masno tkivo) i stadijum T4 (infiltracija okolnih anatomskih struktura). Gradus (G) ezofagealnog karcinoma, kao i ostalih karcinoma digestivnog trakta određuje se na osnovu stepena diferencijacije, histopatološkim pregledom: G1- dobro diferentovan, G2- umereno diferentovan, G3- slabo diferentovan, G4- nediferentovan (13).

1.3. TNM klasifikacija karcinoma jednjaka

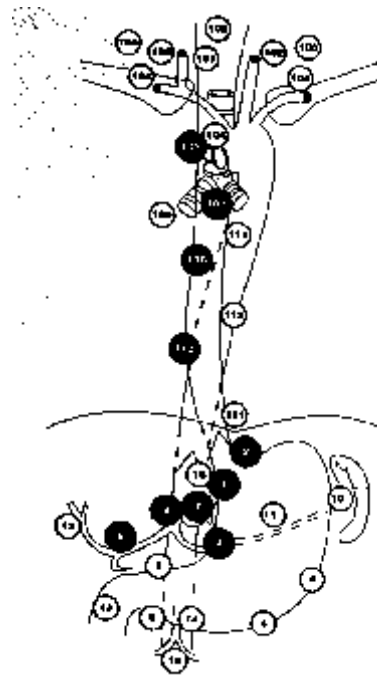
TNM klasifikacija, predložena i prihvaćena od AJCC (American Joint Committee of Cancer) i UICC (International Union against Cancer), objedinjuje: stadijum primarnog tumora (T), stadijum limfogene diseminacije (N) i stadijum udaljene metastatske diseminacije (M) (13). T klasifikacija stadijuma primarnog tumora zasniva se na određivanju dubine invazije zida jednjaka tumorom i kreće se od T1 do T4. Trenutno je važeće 7. izdanje TNM klasifikacije, koje se primenjuje od decembra 2009. godine. U

odnosu na prethodno, 6. izdanje TNM klasifikacije, najveće promene se upravo odnose, pored još nekoliko tipova karcinoma, na karcinom jednjaka i ezofagogastričnog spoja (EGJ) (13). Pored razlika u samoj TNM klasifikaciji karcinoma jednjaka, u odnosu na 6. izdanje, novi prilaz u 7. izdanju TNM klasifikacije Svetske unije za borbu protiv raka (UICC), je uvođenje grupisanja po prognozi, pored grupisanja po stadijumima (**Tabela 1**). Grupisanje po prognozi u slučaju karcinoma jednjaka je posebno za SCC, a posebno za adenokarcinome, a pored TNM klasifikacije uključuje i gradus i lokalizaciju (odnosi se samo na SCC), tumora (**Tabele 2A i 2B**) (13).

Ista TNM klasifikacija, kao i grupisanje po stadijumima i prognosti ko grupisanje odnosi se na SCC i adenokarcinome jednjaka, uključuje i adenokarcinome EGJ (13). Tumor koji je epicentar udaljen do 5cm od EGJ i koji se širi u jednjak, stadija se kao tumor jednjaka (13). Tumor koji je lokalizovan u želucu, koji je epicentar udaljen od EGJ više od 5cm, ili onaj koji je epicentar udaljen manje od 5cm od EGJ, ali se ne širi u jednjak, stadija se kao karcinom želuca (13).

U prognosti ko grupisanje uključena je i lokalizacija neoplazme, kao jedan od prognostičkih kriterijuma, pri čemu se lokalizacija definiše koristeći anatomsku poddelu jednjaka na gornju (proksimalnu), srednju (medijalnu) i donju (distalnu) trećinu. Proksimalni jednjak se prostire od faringo-ezofagealnog prelaza do visine ravnice traheje. Preostali deo jednjaka, koji se prostire od ravnice traheje do kardije, deli se na dva jednaka dela: gornju polovinu predstavlja medijalni jednjak, a donju polovinu distalni jednjak.

Regionalni limfni čvorovi, nezavisno od lokalizacije primarnog tumora jednjaka, su paraezofagealni limfni čvorovi, uključujući i paraezofagealne limfne čvorove u vratu i limfni čvorovi celija ne osovine (**Slika 1**). Supraklavikularni limfni čvorovi, prema važećoj TNM klasifikaciji, ne spadaju u regionalne za karcinom jednjaka, tako da se metastatski izmenjeni supraklavikularni limfni čvorovi smatraju udaljenim metastazama (13).



Slika 2. Šematski prikaz regionalnih limfnih vorova za karcinom jednjaka, prema klasifikaciji Japanskog društva za oboljenja jednjaka (preuzeto iz: Gerzi Z. Hirurgija jednjaka).

1.3.1. TNM klasifikacija karcinoma jednjaka (UICC/AJCC, 7th edition, 2009.)

T

T_x - Primarni tumor ne može biti procenjen

T₀ - nema dokaza o postojanju primarnog tumora

T_{is} - Carcinoma in situ (High-grade dysplasia)

T₁ - tumor zahvata mukožu ili submukožu:

T_{1a}: tumorom zahvaćena lamina propria ili muskularis mukože

T_{1b}: tumorom zahvaćena submukoza

T₂ - tumor zahvata mišićni sloj zida

T₃ - tumor zahvata periezofoagealno masno tkivo

T₄ - tumor zahvata okolne strukture:

T_{4a}: pleura, perikard, dijafragma, peritoneum

T_{4b}: ostale okolne strukture: traheja, aorta, kičmeni pršljen

N

N₁ - 1-2 metastatski izmenjena regionalna l. .

N₂ - 3-6 metastatski izmenjenih regionalnih l. .

N₃ - >6 metastatski izmenjenih regionalnih l. .

M

M₀- nema udaljenih metastaza

M₁ - udaljene metastaze

1.3.2. Stadijumi karcinoma jednjaka (SCC i adenokarcinom) (UICC/AJCC, 7. izdanje, 2009.)

Tabela 1. Grupisanje po stadijumima za karcinom jednjaka (u koji spadaju SCC i adenokarcinomi jednjaka i EGJ) (UICC/AJCC, 7th edition, 2009.) (13).

Stadijum	T	N	M
Stadijum 0	Tis	N0	M0
Stadijum IA	T1	N0	M0
Stadijum IB	T2	N0	M0
Stadijum IIA	T3	N0	M0
Stadijum IIB	T1, T2	N1	M0
Stadijum IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadijum IIIB	T3	N2	M0
Stadijum IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	bilo koji N	M0
	bilo koji T	N3	M0
Stadijum IV	bilo koji T	bilo koji N	M1

1.3.3. Prognosti ko grupisanje za SCC jednjaka (UICC, 7. izdanje, 2009.)

Tabela 2A. Prognosti ko grupisanje za SCC jednjaka (UICC, 7th edition, 2009.) (13).

Grupa	T	N	M	Gradus	Lokalizacija
Grupa 0	Tis	0	0	1	bilo koja
Grupa IA	1	0	0	1, x	bilo koja
Grupa IB	1	0	0	2, 3	bilo koja
	2, 3	0	0	1, x	donja, x
Grupa IIA	2, 3	0	0	1, x	gornja, srednja
	2, 3	0	0	2, 3	donja, x
Grupa IIB	2, 3	0	0	2, 3	gornja, srednja
	1, 2	1	0	bilo koji	bilo koja
Grupa IIIA	1, 2	2	0	bilo koji	bilo koja
	3	1	0	bilo koji	bilo koja
	4a	0	0	bilo koji	bilo koja
Grupa IIIB	3	2	0	bilo koji	bilo koja
Grupa IIIC	4a	1, 2	0	bilo koji	bilo koja
	4b	bilo koji	0	bilo koji	bilo koja
	bilo koji	3	0	bilo koji	bilo koja
Grupa IV	bilo koji	bilo koji	1	bilo koji	bilo koja

1.3.4. Prognosti ko grupisanje za adenokarcinom jednjaka (UICC, 7. izdanje, 2009.)

Tabela 2B. Prognosti ko grupisanje za adenokarcinom jednjaka i EGJ (UICC, 7th edition, 2009.) (13).

Grupa	T	N	M	Gradus
Grupa 0	Tis	0	0	1
Grupa IA	1	0	0	1, 2, x
Grupa IB	1	0	0	3
	2	0	0	1, 2, x
Grupa IIA	2	0	0	3
Grupa IIB	3	0	0	bilo koji
	1, 2	1	0	bilo koji
Grupa IIIA	1, 2	2	0	bilo koji
	3	1	0	bilo koji
	4a	0	0	bilo koji
Grupa IIIB	3	2	0	bilo koji
Grupa IIIC	4a	1, 2	0	bilo koji
	4b	bilo koji	0	bilo koji
	bilo koji	3	0	bilo koji
Grupa IV	bilo koji	bilo koji	1	bilo koji

1.4. Dijagnostika karcinoma jednjaka

Kardinalni simptom malignog tumora jednjaka je progresivna disfagija (otežano gutanje). Mogu se pojaviti i odinofagija (bolno gutanje), regurgitacija i gubitak telesne težine (7). Kada se na osnovu navedenih simptoma posumnja na karcinom jednjaka, dijagnoza se postavlja kontrastnim rendgenskim pregledom i endoskopskim pregledom jednjaka (5, 7). Pod kontrolom endoskopije se radi biopsija tumora, što omogući utvrđivanje patohistološkog tipa tumora. Po potvrđivanju dijagnoze patohistološkim pregledom, potrebno je utvrditi stadijum maligne bolesti, da bi se pravilno izabrao terapijski pristup. Kompjuterizovana tomografija (CT), endoskopska ultrasonografija (EUS), pozitronska emisijska tomografija 18F-fluoro-deoksi-glukozom (FDG-PET), odnosno hibridni PET-CT, ili PET-MR imidžing i magnetna rezonanca (MR), su vizualizacione dijagnostičke metode koje su na raspolaganju u daljem dijagnostičkom algoritmu za procenu stadijuma maligne bolesti jednjaka u trenutku postavljanja dijagnoze. Kako se nalazi dobijeni navedenim dijagnostičkim metodama interpretiraju i koriste i TNM klasifikaciju, kao rezultat proistiće tzv. inicijalna klinička procena TNM stadijuma karcinoma jednjaka, na osnovu koje se planira terapija.

1.4.1. Rendgenski pregled jednjaka

Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastom, (ezofagoskopija sa ezofagografijama), predstavlja je prvi korak u radiološkom dijagnostičkom algoritmu karcinoma jednjaka (14-16). Na ezofagografijama u dvojnog kontrastu se precizno prikazuje lokalizacija tumora, dužina tumorom zahvaćenog segmenta, kao i širina lumena i makroskopski tip malignog tumora (vegetantni, ulcero-vegetantni, skirusni) (*Slika 2*). Ezofagealna fistula, kao najozbiljnija komplikacija uznapredovalog karcinoma se pouzdano vizualizuje rendgenskim pregledom jednjaka (14, 15).

Prema podacima iz literature, senzitivnost rendgenskog pregleda jednjaka u dvojnog kontrastu u detekciji karcinoma jednjaka je veća od 95%, a veoma retko se endoskopskim pregledom nalaze (rani) karcinomi, koji nisu detektovani prethodnim rendgenskim

pregledom (17). Pregled se započinje fluoroskopijom grudnog koša i abdomena, zatim bolesnik guta barijumski kontrast, ije se kretanje prati rendgenoskopski, a potom se prave rendgenografije u dvojnog kontrastu u karakterističnim položajima (18). Dvojni kontrast se dobija tako što barijumski kontrast pri prolasku kroz lumen jednjaka omaže sluznicu (pozitivan kontrast), a vazduh u lumenu jednjaka predstavlja negativan kontrast. Za postizanje dvojnog kontrasta postoji više tehnika, ali se najčešće koristi vazduh koji gutanjem ispunjava lumen jednjaka, ija je sluznica prethodno omazana barijumskim kontrastom, ili se daje efervescentni prašak (19, 20). U nekim slučajevima rendgenski pregled se radi vodotopivim jodnim kontrastom, umesto barijumskim kontrastom (sumnja na ezofagealnu fistulu, mogućnost aspiracije kontrasta zbog poremećenog akta gutanja, ili opstrukcije lumena jednjaka) (18-20).

Rane maligne lezije se rendgenskim pregledom prezentuju kao zona lokalizovanog rigiditeta zida u kratkom segmentu (najraniji rendgenski znak), polje iregularnog izgleda reljefa sluznice, ili kao manja ploča, nodus, polip, ili ulceracija (18-20). Rendgenska slika uznapredovalih karcinoma jednjaka odgovara njihovom patoanatomskom supstratu: vegetantni oblik, koji je najčešći, prikazuje se kao ivični i lakunarni defekt u senci kontrasta, sa prekidom konture zida i razorenim reljefom sluznice (18-20). Često je zahvaćena čitava cirkumferencija jednjaka (*Slika 2*). "Varikoidni" oblik je podtip vegetantnog, a karakterišu ga multipli ovalni i zmijoliki ivični i lakunarni defekti čitavom cirkumferencijom, što daje sliku rendgensku sliku kao variksi jednjaka (20). Ulcerozni, odnosno češće ulcerovegetantni oblik, karakteriše depozit kontrasta, koji se profilno prezentuje kao "plus senka u minus senci", a najčešće kao depozit kontrasta unutar lakunarnog defekta, jer je ulceracija formirana u tumorskoj vegetaciji (18-21). Skirusni oblik se vizualizuje kao koncentrična striktura, zbrisanog reljefa sluznice, sa prestenotom i dilatacijom i prekidom peristaltike (rigiditet zida), u zahvaćenom segmentu (18). Rendgenskim pregledom jednjaka treba da se vizualizuje i opiše lokalizacija tumora (segment jednjaka i zid koji je zahvaćen), dužina, širina lumena, položaj osovine, konture, reljef sluznice i peristaltika tumorom zahvaćenog segmenta jednjaka, kao i karakteristike preostalih delova jednjaka (18-21). Devijacija osovine jednjaka u segmentu zahvaćenom tumorom na ezofagografijama je važan element radiološke dijagnostike, jer ukazuje na

verovatnu infiltraciju okolnih struktura i potencijalnu neresektabilnost karcinoma jednjaka (*Slika 2*) (5).

Pore enjem intraoperativnih nalaza i preoperativnih kontrastnih rendgenografija jednjaka, Akyama je uo io devijaciju osovine jednjaka na ezofagografijama kod uznapredovalih karcinoma jednjaka koji su infiltrisali okolne strukture (T4 tumori) (5). Na osnovu ovog zapažanja, on je ustanovio da devijacija osovine jednjaka vidljiva na ezofagografiji predstavlja znak neresektabilnosti tumora i klasifikovao devijacije osovine jednjaka na slede i na in: 1) tortuozna osovina, 2) angulirana osovina, 3) devijacija osovine jednjaka iznad i ispod neoplasti ne stenoze, 4) devijacija osovine u segmentu neoplasti ne stenoze, 5) abnormalna udaljenost osovine od srednje linije (5, 22). U vreme kada je publikovano, 1972. godine (22), ovo zapažanje je imalo veliki zna aj, jer je tada barijumska ezofagografija predstavljala jedinu raspoloživu metodu za vizualizaciju karcinoma jednjaka. U nedostatku danas široko dostupnih "cross-sectional" imidžing metoda, koje omogu avaju vizualizaciju odnosa karcinoma jednjaka sa okolnim strukturama, nalaz devijacije osovine rendgenskim pregledom jednjaka je smatran sigurnim znakom neresektabilnosti karcinoma jednjaka i kao takav opredeljuje e uticao na na odluku o operaciji.

I pored široke dostupnosti savremenijih vizualizacionih metoda o kojima e biti re i u slede im pasusima, rendgenski pregled jednjaka ne bi trebalo da bude presko en u dijagnosti kom algoritmu karcinoma jednjaka. U studiji japanskih autora objavljenoj 2008. godine navodi se da je dijagnosti ka pouzdanost u proceni T stadijuma ezofagealnog karcinoma stastisti ki zna ajno ve a kada se kombinovano analizira ezofagografija u dvojnomo kontrastu i CT svakog pacijenta, u odnosu na izolovanu analizu CT-a: 84% : 78% (23).



Slika 2. Ezofagografija sa barijumskim kontrastom: neoplasti na stenoza medijalnog segmenta jednjaka (vegetantni oblik), sa devijacijom osovine.

1.4.2. Endoskopski pregled jednjaka

Endoskopija je sledeći korak u dijagnostici kod algoritmu karcinoma jednjaka, kojom se direktno vidi izgled i proširenost tumora, kao i stanje preostale sluznice jednjaka. Pod kontrolom endoskopije radi se biopsija tumora, pri čemu se uzimaju multipli uzorci tumorskog tkiva sa više mesta. Napredak u endoskopskoj tehnici omogućio je otkrivanje i ranih karcinoma, sa senzitivnošću koja se kreće od 95%-100%, prema različitim navodima u literaturi (17). Svaka lokalizovana promena izgleda i boje sluznice treba da pobudi sumnju na rani karcinom, što zahteva kompletnu endoskopsku obradu, koja obuhvata hromoskopiju i višestruke biopsije (7). Hromoskopija je bojenje sluznice Lugolovim rastvorom (KJ) pod kontrolom endoskopije, pri čemu se zdrava sluznica prebojava smeđe, a polja neoplasti ne mukoze ostaju nebojena (7). Pored direktne vizualizacije veličine i oblika neoplasti ne promene, bojenje omogućava i ciljano izvođenje biopsije. Japansko društvo za bolesti jednjaka (Japanese Society for Esophageal Diseases), utvrdilo je i

objavilo endoskopsku klasifikaciju karcinoma jednjaka, koja je dopunjena 1992. godine (5). Po ovoj klasifikaciji, karcinomi jednjaka se dele na površne (superficialne) i uznapredovale, koji mogu da imaju sledeće makroskopske tipove (5):

0: superficialni tip karcinoma

0-I: superficialni protrudirajuć i tip

0-II: superficialni "flat" tip (pljosnata, zaravnjena lezija)

0-IIa: blago uzdignut ("elevated") (<5mm)

0-IIb: pločasti ("flat")

0-IIc: blago udubljen ("depressed") (<5mm)

0-III: superficialni udubljeni tip ("depressed")

Uznapredovali karcinomi:

1: protrudirajuć i tip

2: ulcerativni i lokalizovani tip

3: ulcerativni i infiltrativni tip

4: difuzno infiltrativni

5: neklasifikovani

Patohistološkim pregledom uzoraka dobijenih biopsijom može se uvideti u histološki tip tumora i gradus diferencijacije (G). Skvamocelularni karcinomi jednjaka se dele na keratinizujuće i nekeratinizujuće. Gradus maligniteta je određen brojem mitozama i izgledom kancerskih ćelija i definiše stepen histološke diferencijacije: G1- dobro, G2- srednje, G3- loše diferencijovan i G4- nediferencijovan tumor. Nuklearni gradus (NG) se određuje na osnovu predominantnog izgleda jedara kancerskih ćelija i može imati tri stepena (NG1-3) (5).

1.4.3. Endoskopska ultrasonografija

Endoskopska ultrasonografija (EUS), u ovom trenutku važi za najprecizniju vizualizacionu dijagnostiku metodu za inicijalnu procenu lokoregionalnog stadijuma karcinoma jednjaka (24, 25). EUS-om se vizualizuje dubina tumorske invazije zida jednjaka i eventualno okolnih struktura, kao i paraezofagealni patološki izmenjeni limfni vorovi, čime se postiže inicijalno kliničko utvrđivanje stadijuma primarnog tumora (cT) i regionalne limfonodalne diseminacije (cN). 1980. godine je započeta primena intraluminalnog ultrazvuka u dijagnostici oboljenja jednjaka (24, 26). Na vrhu endoskopske sonde nalazi se ugrađena ultrazvučna sonda, koja može da bude različitih frekvencija (najčešće od 7,5 do 12MHz), sa balonom na vrhu, koji se pri pregledu puni vodom, da bi se obezbedilo potpuno prijanjanje uz zid. Ovim sondama se vizualizuje pet slojeva zida: lamina propria mukoze (hiperehogen), lamina muskularis mukoze (hipoehogen), submukoza (hiperehogen), muskularis propria (hipoehogen) i granica adventicije prema okolini (hiperehogen) (10). Često se vide samo tri sloja zida zbog kompresije zidova jednjaka balonom: unutrašnji, hiperehogeni (mukoza i submukoza), srednji hipoehogeni (muskularis propria) i spoljašnji hiperehogeni (adventicija) (10). Sa povećanjem frekvencije ultrazvučnih talasa koje emituje ultrazvučna sonda raste prostorna rezolucija, a opada dubina ultrasonografskog prikaza. Sonda frekvencije 7,5MHz ima mogućnost vizualizacije (prodornost), do 9cm u dubinu, a sonda frekvencije 12MHz do 3cm (24, 27, 28). S obzirom na pomenute karakteristike, očigledno je da je sonda frekvencije 12MHz pogodnija za vizualizaciju zida (preciznija cT klasifikacija), a sonda manje frekvencije za vizualizaciju okolnih struktura (sigurnija cN klasifikacija). Ultrazvučne sonde ehoendoskopa su dijametrom oko 11-13mm (26). Problem pri korišćenju ovih aparata je što, zbog velikog dijametra sonde u odnosu na širinu lumena jednjaka zahvaćenog tumorom, u nemalom broju slučajeva nije moguće sondom proći kroz lumen stenoze. Da bi se prevazišao ovaj problem, konstruisani su aparati sa manjim dijametrom sonde i metalnim vrhom, koji služi za dilataciju, kao i ultratanke sonde koje se montiraju na vodič-sajlu (29, 30). Ove sonde su veoma osetljive i zbog toga relativno kratkotrajne. Frekvencija im je od 12 do 30MHz (29, 30). Zbog male dubine prodora ultrazvučnih talasa pogodne su samo za

detaljnu vizualizaciju zida jednjaka, ali se njima ne vide strukture u okolini. Zid jednjaka se ovim visokofrekventnim sondama vizualizuje u devet slojeva, jer se mukoza prikazuje u četiri sloja, a muskularis proprija u tri (24, 29, 31). Normalna debljina zida jednjaka vizualizovanog EUS je do 5mm (24). Kako se endoskopskom ultrasonografijom jasno diferenciraju submukoza, muskularis proprija i adventicija, moguće je precizno odrediti dubinu invazije tumora. Maligni tumor se ehoendoskopski tipično prikazuje kao nejasno ograničena hipoehogena promena (24, 25, 27-29, 32-34). Endosonografska klasifikacija dubine infiltracije zida tumorom zasnovana je na podeli T stadijuma u TNM klasifikaciji (34). T1 stadijum primarnog tumora se vidi kao hipoehogena lezija lokalizovana u mukozu i/ili submukozu, bez invazije mišićnog sloja zida. Invazija mišićnog sloja zida predstavlja T2 stadijum. Kada se vidi širenje lezije u adventiciju, klasifikuje se kao T3 stadijum. Ako su zahvaćene okolne strukture (zid traheje, ili glavnih bronha, aorta, perikard leve prekomore)- T4 stadijum.

Utvrđivanje stadijuma limfogene diseminacije (N stadijum) karcinoma jednjaka je od najvećeg značaja za prognozu (**Tabele 2A i 2B**) (13). Pouzdanost EUS u predviđanju N stadijuma karcinoma jednjaka iznosi zbirno, prema različitim podacima iz literature, oko 75%, što se odnosi na procenu kompletnog regionalnog limfonodalnog statusa, a ne na pojedinačnu procenu svakog limfnog čvora (24, 30). Karakteristike limfnog čvora koje se analiziraju ehosonografijom su: veličina, oblik, tj. odnos transverzalnog i longitudinalnog dijametra, ehotekstura, ograničenost od okoline i vaskularizacija (Color Doppler) (30, 38). Sa porastom veličine limfnih čvorova, raste verovatnoća njihove vizualizacije endoskopskim ultrazvukom: za limfne čvorove dijametra preko 10mm iznosi oko 90%, za one dijametra od 5-9mm, oko 50%, za manje od 5mm, 1%) (24, 30, 38). Ehosonografska prezentacija normalnog limfnog čvora (ovalnog ili pasuljastog oblika, sa hiperehogenim centrom, uzdužnog dijametra do 3cm, poprečnog dijametra do 10mm, nejasno se demarkira od okolnog masnog tkiva), razlikuje se od prikaza metastatski izmenjenog (okruglog oblika, uniformno hipoehogene ehoteksture, jasno ograničen od okolnog masnog tkiva) (24).

Pouzdanost EUS u inicijalnom utvrđivanju stadijuma karcinoma jednjaka se kreće od 80-90% za T stadijum i od 70-80% za N stadijum, u različitim serijama, tako da se EUS

trenutno smatra najpouzdanijom vizualizacionom metodom za lokoregionalni stajding karcinoma jednjaka (24, 25, 31-34, 36, 37). EUS je tako e veoma korisna za detekciju i procenu stepena lokalne proširenosti recidiva karcinoma jednjaka, koji su obi no lokalizovani u dubljim slojevima zida, ili poti u iz okolnih metastatski izmenjenih limfnih vorova, pa se zato esto ne vide endoskopski, kao i za vizualizaciju eventualne infiltracije zida jednjaka malignim tumorima iz okoline (najšeš e karcinom bronha) (24-38). Najve e ograni enje EUS je nemogu nost pasaže ultrazvu ne sonde kroz uske neoplasti ne stenoze jednjaka, što se dešava u zna ajnog broja bolesnika sa uznapredovalim karcinomom jednjaka. Drugo ograni enje EUS je nemogu nost detekcije udaljenih metastaza, tako da je primena "cross sectional" vizualizacionih metoda (CT, MR), neizbežna u daljem dijagnosti kom algoritmu.

1.4.4. *Kompjuterizovana tomografija*

Kompjuterizovana tomografija (CT) je "cross-sectional" vizualizaciona metoda, koja je nezaobilazna u dijagnosti koj obradi svakog bolesnika sa prethodno dijagnostikovanim (endoskopski i rendgenski) karcinomom jednjaka, jer omogu ava istovremenu procenu lokoregionalne proširenosti maligne bolesti (T i N stadijum) i detekciju udaljenih metastaza (M stadijum) (14-16, 39-41).

Dobro poznavanje segmentne anatomske podele jednjaka i normalne CT anatomije jednjaka, neophodni su preduslovi za kompetentnu analizu kompjuterizovane tomografije.

1.4.4.1. *Normalna CT anatomija jednjaka*

Jednjak se CT-om vidi kao kružna ili ovalna mekotkivna struktura, lokalizovana retrotrahealno (cervikalni segment), odnosno u zadnjem medijastinumu (torakalni jednjak), sa mestimi no vidljivim lumenom. Okružen je periezofagealnim masnim tkivom, koje ga demarkira od okolnih organa i krvnih sudova. Ceo jednjak se deli na tri segmenta:

-Cervikalni jednjak – od krikoidne hrskavice do sternoklavikuarnih zglobova. Vizualizuje se CT-om kao kružna mekotkivna struktura lokalizovana retrotrahealno, bez vidljivog lumena. Zadnji zid traheje je u bliskom kontaktu sa jednjakom, bez vidljivog periezofoagealnog masnog tkiva, a kontura zadnjeg zida traheje je konveksna prema lumenu. Ostali delovi cirkumferencije su okruženi periezofoagealnim masnim tkivom.

-Torakalni jednjak – od gornje ivice sternoklavikularnih zglobova do hijatusa dijafragme. Vizualizuje se CT-om kao kružna, ovalna, tubularna, ili trakasta struktura tankih zidova, sa vidljivim lumenom na nekim presecima. Debljina zidova je do 3mm, dok se debljina zida >5mm smatra patološkim nalazom (14, 40). Torakalni jednjak se deli na tri segmenta:

-Proksimalna tre ina – od gornje ivice sternuma do karine. Na kranijalnim presecima je lokalizovan neposredno iza zadnjeg zida traheje, dok se kaudalnije nalazi iza zadnje-levog zida traheje. Zadnji zid traheje je u bliskom kontaktu sa jednjakom, bez vidljivog periezofoagealnog masnog tkiva izmedju njih. Levo se nalazi arkus aorte i proksimalni deo descendentne aorte. U prostoru izme u zadnje-lateralnog zida traheje i jednjaka (ezofago-trahealni recessus), koji je normalno ispunjen paraezofagealnim masnim tkivom, nalazi se nervus laryngeus recurrens. On se, kao ni ostali nervi, ne vizualizuje CT-om, ali je obliteracija masnog tkiva traheoezofoagealnog recessusa tumorom, indirektni, ali pouzdan CT znak infiltracije n. laryngeus recurrens-a.

-Srednja tre ina – gornja polovina segmenta jednjaka koji se prostire od karine do hijatusa dijafragme. Na kranijalnim presecima ovaj segment se napred naslanja na zadnji zid po etnog dela levog glavnog bronha, koji je u bliskom kontaktu sa jednjakom, bez vidljivog periezofoagealnog masnog tkiva izmedju njih, a levo je descendentna aorta. Na kaudalnijim presecima jednjak je napred u odnosu sa levom donjom plu nom venom, a ispod ovog nivoa se nalazi neposredno iza perikarda leve pretkomore. Izmedju aorte, jednjaka i ki menog stuba vidi se masno tkivo u obliku trougla (retroezofagealni trougao). U retroezofagealnom masnom tkivu, iza i desno od jednjaka, vidi se vena azygos.

-Donja tre ina - donja polovina segmenta jednjaka koji se prostire od karine do hijatusa dijafragme. Ispred jednjaka je perikard leve pretkomore, levo je descendentna aorta. Vidi se retroezofagealni trougao masnog tkiva, kao i v. azygos.

-Abdominalni jednjak - od hijatusa do kardije. Ispred jednjaka se nalazi levi lobus jetre, levo i posteriorno aorta. Iza i lateralno od jednjaka vide se v. azygos (desno) i v. haemiazzygos (levo). Na kaudalnijim presecima, neposredno posterolateralno od jednjaka vide se krusevi dijafragme, od kojih distalni jednjak nije jasno odvojen planom periezofagealnog masnog tkiva.

1.4.4.2. *Uloga CT u dijagnostici karcinoma jednjaka*

1. Inicijalna procena stadijuma (stejdžing, stadiranje) karcinoma jednjaka
2. Procena stadijuma karcinoma jednjaka posle neoadjuvantne HRT (re-stejdžing, re-stadiranje, procena odgovora)
3. Praćenje (follow-up) posle operacije karcinoma jednjaka, ili drugih vidova terapije (paliјativna, ili kurativna RT, HT, paliјativne procedure: insercija ezofagealnog stenta).

1.4.4.3. *CT u inicijalnoj proceni stadijuma karcinoma jednjaka*

TNM klasifikacija se koristi i pri analizi CT pregleda pacijenata sa karcinomom jednjaka da bi se definisao stadijum maligne bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, što je opredeljuje a informacija za odluku o terapijskom pristupu.

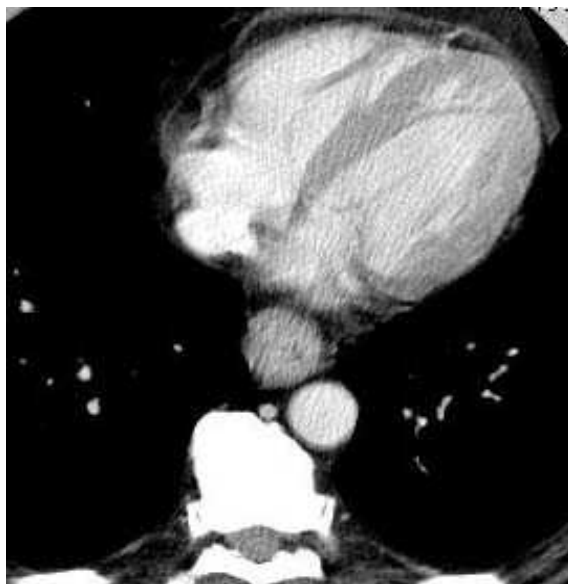
1.4.4.3.1. *CT u inicijalnoj proceni T stadijuma karcinoma jednjaka*

Karcinom jednjaka se CT-om vizualizuje kao lokalizovano i/ili cirkumferentno zadebljanje zidova jednjaka koje zahvata segment određene dužine (14). Ekscentrično zadebljanje zida jednjaka (>5mm), vizualizovanog CT-om treba da pobudi sumnju na karcinom (14, 40). Tako e, antero-posteriorni (AP) dijametar ve i od 16mm i latero-lateralni (LL) dijametar ve i od 24mm se smatra patološkim nalazom, iako se normalno ovi dijametri povećavaju sa godinama (40). Kako se CT-om ne vizualizuju slojevi zida jednjaka, ona nije pouzdana metoda za diferencijaciju T1 od T2 neoplazmi. CT pregledom se određuje odnos tumora prema okolnim strukturama, odnosno resektabilnost tumora. Resektabilni su tumori od T1 do T3 stadijuma. U T4 stadijumu tumor jednjaka infiltrira

okolne anatomske strukture. Ukoliko su infiltrisani perikard, pleura, ili peritoneum, tumor je u T4a stadijumu (13). Kako je nabrojane strukture moguće resekirati, odnosno odstraniti u bloku sa tumorom jednjaka, i tumori u T4a stadijumu se smatraju resektabilnim. Ukoliko su, međutim infiltrisani torakalna aorta, zid traheje, ili bronha, krvni sudovi korena pluća, ili kičmeni pršljen (T4b stadijum), tumor je neresektabilan. CT-om se tako može detektovati metastatska diseminacija u limfne čvorove (N), kao i prisustvo udaljenih metastaza (M).

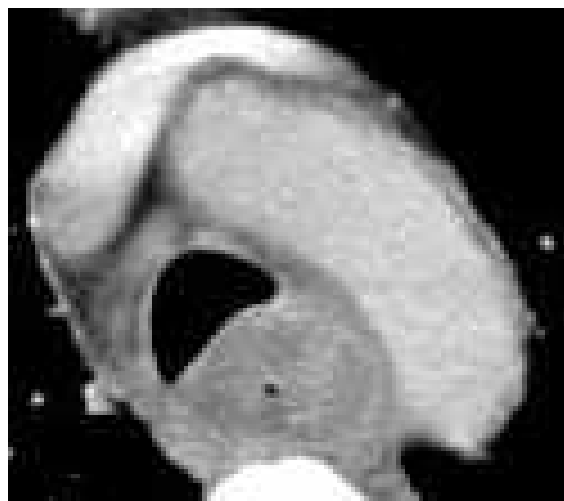
CT pregled bolesnika sa karcinomom jednjaka treba da obuhvati: vrat, grudni koš i abdomen. Pregled se radi posle intravenskog ubrizgavanja jednog kontrasta, a neki protokoli obuhvataju i prethodnu distenziju jednjaka davanjem efervescentnog sredstva per os, ili insuflacijom vazduha, ili vode u jednjak kroz kateter, sa ili bez hipotonije (42-45). Moguće su multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) i prednosti u odnosu na "single slice" spiralni CT su sledeće: skeniranje vrata, toraksa i abdomena je moguće izvesti u jednom aktu, u trajanju od nekoliko sekundi, što omogućava da pacijent ne diše prilikom skeniranja i da se iskoristi odgovarajuća faza kontrastne opacifikacije tkiva i krvnih sudova. Zahvaljujući i boljoj prostornoj rezoluciji MDCT u odnosu na prethodnu generaciju CT aparata, spiralni CT, moguće je uraditi precizne naknadne rekonstrukcije, u više različitih ravni (MPR: multi-planar reconstruction), sa naglašenim vaskularnim strukturama (MIP: maximum intensity projection), ili masnim tkivom, odnosno tečnošću (MinIP: minimum intensity projection), virtuelna traheobronhoskopija, volumetrija tumora, CT perfuzija. (42-48).

CT prezentacija malignog tumora jednjaka u T3 stadijumu prikazana je na slici 3. Vizualizacija plana periezofoagealnog masnog tkiva oko cele cirkumferencije jednjaka, koji je neravnomerno zadebljanih zidova, koji su zidovi hiperdenzni, ukazuje na potencijalnu resektabilnost tumora (*Slika 3*).



Slika 3. CT (aksijalni presek): ekscentrično, cirkularno zadebljanje zidova distalnog jednjaka sa o uvanim planom periezofagealnog masnog tkiva oko cele cirkumferencije jednjaka (karcinom- T3 stadijum).

Karcinomi cervikalnog i proksimalne trećine torakalnog jednjaka najčešće infiltrišu zadnji zid traheje. Kako se uobičajeno ne vidi plan masnog tkiva između prednjeg zida jednjaka i zadnjeg zida traheje, CT znaci koji ukazuju na infiltraciju traheje su: suženje lumena traheje, naglašen konveksitet zadnjeg zida traheje, iregularnost zadnjeg zida traheje i dislokacija traheje (40, 49) (*Slika 4*).



Slika 4. CT (aksijalni presek): infiltracija traheje karcinomom proksimalnog jednjaka (T4b).

Obiteracija traheo-ezofagealnog recesusa tumorom je indirektan CT znak infiltracije nervus laryngeus recurrens-a (*Slika 5*), jer je prostor između u zadnje-lateralnog zida traheje i jednjaka upravo prostor u kom je smešten ovaj nerv na svom ushodnom toku od petlje koju pravi oko istostranog glavnog bronha, prema vratu.



Slika 5. CT (aksijalni presek): infiltracija zadnje-levog zida traheje i ezofago-trahealnog recesusa: lokalizacija nervus laryngeus recurrens-a (T4b).

Tumori medijalne trećine torakalnog jednjaka imaju je proksimalna granica u visini karine se "utiskuju" u ravan traheje, zbog čega je teško proceniti da li postoji infiltracija traheobronhijalnog stabla. Sigurni CT znaci infiltracije zadnjeg zida levog glavnog bronha su isti kao za infiltraciju traheje: suženje lumena, prekid kontinuiteta hrskavice zadnjeg zida levog glavnog bronha, iregularnost zadnjeg zida (*Slika 6*). Schirmer i saradnici navode da je dijagnostička pouzdanost CT u proceni invazije traheje i levog glavnog bronha (u odnosu na traheobronhoskopiju kao "zlatni standard") u njihovoj seriji iznosila 85%, a u prethodno objavljenim studijama od 88 - 100% (50).



Slika 6. MDCT (MPR rekonstrukcija u koronarnoj ravni): infiltracija levog glavnog bronha tumorom medijalnog jednjaka (T4b).

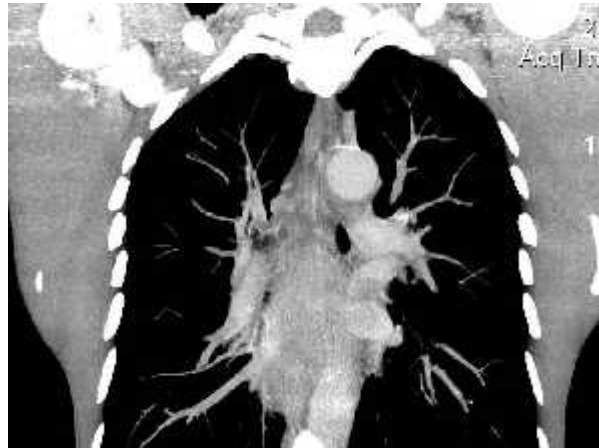
Infiltracija aorte se CT-om vizualizuje kao obliteracija plana masnog tkiva izmedju zida jednjaka (tumora) i aorte, sa dijagnosti kom pouzdanoš u od 66 - 90%, prema rezultatima razli itih studija (39). Picus i saradnici, u svom radu publikovanom 1983. godine, kasnije esto citiranom, navode kao osnovni kriterijum za procenu verovatno e infiltracije aorte CT-om, dužinu obima zida aorte koji je u kontaktu sa tumorom (51). Ukoliko je $>90^\circ$ cirkumferencije aorte (cela cirkumferencija je izražena kao kružnica od 360°) u kontaktu sa tumorom- postoji visoka verovatno a infiltracije (*Slika 7*), ukoliko je $45^\circ - 90^\circ$ cirkumferencije aorte u kontaktu sa tumorom- postoji mogu nost infiltracije, ali je nalaz nesiguran, a ako je $<45^\circ$ cirkumferencije aorte u kontaktu sa tumorom- mala je mogu nost infiltracije (51). Obliteracija retroezofagealnog trougla (trougao izme u zida jednjaka, descendenstne aorte i ki menog stuba, normalno ispunjen masnim tkivom), je CT nalaz koji sa visokom senzitivnoš u ukazuje na infiltraciju aorte (52).



Slika 7. CT (aksijalni presek): infiltracija descendentne aorte tumorom medijalnog jednjaka (T4b).

Tumori mediodistalnog segmenta jednjaka mogu da infiltrišu perikard (zadnjeg zida leve pretkomore). CT znaci infiltracije perikarda su: zadebljanje perikarda, perikardni izliv i obliteracija plana masnog tkiva izmedju tumora i zadnjeg zida leve pretkomore, pod uslovom da se na preseccima iznad i ispod tumora vizualizuje plan masnog tkiva izme u jednjaka i leve pretkomore (14, 40, 41, 53). esto je teško proceniti mogu u infiltraciju perikarda i zbog sr anih pulzacija. Shuto i saradnici su zato predložili EKG monitoring u toku MDCT pregleda, sa naknadnim 4D rekonstrukcijama u cilju pove anja pouzdanosti procene infiltracije perikarda MDCT-om (54).

Tumori mediodistalnog segmenta jednjaka mogu da infiltrišu i plu ne vene, venu azygos, pleuru i plu a (*Slika 8*).



Slika 8. MDCT (MIP rekonstrukcija): infiltracija desne donje plućne vene tumorom medijsalnog jednjaka.

U novijoj studiji Ba-Ssalamah i saradnika pokazana je visoka senzitivnost (95%) i pozitivna prediktivna vrednost (96%) MDCT, kao i solidna ukupna dijagnostička pouzdanost (76%), u proceni T stadijuma karcinoma jednjaka (45).

1.4.4.3.2. CT u inicijalnoj proceni N stadijuma karcinoma jednjaka

Poprečni (kružni) dijametar limfnog čvorova >10mm (za retrokruralne limfne čvorove > 6mm), predstavlja ustanovljeni CT kriterijum za uvećan limfni čvor (14, 39-41). Normalni limfni čvorovi prezentovani CT-om su ovalnog, ili pasuljastog oblika, sa rubno uniformno hiperdenzni, hipodenznim centrom (masno tkivo). Kružni oblik, uvećanje, sa poprečnim dijametrom većim od 10mm, kao i homogena hipodenzna struktura limfnog čvora, ukazuju na verovatnu metastatsku zahvaćenost.

Dijagnostička pouzdanost MDCT-a u detekciji metastatski izmenjenih limfnih čvorova u bolesnika sa karcinomom jednjaka kreće se od 69 - 86%, u različitim serijama (42-44). Jedna od mogućnosti MDCT-a je precizan prikaz topografskog rasporeda metastatski izmenjenih limfnih čvorova u vratu, medijastinumu i gornjem abdomenu u svakom bolesniku sa karcinomom jednjaka (*Slika 9*), što hirurgu potencijalno treba da omogućiti planiranje obima i tipa limfadenektomije.



Slika 9. MDCT (MPR rekonstrukcija u koronarnoj ravni): topografski prikaz metastatski izmenjenih limfnih vorova- konglomerati patološki izmenjenih limfnih vorova lokalizovanih paratrahealni traheobronhijalno desno, obostrano bronhopulmonalno i subkarinalno.

1.4.4.3.3. CT u inicijalnoj proceni M stadijuma karcinoma jednjaka

Naj eš e su metastaze karcinoma jednjaka u jetri i plu ima, a mogu e je metastaziranje i u nadbubrege, kosti, bubrege i druge organe. Zbog toga je jetra obavezno uklju ena u regiju skeniranja, a pri analizi CT pregleda neophodno je uvek koristiti i "plu ni" i "koštani" prozor.

1.4.5. Magnetna rezonanca

Zahvaljuju i svom vizualizacionom potencijalu da jasno diferencira mast od mekotkivnih struktura, a kako je osnovni kriterijum procene lokalne proširenosti primarnog tumora jednjaka o uvanost plana periezofagealnog masnog tkiva, magnetna rezonanca (MR) bi potencijalno trebalo da omogu i precizniju procenu invazije okolnih struktura karcinomom jednjaka, kao i bolju vizualizaciju metastatski izmenjenih medijastinalnih limfnih vorova, koji se takodje nalaze u medijastinalnom masnom tkivu, u pore enju sa CT-om (55). Sa druge strane, kvalitet prikaza mogu znatno da umanje artefakti usled peristaltike jednjaka, koji se ne mogu izbe i zbog relativno dugog trajanja pregleda MR-om (55). Podaci iz objavljenih studija ukazuju na približno jednaku, ili nešto ve u pouzdanost

MR u inicijalnoj proceni lokoregionalnog statusa karcinoma jednjaka, u odnosu na CT (40, 52, 55, 56). Pregledom literature, zapaža se rastu i trend primene MR difuzije u novijim studijama, kako u inicijalnom stažiranju, tako i u predikciji i proceni odgovora karcinoma jednjaka na hemoradioterapiju (57-59).

Protokoli MR pregleda u cilju inicijalnog stejdžinga karcinoma jednjaka se razlikuju od publikovane studije do studije (52, 56, 60, 61). U ve ini novijih studija pregledi su ra eni koriš enjem high-resolution T2 sekvenci (T2: T2-weighted) (62). Posle tzv. lokalizacionog skena, u T2 sekvenci u sagitalnoj ravni, koji služi za planiranje MR pregleda, jer pruža uvid u lokalizaciju i ekstenzivnost prisutnih lezija, pregled se obi no radi u T2 fast-spin eho sekvenci sa supresijom masti, ili u tzv. "inversion recovery" fast-spin eho sekvenci, u aksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravni (62, 63). Zatim se pregled može nastaviti u T1 spin eho sekvenci, pre i posle intravenskog davanja gadolinijum helata (kontrastna sredstva koja se koriste u MR), i postkontrastno u T1 spin eho sekvenci sa supresijom masti (63). Jednjak se MR-om obi no dobro vizualizuje u proksimalnom i abdominalnom segmentu, dok je mediodistalni deo smešten neposredno iza leve pretkomore, pa sr ane kontrakcije mogu da ometaju njegovu vizualizaciju. Zid jednjaka se MR-om vidi kao hipointenzna struktura, dobro ograni ena hiperintenznim periezofoagealnim masnim tkivom, u T1 sekvencama (40). I u T2 sekvencama se normalan jednjak vizualizuje kao hipointenzna struktura u kontrastu sa hiperintenznim okolnim masnim tkivom (40). Posle iv. davanja gadolinijumskog kontrasta, miši ni sloj zida jednjaka pokazuje umerenu postkontrastnu opacifikaciju (40). U dve studije ra ene in vitro sa patološkim preparatima reseciranog jednjaka prikazana je vizualizacija zida jednjaka u osam slojeva MR-om (61, 64). Karcinom jednjaka se MR-om prikazuje kao izointenzno lokalizovano zadebljanje zida u T1 sekvencama, a kao hiperintenzno u T2. Infiltracija periezofoagealnog masnog tkiva se MR-om prezentuje kao nejasno ograni ena, iregularna spoljašnja kontura cirkumferencije jednjaka, lokalizovano zbrisan hiperintezan signal periezofoagealnog masnog tkiva, ili tumorska masa unutar medijastinalnog masnog tkiva (40, 52). Kriterijumi za procenu infiltracije traheobronhijalnog stabla, aorte i perikarda MR-om su identi ni CT kriterijumima, koji su navedeni u prethodnom poglavlju (40, 52).

1.4.6. *Pozitronska emisija tomografija*

Pozitronska emisija tomografija (PET) predstavlja funkcionalnu vizualizacionu metodu, koja je poslednjih godina postala nezaobilazna u dijagnostici kod algoritmu onkoloških bolesnika. Uvođenjem hibridnog PET-CT, a u novije vreme i PET-MR imidžinga u kliniku praksu, njena primena je postala još u estalija. FDG (^{18}F -deoksiglukoza) je radiofarmak koji se najviše koristi u onkološkoj dijagnostici (65). FDG je analog glukoze: molekul 2-deoksiglukoze, obeležen pozitronskim emiterom fluorom 18 (^{18}F) (65). Kao i ostali pozitronski emiteri, ^{18}F je neutron-deficijentni vešta ki radioizotop, koji postiže stabilnost jezgra emitovanjem pozitrona, pri čemu se jedan proton transformiše u neutron (65). Pozitron se trenutno sudara (anihilira) sa elektronom, kada se emituju dva gama fotona iste energije (po 511keV), u suprotnom smeru, koji se detektuju tomografskom scintilacionom kamerom. ^{18}F je najviše korišćen pozitronski emiter zbog svog pogodnog vremena poluraspada, koje iznosi oko 2h. To je, sa jedne strane, dovoljno kratko vreme, koje omogućava da se ovaj radiofarmak relativno brzo izluči iz organizma pregledanog pacijenta u toj meri da on više ne emituje radioaktivno zračenje na okolinu, a sa druge, dovoljno dugo da omogućava transport radiofarmaka iz ciklotrona u kom se proizvodi do udaljenih zdravstvenih ustanova u kojima se koristi za preglede. Vizualizacija malignih tumora pomoću ^{18}F FDG se zasniva na aktivnijem metabolizmu glukoze u malignim ćelijama u odnosu na zdrave ćelije. Analog glukoze, 2- ^{18}F -2-deoksiglukoza se u ćelijama transportuje umesto molekula glukoze olakšanim transportom pomoću transportera glukoze Glut1, čija je ekspresija povećana u malignim ćelijama (65, 66). Tako se ^{18}F FDG nagomilava u malignim ćelijama u znatno većoj količini nego u zdravim, što rezultira detekcijom povećane gama fotonske radioaktivnosti tomografskom scintilacionom kamerom na mestima gde je prisutna povećana metabolička aktivnost tkiva (65, 66). Patološka metabolička hiperaktivnost postoji u većini malignih tumora, ali i u zapaljenju, a fiziološka u skeletnom masnom tkivu i mišićnom tkivu, što može biti izvor pogrešne interpretacije onkoloških nalaza PET-om (65, 66). PET-om se prikazuju samo fokusi povećane aktivnosti u telu, bez vidljivih anatomskih detalja. To je i bio razlog za sledeći tehnološki korak: uvođenje hibridnog funkcionalno-morfološkog imidžinga, koji nastaje fuzijom PET i CT

(PET-CT), a potom i PET i MR (PET-MR). Prvi PET-CT sistemi su uvedeni u klini ku praksu 2005. godine i od tada je njihova upotreba u onkološkoj dijagnostici neprekidnom rastu em trendu (66). Izrazit kontrast izme u hiperaktivnih malignih lezija i okoline, skeniranje celog tela (od baze lobanje do kolena), a sve to uz direktnu uporednu vizualizaciju morfoloških karakteristika odgovaraju ih anatomskih struktura, ine ovu tehniku pogodnom za detekciju i karakterizaciju neoplazme, kompletan TNM stejdžing maligne bolesti, kao i predikciju, rano pra enje i procenu odgovora na terapiju i detekciju rest i recidivantnih malignih lezija (66). Kvantitativno odredjivanje stepena metaboli ke aktivnosti tkiva zasniva se na merenju stepena preuzimanja radiofarmaka: SUV (standardized uptake value) (65). SUV se izra unava na osnovu odnosa koncentracije radioaktivnosti u odre enom tkivu detektovane PET-om: C (kBq/ml), i ukupne aktivnosti iv. ubrizgane doze radiofarmaka (ID: injected dose) po kilogramu telesne težine (BW: body weight): ID/BW (kBq/ml) (65). Kvantitativna procena metaboli ke aktivnosti neke lezije može da se vrši na osnovu maksimalne vrednosti SUV (SUV_{max}) u obeleženoj leziji, srednje, odnosno prose ne vrednosti SUV za celu leziju (SUV_{mean}), ili odnosa aktivnosti tumora i okolnih referentnih zdravih tkiva (TNTR- tumor-non-tumor ratio) (65).

U objavljenim studijama je pokazano da je senzitivnost PET u otkrivanju primarnih ezofagealnih karcinoma ve a u odnosu na CT, pa ak i u odnosu na EUS, ukoliko je tumor u T1b, ili višem T stadijumu (66, 67). Dijagnosti ka pouzdanost PET u detekciji metastatskih limfnih vorova je ve a u odnosu na CT i EUS, a u registrovanju udaljenih metastaza, kao i ukupnom TNM stažiranju, ve a u odnosu na CT (67-69). Roedl i saradnici navode da je dijagnosti ka pouzdanost PET-CT-a u karakterizaciji limfnih vorova medijastinuma i gornjeg abdomena u grupi bolesnika sa adenokarcinomom jednjaka bila 89%, kao i da su svi lažno negativni limfni vorovi (24/79) na PET-CT-u bili dijametra 4-5mm (70). Posebnu pažnju pobu uju sve brojniji rezultati publikovanih studija, koji pokazuju da je na osnovu stepena (procenta) smanjenja SUV FDG u ranoj fazi neadjuvantne terapije, mogu e predvideti kona an odgovor karcinoma jednjaka i EGJ na hemo, ili hemoradioterapiju (71-73). Ukoliko se ovi navodi potvrde za SCC, u multicentri nim studijama, na ve em i koherentnijem uzorku bolesnika, to bi omogu ilo ranu trijažu pacijenata na one koji e imati pozitivan odgovor na terapiju i samim tim,

potencijalnu korist od nje i one koji bi bili izloženi toksičnim efektima HRT, a u kojih ne bi došlo do recesije maligne bolesti kao rezultat primenjene terapije, što bi direktno uticalo na odluku o nastavku, ili prekidu, odnosno modifikaciji HRT, u ranoj fazi terapijskog režima.

1.5. Terapija karcinoma jednjaka

Analizom nalaza dobijenih prethodno navedenim dijagnostičkim metodama, procenjuje se inicijalni stadijum malignog oboljenja jednjaka (cTNM- klinički TNM stadijum), na osnovu čega se donosi odluka o načinu lečenja. Pri tome se u obzir uzima i opšte stanje bolesnika, koje se definiše Karnofsky indeksom (4). Karnofsky indeks može da se kreće od 0 do 100. Kombinovani hemo-radioterapijski tretman mogu da podnesu bolesnici sa indeksom 50, ili više, dok je za radikalno hirurško lečenje potrebno da Karnofsky indeks bude 70-80, ili više (4). Odluku o modalitetu lečenja donosi onkološki konzilijum, a stavovi o načinu lečenja se unekoliko razlikuju od ustanove do ustanove, u zavisnosti i od raspoloživih uslova. Ipak, trenutno je najšire prihvaćena praksa da se bolesnici sa skvanocelularnim karcinomom jednjaka u kliničkim stadijumima 0-II (0, IA, IB, IIA, IIB) (*Tabela 1*) inicijalno operišu (ukoliko su u zadovoljavajućem opštem stanju), oni u kliničkom stadijumu III (IIIA, IIIB, IIIC), podvrgavaju neoadjuvantnoj HRT, a potom operišu, a oni u kliničkom stadijumu IV, leče hemoterapijom i/ili palijativnim procedurama.

1.5.1. Hirurško lečenje karcinoma jednjaka

U zavisnosti od stadijuma maligne bolesti jednjaka u trenutku postavljanja dijagnoze, u hirurškom lečenju se razlikuju tri grupe mogućih hirurških tretmana: hirurško lečenje ranog (intramukoznog) karcinoma, radikalno hirurško lečenje uznapredovalih karcinoma koji ne infiltrišu okolne organe i bez udaljenih metastaza i palijativne hirurške procedure.

Zbog relativno visokog procenta limfogenih metastaza karcinoma jednjaka koji su invadirali submukozu (30-50%), ranim karcinomima se danas smatraju samo intramukozni karcinomi (Tis, T1a) (oko 2% limfogenih metastaza) (5, 7). Pošto najčešće ne daju nikakve simptome, otkrivaju se slučajno endoskopskim, ili rendgenskim pregledom, pa su zato u

malom procentu (oko 5%), zastupljeni u ukupnom broju novootkrivenih karcinoma jednjaka, svuda, osim u Japanu, gde je ovaj procenat veći, jer se u ovoj zemlji sprovodi sistematski skrining karcinoma jednjaka (5, 7). U literaturi se navode različiti pristupi hirurškom lečenju ranih karcinoma jednjaka, od minimalno invazivnih procedura lokalnog, transluminalnog uklanjanja tumorske lezije pod kontrolom endoskopije, preko minimalno invazivne ezofagektomije, do transtorakalne ezofagektomije sa radikalnom limfadenektomijom (5, 7, 8, 74). Iako stavovi nisu usaglašeni, rezultati većeg broja studija sve više opravdavaju agresivniji hirurški pristup u lečenju ranih karcinoma (5, 7, 11).

Za radikalno hirurško lečenje uznapredovalih karcinoma jednjaka bez udaljenih metastaza, neophodna su dva uslova: da je bolesnik u relativno dobrom opštem stanju i da je tumor resektabilan, što znači da ne infiltrira okolne anatomske strukture: traheju, glavne bronhe, aortu, krvne sudove korena pluća i kičmene pršljenove. Dva osnovna pristupa u hirurškom lečenju uznapredovalih karcinoma su: radikalni, koji podrazumeva transtorakalnu ezofagektomiju (TTE), sa radikalnom limfadenektomijom i poštediti, koji podrazumeva transhijatalnu ezofagektomiju (THE) (5, 7, 8, 74). Radikalna operacija obuhvata ezofagektomiju, koja se radi transtorakalnim pristupom, sa linijom resekcije koja je udaljena od makroskopske granice tumora najmanje 8-10cm (zbog "skip" lezija koje mogu da se nalaze i po nekoliko centimetara udaljene od primarnog tumora), sistemsku limfadenektomiju i rekonstrukciju odstranjenog jednjaka transplantatom želuca (gastroplastika), ili, u reanimacijama, kolona (koloplastika) (7, 74). Samo transtorakalni pristup, iako neizbežno praćen traumom anatomske strukture grudnog koša, omogućava direktnu vizualizaciju lokoregionalne proširenosti malignog tumora, bezbedno izvođenje resekcije karcinoma proksimalne i srednje teritorije jednjaka i kreiranje visoke intratorakalne anastomoze, kao i izvođenje sistemske, radikalne limfadenektomije (74). Kako je limfonodalna metastatska diseminacija karcinoma jednjaka potvrđena kao glavni prognostički faktor (Tabele 2a i 2b), jasno je da što radikalnija hirurška regionalna limfadenektomija predstavlja preduslov potencijalnog izlečenja (5, 7, 11, 13, 75). Prema obimu, kod operacija karcinoma jednjaka može da se radi: standardna torakoabdominalna (TA) limfadenektomija u dva polja ("two-field standard"), što podrazumeva resekciju bloku

zajedno sa jednjakom, limfnih vorova zadnjeg srednjeg i donjeg medijastinuma, distalno od nivoa rane traheje, kao i limfnih vorova gornjeg abdomena, proširena, ili ekstenzivna TA limfadenektomija ("two-field extended"), koja obuhvata i disekciju limfnih vorova gornjeg medijastinuma lokalizovanih duž laringealnih nerava i totalna cervikotorakoabdominalna (CTA) limfadenektomija ("three-field"), sa disekcijom i limfnih vorova vrata (7). Razlog izvođenja ovako radikalne limfadenektomije je nalaz visokog procenta metastaza u operativno odstranjenim limfnim vorovima sve tri regije (vrata, medijastinuma i gornjeg abdomena) u bolesnika sa SCC karcinomom jednjaka (uključujući i submukoznih) (5, 7, 11, 75). Radikalni hirurški pristup zagovara prvenstveno japanska hirurška škola, što se argumentuje znatno većim procentima petogodišnjeg preživljavanja bolesnika koji su podvrgnuti ovakvoj hirurškoj intervenciji, u odnosu na bolesnike kojima je u ranijem periodu rađena ezofagektomija bez sistemske ezofagektomije (5, 74). I rezultati naših hirurga, počevši od 1982. godine, kada je kod nas uvedena pomenuta metoda sa radikalnom sistemskom limfadenektomijom, potvrđuju opravdanost stava japanskih autora, u cilju veće radikalnosti lečenja maligne bolesti jednjaka (5-godišnje preživljavanje od 22%, odnosno 32% radikalno operisanih, u odnosu na 11% u grupi bolesnika bez sistemske limfadenektomije) (7, 11). Međutim, za ovako obimne torakoabdominalne hirurške zahvate je neophodno dobro opšte stanje bolesnika, prvenstveno očuvana respiratorna funkcija, što nažalost nije slučaj u značajnom broju bolesnika sa SCC jednjaka, koji su po pravilu dugogodišnji pušači, pa je hronična opstruktivna bolest pluća čest komorbiditet. Druga grupa hirurga favorizuje manje agresivan hirurški pristup, transhijatalnu ezofagektomiju sa gastroplastikom, koja podrazumeva preparaciju jednjaka na slepo, transhijatalnim pristupom iz abdomena, tako da je sistemska limfadenektomija medijastinuma nemoguća, ve se odstranjuju samo paraezofagealni limfni vorovi, koji se nalaze u periezofagealnom masnom tkivu, u bloku sa reseciranim jednjakom i limfni vorovi gornjeg abdomena (7, 8). Autori koji zagovaraju ovu metodu polaze od pretpostavke da je karcinom jednjaka od početka sistemsko oboljenje i isti u manji intraoperativni i postoperativni morbiditet (8). Prema rezultatima novijih studija, minimalno-invazivnom ezofagektomijom, torakoskopskim pristupom, kod pacijenata sa inicijalno resektabilnim

karcinomom jednjaka mogu e je posti i podjednaku onkološku radikalnost kao i otvorenom transtorakalnom operacijom, sa manjim perioperativnim mortalitetom (76, 77).

Palijativne "by-pass" operacije, ranije indikovane u bolesnika sa neresaktabilnim i metastatskim malignomom jednjaka, u današnje vreme su zamenjene minimalno invazivnim palijativnim procedurama, u prvom redu insercijom ezofagealnog stenta (78, 79).

1.5.2. Radioterapija karcinoma jednjaka

U zavisnosti od procenjenog stadijuma maligne bolesti i opšteg stanja bolesnika, mogu e je sprovesti radikalno i palijativno zra enje karcinoma jednjaka, samostalno, ili kombinovano sa hemoterapijom, kao definitivnu, neoadjuvantnu, ili adjuvantnu terapijsku opciju.

Bolesnici sa tumorom dužine manje od 5cm, sa lokoregionalno ograni enom boleš u i bez ezofagealne fistule, su kandidati za radikalno zra enje, ukoliko je zbog lošeg opšteg stanja, ili drugih pridruženih oboljenja kontraindikovana hirurška intervencija (80, 81). U današnje vreme, radikalna radioterapija (RT) se obavezno primenjuje kombinovano sa hemoterapijom (konkomitantna hemoradioterapija) (82, 83). Radikalna radioterapija može da se sprovede u celini transkutanom zra enjem, ili kombinacijom transkutanog zra enja i brahiterapije (81). Pri transkutanom zra enju u zra no polje treba da budu uklju eni: tumor i segmenti jednjaka proksimalno i distalno od tumora u dužini od najmanje 5cm (zbog "skip" lezija) i svi regionalni limfni (medijastinalni i limfni vorovi gornjeg abdomena), kao i supraklavikularni limfni vorovi (80, 81). Doze su od 60-70Gy standardno fracionisanog zra enja (1,8-2Gy na dan, pet dana u nedelji) (81). Teleradioterapija može da se izvodi iz dva suprotna polja (prednjeg i zadnjeg), ali samo ovakvim pristupom ne može da se postigne radikalna doza, jer je maksimalna tolerantna doza za ki menu moždinu 45Gy, pa se u ovom slu aju zra enje može dopuniti brahiterapijom do pune doze. Ukoliko se zra enje izvodi iz tri (prednje i dva zadnja kosa polja, me usobno pod uglom od 120°), sa ili bez klinastih filtara, ili etiri polja (prednje, zadnje i dva bo na, pod uglom od 90 °), mogu e je dati radikalnu dozu teleradioterapijom (80, 81). Intraluminalno zra enje

(brahiterapija) može da predstavlja deo radikalnog radioterapijskog protokola, ili se da se koristi u palijativnom tretmanu (80). Izvodi se pomoću u tubusa koji se pune radioaktivnim izotopom (najčešće ^{192}Ir , ili ^{137}Cs) (81).

Karcinomi cervikalnog jednjaka su pogodniji za zračenje nego za hirurški tretman, zbog nezgodnog hirurškog pristupa i većih postoperativnih komplikacija, u poređenju sa hirurzijom torakalnog jednjaka (7, 83, 84). Način zračenja i zračenje na polja se razlikuju u odnosu na karcinome torakalnog jednjaka, a zbirni rezultati (koji uključuju periproceduralni morbiditet i udaljene rezultate), su bolji u zračenju pacijenata nego u operisanih, pa radioterapija, najčešće u kombinaciji sa hemoterapijom, predstavlja prvi terapijski modalitet za karcinome vratnog jednjaka (81).

Palijativna radioterapija se primenjuje kod bolesnika sa proširenom malignom bolešću u jednjaka (stadijum IV), u cilju smanjenja tumorske mase i otklanjanja disfagije, ili onih sa lokoregionalno ograničenom bolešću u (stadijumi III), za koje se proceni da, zbog relativno lošeg opšteg stanja, ili komorbiditeta, ne mogu da izdrže kompletan kurativni radioterapijski tretman. Doze su od 20-40Gy, intraluminalnim (brahiterapija), kombinovanim, ili transkutanim pristupom (81, 85).

Komplikacije radioterapijskog tretmana karcinoma jednjaka mogu da se pojave u toku samog zračenja (rane) i po završenom zračenju (kasne). Moguće rane komplikacije su: ezofagitis, pneumonija, krvarenje iz tumora, ezofagealna fistula, ili perforacija jednjaka (80). Iradijacioni ezofagitis se obično javlja 1-3 nedelje od početka zračenja tretmana i može biti različitog stepena, od blagog, kada se simptomi povlače za 24-48h, do težih, kada simptomi perzistiraju i po završenom zračenju, do najtežih, koji se komplikuju stvaranjem ulkusa jednjaka (85). Najčešća kasna komplikacija je postiradijaciona striktura jednjaka (80, 85, 86).

1.5.3. Hemoterapija karcinoma jednjaka

Hemoterapija (HT) u lečenju karcinoma jednjaka može da bude primenjena samostalno, ili kombinovano sa radioterapijom. U pacijenata sa metastaskom diseminacijom (stadijum IV), hemoterapija se po pravilu primenjuje samostalno (uz

dodatno palijativno le enje). Adjuvantna hemoterapija se primenjuje kod prethodno operisanih, ili radikalno zra enih bolesnika, zbog pojave recidiva, ili udaljenih metastaza. Neoadjuvantna hemoradioterapija (HRT) se primenjuje u bolesnika sa uznapredovalim, lokoregionalno ograni enim karcinomom jednjaka (stadijumi III), u cilju smanjenja veli ine tumora i eradikacije eventualnih (mikro)metastaza (82, 83). U hemoterapijskim protokolima za le enje skvamocelularnog karcinoma jednjaka naj eš e su zastupljeni 5-fluorouracil i cisplatin (81, 83, 88).

Udaljeni rezultati le enja uznapredovalog karcinoma jednjaka su generalno nepovoljni, bez obzira na vrstu terapijskog pristupa. Na uspeh le enja prvenstveno uti e stadijum maligne bolesti, a ne terapijski modalitet, što dokazuju rezultati brojnih studija kojima je utvr ena visoko statisti ki zna ajna korelacija izme u stadijuma oboljenja i dužine preživljavanja, a što je rezultiralo i uvo enjem prognosti kih grupa za karcinom jednjaka u 7. izdanju TNM klasifikacije UICC (4, 5, 7, 13, 80, 82).

1.5.4. *Neoadjuvantna hemoradioterapija karcinoma jednjaka*

Konkomitantna preoperativna hemoradioterapija (HRT) je danas široko prihva ena terapijska opcija u multimodalnom tretmanu uznapredovalog, lokoregionalno ograni enog karcinoma jednjaka (82, 89, 90). U kombinovanom HRT režimu, hemoterapijski agensi se daju u cilju senzitivizacije tumora na radioterapiju, a doze zra enja su uobi ajeno 45-50Gy (82). Ciljevi ovakvog terapijskog pristupa su: smanjenje veli ine tumora (“downsizing”), prevo enje tumora koji su inicijalno procenjeni kao neresektabilni u potencijalno resektabilne (“downstaging”) i eradikacija eventualno postoje ih mikrometastaza (82). Primenom razli itih kombinovanih HRT tretmana, dobijeni su bolji udaljeni rezultati (dužina preživljavanja, 5-godišnje preživljavanje, dužina remisije), u odnosu na rezultate izolovane primene radioterapije, a bez zna ajnih razlika u intraproceduralnom i postproceduralnom mortalitetu (91-95). Do sada objavljene randomizirane studije u kojima su pore eni rezultati primene multimodalnog le enja neoadjuvantnom HRT, a potom hirurrijom, u odnosu na samo hiruršku intervenciju, kod lokalno uznapredovalih karcinoma jednjaka, nisu dale definitivni odgovor na pitanje da li preoperativna HRT zna ajno

poboljšava udaljene rezultate posle hirurškog leenja (96-99). Ono što je, me utim, pokazano u ve ini dostupnih studija jeste da operisani pacijenti sa patohistološki verifikovanim kompletnim odgovorom (pCR- pathological complete response) na neoadjuvantnu HRT, imaju zna ajno bolju udaljenu prognozu u odnosu na one sa parcijalnim odgovorom, ili bez odgovora (100, 101). U Srbiji se neoadjuvantna HRT standardno primenjuje u bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomima jednjaka (T3-4, N0-1, M0), od sredine 2006. godine, prvo u saradnji hirurga Centra za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike Klini kog centra Srbije i onkologa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, a kasnije i ostalih onkoloških centara u našoj zemlji (82).

Samo bolesnici sa pozitivnim odgovorom na neoadjuvantnu HRT, mogu da imaju korist od nje (5). Ostali su izloženi toksi nim efektima HRT, a postoji i mogu nost progresije maligne bolesti tokom trajanja nedelotvornog terapijskog režima. U literaturi se navode razli iti podaci o u estalosti pozitivnog klini kog odgovora na neoadjuvantnu HRT, u rasponu od 31% do 86% (4). U dve publikovane studije iz naše zemlje navodi se da je stopa klini kog odgovora u njihovoj seriji iznosila 59%, odnosno 43,9% (82, 101). Zbog prethodno navedenog, u izboru terapijske strategije za pacijente sa lokalno ograni enim uznapredovalim karcinomom jednjaka name u se dva cilja: 1. identifikacija markera za pouzdano predvi anje- predikciju terapijskog odgovora na neoadjuvantnu HRT i 2. ta na procena terapijskog odgovora- efekta HRT.

U literaturi se pojam "predikcija odgovora na neoadjuvantnu terapiju" koristi u dva konteksta: jedan podrazumeva predvi anje budu eg ogovora na neoadjuvantnu terapiju pre po etka primene, ili u toku primene terapijskog režima, a drugi, predvi anje patohistološkog odgovora na neoadjuvantnu terapiju po završetku terapije, a pre operacije. Tako se dve suštinski razli ite strategije nazivaju istim imenom, što može da unese konfuziju, naro ito pri pretraživanju i pregledu literature. Zbog toga smo termin "predikcija odgovora" koristili u smislu predvi anja budu eg odgovora na terapiju koriš enjem odre enih modaliteta i parametara razli itih dostupnih dijagnosti kih metoda, u inicijalnoj dijagnostici, pre po etka primene terapije, ili u ranom periodu terapijskog režima, a termin "procena odgovora", u smislu analize odgovora na terapiju i predvi anja patohistološkog odgovora, posle završene neoadjuvantne terapije, a pre hirurškog zahvata.

1.6. Predikcija odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT

Identifikacija i klinička primena markera za predikciju odgovora na neoadjuvantnu HRT ima za cilj da omogući i optimalan odabir pacijenata za neoadjuvantnu HRT. Pri tome, prediktivni markeri bi trebalo da budu: pouzdani, neinvazivni i dostupni za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

D-dimer se navodi kao potencijalni serumski marker za predikciju odgovora karcinoma jednjaka na hemoterapiju: preterapijska koncentracija D-dimera je bila značajno niža u pacijenata sa pozitivnim odgovorom u seriji Tomimaru i sar. (102).

Imunohistohemijskim analizama biopsijskih uzoraka različitih malignih tumora, pokazano je da pojačana ekspresija nekih od tzv. "molekularnih markera" može da ima prediktivnu vrednost u predviđanju odgovora tumora na terapiju. Tako je u jednoj od studija za SCC jednjaka utvrđeno da ekspresija gena p53 i metaloproteina (MT) predstavlja prediktore lošeg, a prisustvo CDC25B, dobrog odgovora na HRT (103). Druga studija je pokazala da mutiran gen p53 predstavlja prediktor lošeg odgovora na HRT (104). U seriji bolesnika iz Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije nije potvrđena prediktivna vrednost nijednog od analiziranih molekularnih markera iz biopsijskih uzoraka SCC jednjaka na stopu kliničkog, niti patohistološkog odgovora na neoadjuvantnu HRT: epidermalnog faktora rasta (EGFR), p53, p21 i timidilat sintetaze (TS) (101). U studiji Hironaka i sar. navodi se da veća gustina krvnih sudova unutar tumora ("microvessel density"- MVD), predstavlja dobar prognostički faktor, kako za odgovor na HRT, tako i za dužinu preživljavanja (105). Međutim, potencijalni nedostatak navedene metodologije imunohistohemijske detekcije različitih molekularnih markera u biopsijskim uzorcima tumora, koja je korišćena u svim pomenutim studijama, je moguća neadekvatna reprezentativnost uzetih biopsijskih uzoraka u odnosu na celinu tumora.

Kako je pozitronska emisiona tomografija (PET) funkcionalno-morfološka imidžing metoda, koja omogućava in vivo vizualizaciju i kvantifikaciju određenih fizioloških i biohemijskih procesa unutar organa i tkiva, očekivano je da bi izmereni stepen (hiper)metaboličke aktivnosti karcinoma jednjaka pre terapije (inicijalni SUV), mogao da bude od koristi za predikciju odgovora na HRT. Rezultati dostupnih studija su, međutim,

kontradiktorni (106-111). Pokazano je da su u operisanih pacijenata koji nisu primali nikakvu terapiju pre operacije, kao i u onih koji su le eni definitivnom HRT, više inicijalne vrednosti SUV korelirale sa lošijom prognozom (106). Sa druge strane, u ve ini serija bolesnika koji su le eni trimodalnim pristupom (neoadjuvantna HRT, a potom operacija), nije utvr ena povezanost izme u inicijalnih vrednosti SUV i ukupnog preživljavanja (107-110). Zbog toga se, kao i zbog značajnog preklapanja cut-off vrednosti u razli itim serijama, apsolutna vrednost inicijalnog SUV karcinoma jednjaka, još uvek ne može da smatra pouzdanim prediktivnim markerom za odgovor na HRT (106-111). Step en opadanja SUV (relativni, ili apsolutni), u ranoj fazi terapijskog režima, pokazao se kao korisniji prognosti ki faktor za odgovor na HRT od apsolutne vrednosti SUV pre i u toku terapije (71, 72, 109).

Primenom MR difuzije (DWMRI- diffusion-weighted magnetic resonance imaging), mogu e je predvideti odgovor karcinoma jednjaka na HRT pre po etka terapije i u ranoj fazi terapijskog režima, prema navodima malobrojnih do sada dostupnih studija (59, 112). U jednoj studiji japanskih autora navodi se da je inicijalno viša vrednost difuzionog koeficijenta (ADC- apparent diffusion coefficient) karcinoma jednjaka bila prediktor dobrog odgovora na HRT, a u drugoj je pokazano da je inicijalni intenzitet difuzionog signala, kao i procenat njegovog pove anja u odnosu na inicijalni, u sredini radioterapijskog režima, posle radioterapijske doze od 20Gy (od predvi enih 40Gy), bile zna ajno ve e kod karcinoma jednjaka sa pozitivnim odgovorom na HRT (59, 112).

Kompjuterizovana tomografija (CT) predstavlja standard u radiološkom dijagnosti kom algoritmu bolesnika sa karcinomom jednjaka. Uvo enjem nove generacije skenera- multidetektorskih CT aparata (MDCT), omogu ena su neka unapre enja u odnosu na prethodnu generaciju- "single slice" spiralni CT, koja se odnose na samu tehniku pregleda (skeniranje vrata, toraksa i abdomena u jednom aktu u trajanju od nekoliko sekundi, ime je omogu eno da pacijent ne diše tokom pregleda, pa se izbegavaju respiratorni artefakti, kao i precizan izbor postkontrastne faze), i na sofisticirane naknadne rekonstrukcije (MPR, MIP, virtuelna traheobronhoskopija), što bi trebalo da omogu i precizniji prikaz i procenu lokalne i udaljene proširenosti maligne bolesti jednjaka. Kvantifikacija perfuzionih parametara odre enog volumena tkiva CT-om: CT perfuzija, je

još jedna tehnološka mogućnost MDCT, koja predstavlja uvođenje elemenata funkcionalne dijagnostike u morfološki imidžing. Ponavljanim skeniranjem odabrane regije multidetektorskim CT-om, u konkretnom slučaju tumora jednjaka, posle intravenskog davanja kontrastnog sredstva, u određenom vremenskom periodu, omogućeno je dinamsko praćenje kontrastne opacifikacije krvnih sudova i tkiva. Primenom određenih matematičkih modela razvijeni su softveri za CT perfuziju, kojima je moguće merenje različitih perfuzionih parametara tkiva: brzine protoka krvi (BF- blood flow), volumena krvi (BV- blood volume), tranzitnog vremena (MTT- mean transit time) i kapilarne permeabilnosti (PS- capillary permeability surface area product) (113). Komercijalno dostupni softveri za CT perfuziju, koji se najšire koriste u svakodnevnoj praksi bazirani su na tri različita kinetička modela: distribuirivni parametarski model, sa adijabatskom aproksimacijom homogenosti tkiva (Johnson-Wilson model, "deconvolution" model) (GE Healthcare), "maximum slope" model (Fick-ov princip) (Philips, Toshiba i Siemens healthcare, za izračunavanje BF) i maximum slope i deconvolution sa uprošćenom "tumor impulse-response" funkcijom i Patlak-ovom analizom ("Patlak" model) (Siemens healthcare) (114-117).

U većem broju studija je pokazano da su vrednosti BF, BV i PS značajno veće u tkivu malignih tumora (različite lokalizacije i tipova), u odnosu na zdravo tkivo (118-121). Prediktivna vrednost perfuzionih parametara određenih tehnikom CT perfuzije, u odnosu na odgovor tumora na HT, RT i HRT, analizirana je u nekoliko studija, koje su se odnosile na adenokarcinome rektuma i skvamocelularne karcinome regije glave i vrata (113, 122-124). Tumori istog histološkog tipa i lokalizacije sa višim vrednostima BF i BV su generalno pokazivali bolji terapijski odgovor na HT ili HRT (122-124). Do sada su objavljena dva rada koji se odnose na planocelularni karcinom jednjaka, u kojima se navodi da postoji pozitivna korelacija između vrednosti perfuzionih parametara tumora određenih tehnikom CT perfuzije i odgovora na neadjuvantnu HRT (47, 48). Statistički značajno veći procenat terapijskog odgovora (responders), je registrovan u bolesnika sa tumorima sa višim vrednostima BF-a, u obe navedene serije (47, 48).

Osim dijametara tumora, koji se uobičajeno mere, CT-om je moguće odrediti volumen tumora- CT volumetrija. Iako je u nekoliko studija koje se odnose na karcinom

želuca, adenokarcinom ezofago-gastri nog spoja i karcinom regije glave i vrata, pokazana vrednost CT volumetrije u predikciji i proceni ishoda HT i HRT (125-127), sli na istraživanja nisu ra ena za karcinom jednjaka.

1.7. Procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT

Pouzdanost dostupnih vizualizacionih dijagnosti kih metoda (CT, EUS, PET i PET-CT) u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT, pojedina no ili komparativno, analizirana je u nekoliko studija (128-130). PET-CT, kao kombinovana morfološko-funkcionalna vizualizaciona metoda je do sada pokazala najve u dijagnosti ku pouzdanost (128-132). U malobrojnim, do sada publikovanim novijim studijama, analizirana je vrednost MDCT-a u proceni odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT, dok su u ve ini serija dostupnih u literaturi pregledi ra eni spiralnim CT-om (45, 128, 129, 133). U nedavno objavljenoj studiji Kozniecny i saradnika zaklju eno je da primenom MDCT nije unapre ena dijagnosti ka pouzdanost u re-stadiranju karcinoma jednjaka posle neoadjuvantne HRT, u odnosu na CT starijih generacija (133). Pretraživanjem literature, nismo našli radove posve ene proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT primenom CT perfuzije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

RADNE HIPOTEZE

- MDCT-om je mogu a pouzdana procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.

- Na osnovu inicijalnih vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, izmerenih metodom CT perfuzije pre HRT, mogu e je predvideti odgovor datog tumora na neoadjuvantnu HRT.

- Inicijalni klinikopatološki parametri karcinoma jednjaka nisu u korelaciji sa odgovorom tumora na neoadjuvantnu HRT.

- Na osnovu vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, izmerenih metodom CT perfuzije posle HRT, mogu e je proceniti odgovor datog tumora na neoadjuvantnu HRT.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni ciljevi

1. Utvrditi dijagnosti ku pouzdanost MDCT-a u proceni odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.

2. Ispitati da li postoji povezanost izme u inicijalnih vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, kvantifikovanih pre terapije metodom CT perfuzije i odgovora na neoadjuvantnu HRT.

3. Utvrditi da li postoji korelacija između inicijalnih morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka, vizualizovanih pre terapije MDCT-om (lokalizacija, dužina, dijometri tumora, debljina zida, volumen tumora, denzitet tumora, T stadijum, N stadijum) i odgovora na neoadjuvantnu HRT.
4. Ispitati da li je na osnovu vrednosti CT perfuzionih parametara posle neoadjuvantne HRT, moguća procena odgovora na neoadjuvantnu HRT.

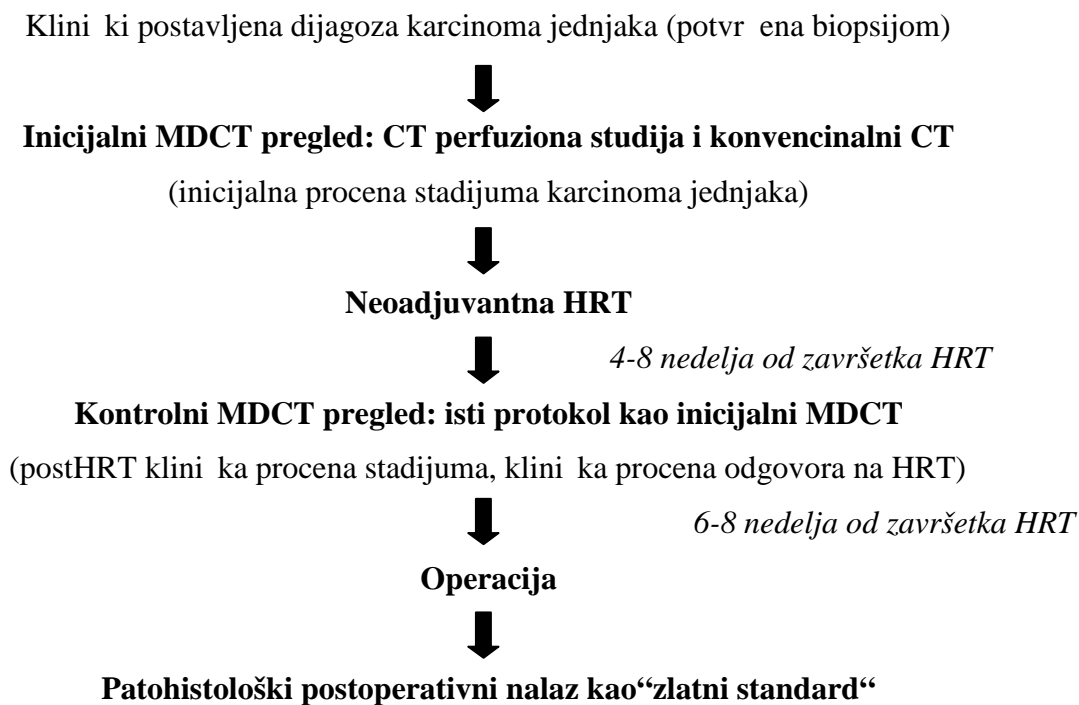
Sekundarni ciljevi

1. Analizirati perfuzione parametre karcinoma jednjaka pre HRT i njihovu eventualnu povezanost sa morfološkim karakteristikama tumora.
2. Utvrditi da li postoje razlike u vrednostima perfuzionih parametara karcinoma jednjaka kvantifikovanih korišćenjem različitih CT perfuzionih algoritama.
3. Utvrditi stopu kliničkog i patohistološkog odgovora lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.
4. Analizirati ezofagografsku prezentaciju jednjaka posle neoadjuvantne HRT.
5. Utvrditi da li rendgenski pregled jednjaka doprinosi preciznijoj proceni odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT.
6. Ispitati da li postoji korelacija između vrednosti CT perfuzionih parametara kvantifikovanih posle HRT i patohistološki utvrđenog regresionog statusa tumora (TRG).

3. PACIJENTI I METODE

Prospektivnom kohortnom kliničkom studijom obuhvaćeni su bolesnici sa lokalno uznapredovalim karcinomom jednjaka, leđeni neoadjuvantnom hemoradioterapijom (HRT), kojima je u inicijalnoj dijagnostici obavljena obrada, kao i po sprovedenoj HRT, urađen MDCT pregled vrata, grudnog koša i abdomena, radi (inicijalne i posthemoradioterapijske) procene stadijuma maligne bolesti jednjaka. Istraživanje je sprovedeno u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije (Odsek digestivne radiologije- Prva hirurška klinika i Odsek za multidetektorsku kompjuterizovanu tomografiju) i Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike Kliničkog centra Srbije, u periodu od januara 2007. do jula 2013. Patološka analiza je rađena u Službi za patohistologiju Kliničkog centra Srbije (Odeljenje za digestivnu patologiju). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu.

3.1. PLANIRANI DIZAJN STUDIJE



3.2. PACIJENTI

3.2.1. Kriterijumi za uklju ivanje pacijenata u studiju

U studiju su uklju ivani pacijenti sa karcinomom jednjaka koji je prethodno dijagnostikovao rendgenskim i endoskopskim pregledom i potvr en patohistološkom analizom biopsijskih uzoraka, kojima je u inicijalnoj dijagnostici koj obradi bio ura en MDCT pregled, radi procene stadijuma maligne bolesti, a kod kojih bi u terapijskom postupku potencijalno mogla da bude sprovedena neadjuvantna HRT. Pacijenti su uklju ivani u studiju posle potpisanog pismenog informisanog pristanka.

3.2.2. Kriterijumi za isklju ivanje pacijenata iz studije

Iz studije su isklju ivani pacijenti:

- koji nisu mogli da prime jodni kontrast intravenski zbog bubrežne insuficijencije, alergije na jod, ili nemogu nosti kanulacije vene;
- koji nisu primili neoadjuvantnu HRT;
- kojima nije ura en kontrolni MDCT pregled po završenoj HRT.

3.3. METODOLOGIJA

3.3.1. Protokol MDCT pregleda (inicijalnog i kontrolnog)

CT pregledi su ra eni na 64-detektorskom kompjuterizovanom tomografu (64-MDCT) (LightSpeed VCT, GE Health-care Technologies, ili Aquilion, Toshiba) po slede em protokolu:

- I) CT perfuziona studija
- II) Standardni CT pregled vrata, grudnog koša i abdomena

3.3.1.1. *Protokol CT perfuzione studije*

Prvo je ra ena nativna niskodozna CT serija ograni ena na deo grudnog koša gde je bila o ekivana lokalizacija tumora, da bi se vizualizovao tumor (ekscentri no zadebljanje zidova jednjaka) i isplanirala sledeca faza pregleda. Nativna serija je ra ena slede im parametrima: aksijalni mod, 5mm-rekonstruisana debljina preseka, 0,5mm, 0,625mm ili 1,25mm originalna debljina preseka, rotaciono vreme 1s, pokrivenost detektorima po uzdužnoj (z) osi 40mm (8 5mm-preseka po jednoj rotaciji), 80kV, 40mAs, širina vidnog polja (FOV: field of view) 25cm, 16-24 5-mm-rekonstruisanih preseka, ukupno trajanje skeniranja 2-3s. Na ovoj seriji je identifikovan tumor i izabrana regija skeniranja u slede oj perfuzionoj studiji: zabeležene su koordinate 8 uzastopnih 5mm-popre nih preseka, obi no u regiji najvoluminoznijeg dela tumora. Zatim je ra ena niskodozna perfuziona CT serija na slede i na in: koriš en je sine mod, pri emu je 8 uzastopnih preseka rekonstruisane debljine po 5mm, koji su bili prethodno izabrani na nativnoj seriji, uzastopno skenirano svakog sekunda u ukupnom trajanju od 50s (ukupno 400 skeniranih preseka u jednoj CT studiji) (*Slika 10A*). Koriš eni su slede i parametri: 80 kV, 40 mAs, 25-cm FOV, matriks 512 x 512. Skeniranje je po injalo 5s posle po etka intravenskog davanja kontrasta (sd-scan delay 5s) i trajalo ukupno 50s. Za to vreme pacijenti su disali. U CT perfuzionoj studiji, bolesnici su primali intravenski 50ml nejonskog jodnog kontrasta (350, ili 370mgI/ml), kroz 16-G braunilu plasiranu u kubitalnu venu. Kontrast je davan automatskim injektorom, brzinom od 4ml/s, ili 7ml/s.

3.3.1.2. *Protokol CT pregleda vrata, grudnog koša i abdomena*

Neposredno pre pregleda pacijenti bi popili 250-750ml vode (kao negativan kontrast), da bi se ispunio i distendirao lumen jednjaka i želuca.

CT pregled vrata, toraksa i abdomena, standardno je ra en u cilju inicijalne procene stadijuma karcinoma jednjaka. Ra en je posle iv. davanja 60-100ml jodnog kontrasta (1-1,5ml/kg t.t.), u portnovenskoj fazi (sd 55s), (spiralni mod, 0,5mm ili 0,625mm originalna

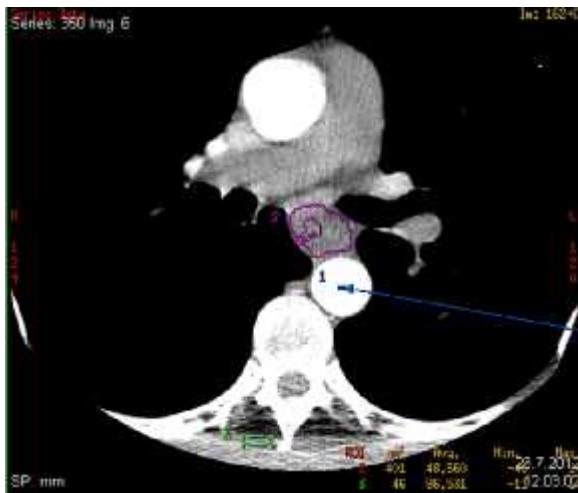
debljina preseka, 5mm-rekonstruisana debljina preseka, rotaciono vreme 0,7s, brzina pomeranja stola 39,5mm/s, FOV 50cm, 120kV, 120-750mAs).

Ekspoziciona doza zračenja za CT perfuzionu studiju i za kompletan CT pregled, izračunavana je po formuli: $DLP \times 0.015$ (136). Ukupna ekspoziciona doza zračenja koju su pacijenti dobijali opisanim trofaznim CT pregledom iznosila je od 16 – 19mSv, od čega niskodoznom CT perfuzionom studijom 2,84mSv, a preostalih 13 – 16mSv standardnim postkontrastnim CT pregledom, kojim su obuhvaćene regije vrata, toraksa i gornjeg abdomena.

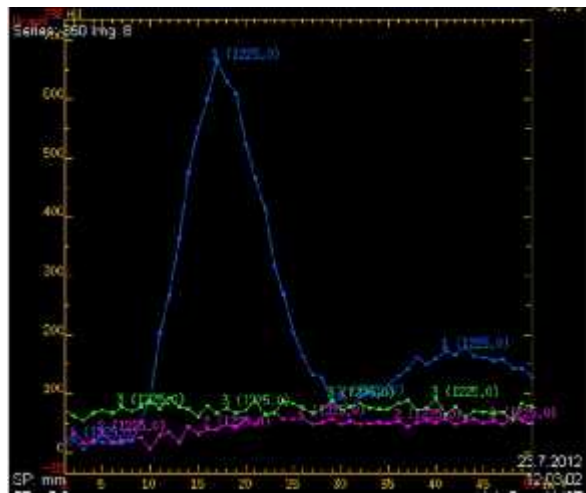
3.3.1.3. Analiza CT perfuzione studije

Analizu CT perfuzionih studija je radio jedan radiolog (autor rada, sa 15-godišnjim radnim iskustvom u abdominalnoj radiologiji), na istoj radnoj stanici (Advantage Windows 4.3, GE Health-care Technologies). Za analizu perfuzionih CT serija korišćen je perfuzioni softverski paket Perfusion 3.0, GE Health-care Technologies, koji je baziran na deconvolution kinetičkom modelu (133). Prema preporukama proizvođača, izabran je raspon denziteta (threshold) od 0-120 HU. Kružni ROI, površine 4-6 mm², postavljan je u centar najvećeg susjednog arterijskog krvnog suda, pri čemu se automatski dobija krivulja koja pokazuje dinamiku promene denziteta u arteriji u funkciji vremena (arterial time-density curve) (*Slika 10B*). Istovremeno se dobija prikaz mapa svakog od perfuzionih parametara u boji, na svakom od 8 uzastopnih preseka koji su obuhvaćeni CT perfuzionom serijom. Zatim se iscrtavaju spoljne granice tumora koristeći freehand ROI, na rekonstruisanom prikazu svakog od 8 uzastopnih preseka, vodeći računa da se izbegne lumen jednjaka, velike zone intratumorske nekroze i periezofoagealno masno tkivo (*Slika 10A*). Rekonstruisani prikaz svakog preseka (reference image), predstavlja fuzionisani prikaz svih 50 poprečnih preseka sa jednog istog nivoa skeniranja, koji se dobija softverskom rekonstrukcijom koja uključuje korekciju artefakata prouzrokovanih pomeranjem pacijenta i disanjem. Po obeležavanju ROI tumora, dobija se krivulja koja pokazuje dinamiku promene denziteta u arteriji i tumoru u funkciji vremena u istom

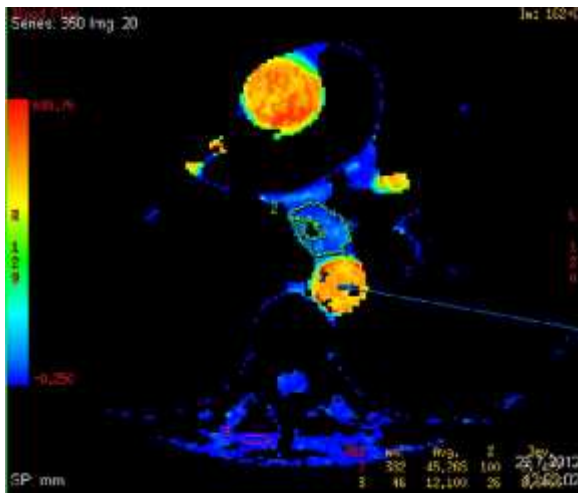
koordinatnom sistemu, za svaki od 8 preseka (arterial and tumor time-density curve) (*Slika 10B*). Potom je ovalni ROI postavljan u centar susednog popre noprugastog miši a torakalnog zida, ime je grafi kom prikazu dodavana krivulja dinamike promene denziteta miši a (arterial, tumor and muscle time-density curve) (*Slika 10A-B*). Istovremeno se prikazuju automatski izra unate vrednosti perfuzionih parametara za svaki obeleženi ROI tumora i miši a (srednja vrednost i SD) na ve postoje im perfuzionim mapama (*Slike 10C-F*). Koriš enjem komercijalno dostupnog softvera za CT perfuziju Perfusion 3.0, koji je zasnovan na deconvolution kineti kom modelu i matemati kom algoritmu, mogu a je procena slede a etiri perfuzionia parametra tkiva: brzina protoka krvi kroz tkivo ROI (BF- blood flow), izražena u ml/min/100g tkiva; volumen cirkulišu e krvi u tkivu ROI (BV- blood volume), izražen u ml/100g tkiva; prose no vreme prolaska krvi kroz tkivo ROI (MTT- mean transit time), izraženo u sekundama i permeabilnost krvnih sudova u tkivu ROI (PS- permeability surface area product), izraženu u ml/min/100g tkiva (*Slike 10C-F*).



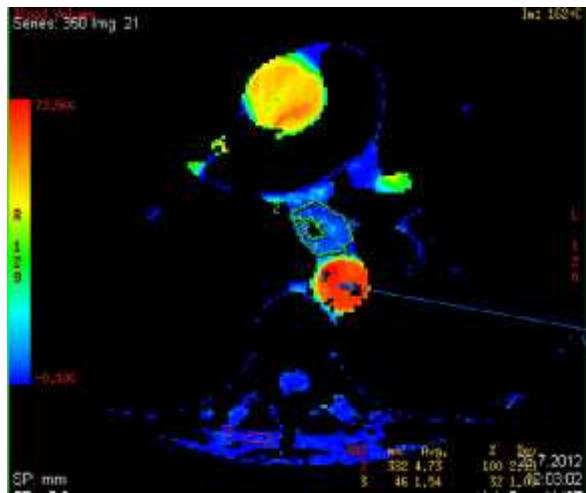
A



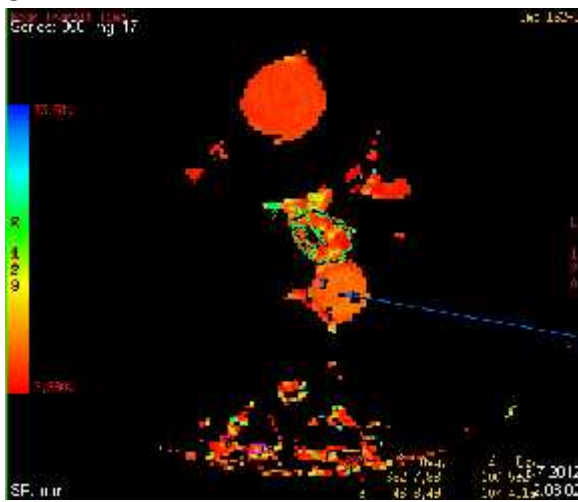
B



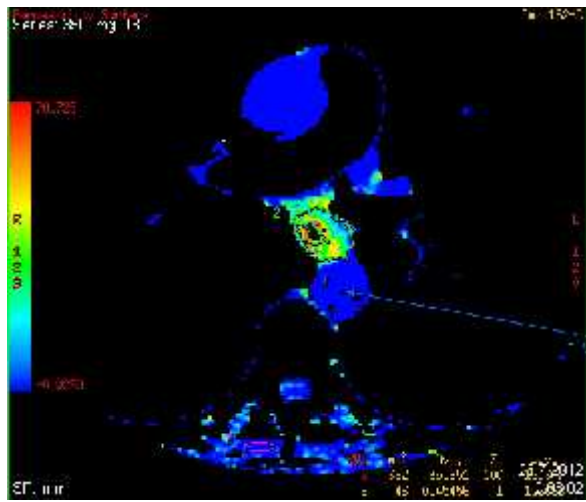
C



D



E



F

Slika 10A-F. CT perfuziona studija.

- A.** Jedan od 5-mm preseka CT studije: 1- ROI u aorti, 2- free-hand ROI u tumoru, 3- ROI u paravertebralnom miši u.
- B.** Krivulja dinamike promene denziteta u funkciji vremena u arteriji, tumoru i miši u (Arterial-tumor-muscle time-density graph).
- C.** Blood flow tumora (tBF) i miši a (mBF), u ml/min/100g tkiva.
- D.** Blood volume tumora (tBV) i miši a (mBV), u ml/100g tkiva.
- E.** Mean transit time tumora ($tMTT$) i miši a ($mMTT$), u sekundama.
- F.** Permeability surface area product tumora (tPS) i miši a (mPS), ml/min/100g tkiva.

U delu istraživanja koji se odnosio na analizu stepena slaganja vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka procenjenih korišćenjem dva različita kinetička i matematička algoritma: deconvolution i maximum slope, prethodno navedena metodologija analize CT perfuzione serije je dopunjavana na sledeći način. Prikazane vrednosti BF i BV, automatski izračunate uz pomoć komercijalno dostupnog softvera Perfusion 3.0, koji je zasnovan na deconvolution kinetičkom algoritmu ($BF_{deconvolution}$ i $BV_{deconvolution}$), poredili smo sa vrednostima istih perfuzionih parametara, za iste ROI, koje smo sami izračunavali iz dostupnih grafikona denziteta arterije i tumora, po metodologiji maximum slope algoritma (BF_{ms} i BV_{ms}) (**Slika 11A-D**) (116, 134, 135). Sledeće vrednosti dobijene iz grafikona su korišćene za izračunavanje BF_{ms} i BV_{ms} : maksimalni denzitet tumora, izražen u HU (PTE- peak tumor enhancement)- razlika između denziteta tumora nativno i maksimalnog postkontrastnog denziteta; vreme do postizanja PTE, izraženo u s (TTP_{tumor} - time to peak tumor enhancement); maksimalni denzitet u arteriji, izražen u HU (PAE- peak arterial enhancement) (**Slika 11B**). BF_{ms} je izračunavan pomoću formule: $(PTE / TTP_{tumor} / PAE) \times 60 \text{ s} \times 100 \text{ ml}$ (116, 134) (**Slika 11C**). BV_{ms} je izračunavan pomoću formule: $(PTE / PAE) \times 100 \text{ ml}$ (116, 135) (**Slika 11D**). Vrednosti $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} , kao i $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} su poređene za svaki ROI tumora, na svakom od osam preseka CT perfuzione serije (analiza “presek-po-presek”), kao i srednje vrednosti za ceo obuhvaćeni volumen tumora (**Slika 11A-D**).

3.3.1.4. *Analiza CT pregleda vrata, grudnog koša i abdomena*

Na standardnom postkontrastnom CT pregledu u portnovenskoj fazi, u cilju inicijalnog stadiranja karcinoma jednjaka, analizirane su sledeće morfološke karakteristike tumora (koji se CT-om vizualizuje kao lokalizovano, hiperdenzno zadebljanje zida jednjaka): lokalizacija, dužina tumorom zahvaćenog segmenta, maksimalni poprečni dijametri tumora, maksimalna debljina zida, volumen tumora i prosečan denzitet tumora.

Lokalizacija tumora je definisana prema segmentnoj podeli jednjaka na cervikalni, proksimalnu, medijalnu i distalnu trećinu torakalnog i ezofagogastričnog prelaza (EGJ). Takođe je lokalizacija tumora zbirno definisana prema lokalizaciji centra tumorske mase, u odnosu na upražnjenu segmentnu podelu jednjaka na: proksimalni, medijalni i distalni.

Dužina tumora predstavlja maksimalnu dužinu tumorom zahvaćenog segmenta, koja je merena na MPR rekonstrukciji u sagitalnoj ravni (*Slika 12A*).

Maksimalni poprečni dijametri tumora: latero-lateralni (**LL**) i antero-posteriorni (**AP**), mereni su na poprečnom preseku (*Slika 13*).

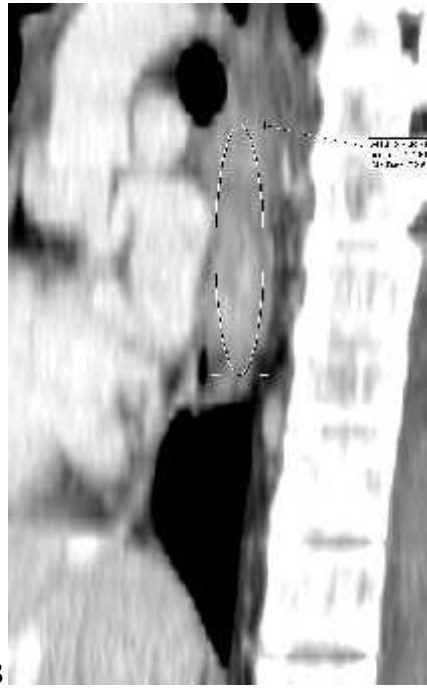
Maksimalna debljina zida jednjaka zahvaćenog tumorom, merena je na poprečnom preseku (*Slika 13*).

Volumen tumora je meren metodom semi-automatske CT volumetrije. Granice i površine tumora smo prebojavali na svakom od rekonstruisanih preseka debljine 5mm, na kojima je tumor bio vidljiv kao hiperdenzno zadebljanje zidova jednjaka, koristeći tzv. “free-hand” ROI (ROI: region of interest). Obeleženi volumen tumora je potom bio automatski izrađen uz pomoć softvera za CT volumetriju.

Denzitet tumora je meren pomoću elipsoidnog, ili “free-hand” ROI, na MPR rekonstrukcijama, pri čemu je ROI obuhvatao ceo volumen tumora, ili njegov najveći deo (*Slika 12B*).

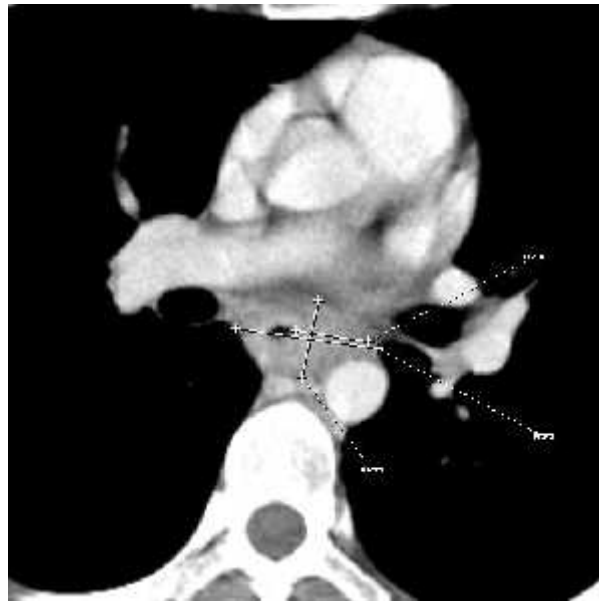


A



B

*Slika 12A-B. Merenje dužine i denziteta tumora na sagitalnoj MPR rekonstrukciji MDCT
 A. Dužina tumora. B. Densitet tumora.*



Slika 13. Merenje maksimalnog LL i AP dijametra i debljine zida na poprečnom preseku MDCT.

T stadijum je definisan prema kriterijumima TNM klasifikacije (13). Primenjivali smo sledeće kriterijume za diferencijaciju T stadijuma karcinoma jednjaka inicijalnim CT-om (14, 39-41):

T1/T2: lokalizovano zadebljanje zida jednjaka sa delimično omeđenom stratifikacijom zida, jasno ograničena spoljašnja cirkumferencija jednjaka prema okolnom periezofoagealnom masnom tkivu, omeđen plan periezofoagealnog masnog tkiva.

T3: zadebljanje zida jednjaka, nejasno ograničeno prema okolnom periezofoagealnom masnom tkivu, ne vide se sigurni CT znaci infiltracije okolnih anatomskih struktura.

T4: zadebljanje zida jednjaka sa CT znacima infiltracije okolnih anatomskih struktura.

N stadijum je definisan prema kriterijumima 7. izdanja TNM klasifikacije (13). Primenjivali smo sledeće CT kriterijume za diferencijaciju N stadijuma karcinoma jednjaka: ukupan broj prikazanih patološki izmenjenih limfnih vorova medijastinuma i gornjeg abdomena (okruglog oblika, sa centralnom nekrozom, uvećani, ili ne), ili uvećanih limfnih vorova istih lokalizacija. Kraći dijametar limfnog vorova veći od 10mm, koristili smo kao kriterijum za uvećane limfne vorove medijastinuma, a za limfne vorove gornjeg abdomena, dijametar veći od 5mm.

N0: ne vide se patološki izmenjeni, niti uvećani regionalni limfni vorovi.

N1: vidi se 1-2 patološki izmenjenih, ili uvećanih regionalnih limfnih vorova.

N2: vidi se 3-6 patološki izmenjenih, ili uvećanih regionalnih limfnih vorova.

N3: vidi se 7, ili više patološki izmenjenih, ili uvećanih regionalnih limfnih vorova.

M stadijum je procenjivan na osnovu vizualizacije udaljenih metastaza CT-om (pluća, jetra, kosti, nadbubrezi, patološki izmenjeni supraklavikularni, ili retroperitonealni limfni vorovi abdomena).

3.3.2. Neoadjuvantna hemoradioterapija

Sprovedena je neoadjuvantna konkomitantna HRT karcinoma jednjaka po de Gramont protokolu (82). Hemoterapija (HT) je ordinirana u 4-5 ciklusa, svakih 14 dana. Svaki ciklus HT je ordiniran u dva dana, po sledećem režimu: cisplatina (Cis) u dozi od 50mg/m² 1., 15., 29. i 43. dana; 5-fluorouracil (5-FU) u dozi od 400mg/m², kao iv. bolus, ili u dozi od 600mg/m², u 22- asovnoj kontinuiranoj infuziji, 1. i 2., 15. i 16., 29. i 30. i 43. i 44. dana; i leukovorin (LV) u dozi od 20mg/m², u vidu dvo asovne infuzije, 1. i 2., 15. i 16., 29. i 30. i 43. i 44. dana. Radioterapija (RT) je započinjana 3. dana hemoterapije. Aplikovana je tumorska doza ranga 45-50,4Gy u 24-28 frakcija, standardnim režimom frakcinisanja (1,8Gy po frakciji), visokoenergetskim fotonima (E>8MeV) iz 2, 3, ili 4 zra na polja, plasirana na osnovu kontrastne ezofagografije, ili CT preseka toraksa. Zra na polje je obuhvatalo primarni tumor i regionalne metastatski zahvaćene limfne čvorove sa kraniokaudalnim marginama od po još 5cm i lateralnim marginama od po još 2cm, u odnosu na vidljiv volumen tumora i limfadenopatije (82).

3.3.3. Procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT

Posle sprovedene neoadjuvantne HRT i to u periodu od 4-6 nedelja po završetku terapije, pacijentima je rađen kontrolni MDCT pregled, po istom protkolu kao inicijalni CT pregled, kao i kontrolni rendgenski i endoskopski pregled jednjaka, radi procene odgovora na HRT, odnosno re-stadiranja.

3.3.3.1. Kontrolni MDCT pregled posle HRT

Kontrolnim MDCT pregledom je analizirano: da li se vizualizuje rezidualni tumor (zadebljanje zida jednjaka, koje se intenzivnije kontrastno opacifikuje od preostalih delova zida), ili ne i, ukoliko se vizualizuje, njegove dimenzije (dužina, maksimalni poprečni dijametri, maksimalna debljina zida i volumen) i odnos sa okolnim strukturama (T stadijum), lokalizacija, broj i dijametri patološki izmenjenih limfnih čvorova (N stadijum) i

eventualno prisustvo udaljenih sekundarnih depozita (M stadijum). U svakog bolesnika (bez obzira da li se prema navedenim CT kriterijumima detektuje rezidualni tumor, ili ne), merena je maksimalna debljina zida na istoj visini na kojoj je merena na inicijalnom CT-u i denzitet zida jednaka u regiji koja je bila zahvaćena tumorom.

CT perfuziona studija posle HRT je rađena i analizirana na isti način kao što je prethodno opisano za inicijalni MDCT pregled.

3.3.3.2. Kontrolni rendgenski pregled jednjaka posle HRT

Rendgenski pregled jednjaka rađen je u okviru inicijalne dijagnostičke obrade, kao i posle neoadjuvantne HRT. Rendgenski pregled jednjaka je rađen na uobičajeni način, barijumskim kontrastom, ili vodotopivim jodnim kontrastom, u slučaju sumnje na ezofagealnu fistulu.

Detaljnou analizom nalaza rendgenskog pregleda jednjaka posle neoadjuvantne HRT, formirali smo sledeće kriterijume za procenu odgovora karcinoma jednjaka na HRT, u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije (**Tabela 3**):

Tabela 3. Klasifikacija ezofagografskih nalaza posle HRT u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije.

Rendgenski pregled jednjaka	RECIST
Normalan nalaz (jednjak normalne širine lumena celom dužinom, oštrih i glatkih kontura, bez rendgenski vidljivih promena reljefa sluznice) (Slika 16B), ili stenoza u regiji ranije postojećeg tumora, oštrih i glatkih kontura, bez rendgenski vidljivih promena reljefa sluznice (Slika 17B).	CR
Stenoza u regiji ranije postojećeg tumora, sa diskretnim, lokalizovanim promenama reljefa sluznice (granulirani izgled sluznice; proširen, ili zbrisan nabor sluznice; lakunarni i/ili ivični defekt) (Slika 18B i C).	PR
-stenoza malignih rendgenskih karakteristika, ali kraća, ili stacionarne dužine u odnosu na nalaz pre HRT	SD
- stenoza malignih rendgenskih karakteristika, duža u odnosu na nalaz pre HRT	PD

3.3.3.3. Kontrolni endoskopski pregled jednjaka posle HRT

Endoskopski pregled jednjaka ra en je u okviru inicijalne dijagnosti ke obrade, kao i posle neoadjuvantne HRT, na uobi ajeni na in. Kontrolnim endoskopskim pregledom jednjaka posle HRT detektovano je postojanje stenoze i promena sluznice u regiji ranije postoje eg tumora i eventualno prisustvo tumora u preostalim delovima jednjaka (skip lezije, sinhroni tumor).

3.3.3.4. Klini ka procena odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT

Na osnovu nabrojanih elemenata kontrolnog MDCT-a i nalaza rendgenskog i endoskopskog pregleda jednjaka, procenjivan je odgovor karcinoma jednjaka na HRT. Odgovor je primarno definisan prema kriterijumima za evaluaciju odgovora u radioterapiji i hemoterapiji za ezofagealni kancer Japanskog ezofagealnog društva, koji se baziraju na modifikovanim RECIST kriterijumima (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (47), na slede i na in:

- potpuni odgovor (**CR**- complete response): odsustvo vizualizacije tumora
- parcijalni odgovor (**PR**- partial response): smanjenje volumena tumora za 50%
- stabilna bolest (**SD**- stable disease): smanjenje volumena tumora za <50%, do pove anja volumena za <25%
- progresija bolesti (**PD**- progressive disease): pove anje volumena tumora za >25%.

Ukoliko nije došlo do promene u stadijumu bolesti pre i posle terapije, registrovana je stabilna bolest (SD), a progresija bolesti (PD) u slu aju lokoregionalne i/ili udaljene diseminacije bolesti (136). Kompletna (CR) i parcijalna regresija tumora (PR), ine ukupni odgovor na terapiju (**RR**-response rate).

Zbirno, ukoliko je posle HRT klini ki procenjen CR, ili PR, smatrali smo da je bolesnik pozitivno odgovorio na neoadjuvantnu HRT (R: responder), a ukoliko je procenjena SD, ili PD, nije odgovorio (NR: non-responder).

3.3.4. Hirurgija

6-8 nedelja posle završetka HRT operisani su pacijenti kod kojih procenjen pozitivan odgovor i koji su bili u zadovoljavajućem opštem stanju.

Radikalna je transtorakalna, ili transhijatalna ezofagektomija, sa limfadenektomijom (standardnom TA, proširenom TA, ili CTA), ili bez limfadenektomije. U slučajevima u kojima je intraoperativnom eksploracijom konstatovano prisustvo udaljenih metastaza, ili je tumor bio neresektabilan, radikalna je palijativna gastrostomija.

3.3.5. Patološka analiza resektata

Patološka analiza obuhvatala je makroskopsku analizu i patohistološku analizu operativnog preparata.

U okviru makroskopskog patološkog pregleda merena je veličina (maksimalna dužina i širina) postiradijaciono indurirane zone u zidu jednjaka, kao i debljina zida i debljina ekstramuralne invazije. Takođe, mereni su limfni čvorovi prisutni u resektatu.

Patohistološki (PH) pregled je obuhvatao standardni patohistološki pregled tumorskog resektata sa određivanjem histomorfologije tumora (histološkog tipa i gradusa) i proširenosti tumora (yp TNM, R klasifikacija) i patohistološku procenu regresije tumora. Patohistološka procena tumorske regresije radikalna je metodom po A-M. Mandard (100). Regresioni status se ovom metodologijom klasifikuje u sledećih pet regresionih gradusa (TRG- tumor regression grade):

TRG 1 (kompletna regresija): odsustvo rezidualnih kancerskih čelija i fibroza koja se širi kroz različite slojeve zida jednjaka.

TRG 2 (jaka regresija): prisustvo retkih pojedinačnih rezidualnih kancerskih čelija razbacanih unutar fibroze.

TRG 3 (umerena regresija): prisustvo rezidualnih kancerskih čelija, unutar fibroze, koja dominira.

TRG 4 (slaba regresija): rezidualne kancerske čelije koje preovlađuju u odnosu na fibrozu.

TRG 5 (bez regresije): odsustvo regresivnih promena.

3.3.6. Statisti ka analiza

Prora un broja ispitanika je izvršen na osnovu podatka iz literature da stopa klini kog odgovora iznosi prose no oko 60% (82). Predvi eni broj pacijenata koji bi inili studijsku (i kontrolnu) grupu je iznosio 65, sa preciznoš u ocene od 10% ($E=0,1$) i nivoom poverenja od 90% ($z=1,645$) (137).

Atributivna obeležja su prikazana frekvencijama. Numeri ka obeležja su prikazana deskriptivno, u zavistnosti od distribucije podataka. Ako se podaci ponašaju po normalnoj raspodeli (što je testirano Šapiro-Vilkovim, ili Kolmogorov-Smirnovljevim testom), prikazani su kao prose na vrednost i standardna devijacija ($X\pm SD$), a ako je distribucija razli ita od normalne, nekom drugom merom centralne tendencije (Medijana).

Razlike izme u vrednosti parametara koje se ponašaju po normalnoj raspodeli testirane su t -testom (t) za dva nezavisna uzorka, t -testom za dva vezana uzorka, ili jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) (F), a u slu aju raspodele razli ite od normalne, Vilkoksonovim testom ekvivalentnih parova, Kruskal-Valisovim testom sume rangova, ili Man-Vitni testom (Z).

Korelacija izme u numeri kih podataka koji se ponašaju po normalnoj raspodeli izražavana je Pirsnovim koeficijentom linearne korelacije (r), a izmedju atributivnih obeležja i parametara koji se ne ponašaju po normalnoj raspodeli, Spearman-ovim koeficijentom korelacije ranga (r_s).

Za nivo statisti ke zna ajnosti usvojena je vrednost $\alpha=0.05$ (*), a visoke statisti ke zna ajnosti vrednost $\alpha=0.01$ (**).

Stepen slaganja izme u numeri kih parametara predstavljan je i procenjivan Bland-Altmanovim metodom (137-139). Slaganje izme u atributivnih i omernih obeležja procenjivano je Kohranovim kapa koeficijentom (Kappa), prema slede om kriterijumima: $Kappa < 0,4$: loše do umereno slaganje, $0,4-0,75$: solidno do dobro slaganje; $> 0,75$: odli no slaganje (133).

Dijagnosti ka vrednost MDCT-a u proceni stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT je procenjivana pore enjem sa postoperativnim PH nalazima operisanih bolesnika, kao

zlatnim standardom, prema standardnim formulama (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost i pouzdanost) (137).

Receiver operating characteristic (ROC) analiza je korišćena za procenu pouzdanosti morfoloških i perfuzionih parametara tumora jednjaka, izmerenih MDCT-om pre i posle neoadjuvantne HRT, u predikciji i proceni odgovora na HRT.

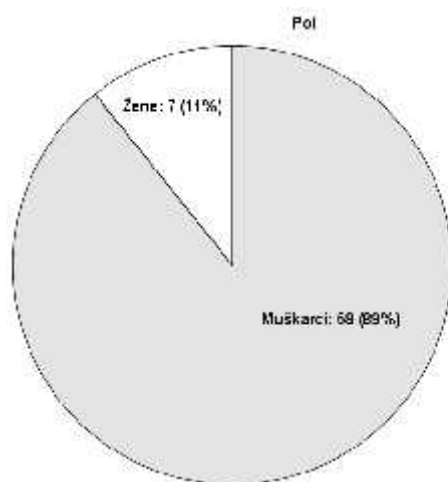
4. REZULTATI

Prospektivnom kohortnom kliničkom studijom obuhvaćeno je 65 bolesnika sa lokalno uznapredovalim karcinomom jednjaka, koje su prethodno primile neoadjuvantnu hemoradioterapiju (HRT), kojima je u inicijalnoj dijagnostici korišćena obrada, kao i po sprovedenoj HRT, urađen MDCT pregled vrata, grudnog koša i abdomena, radi (inicijalne i posthemoradioterapijske) procene stadijuma maligne bolesti jednjaka. 31 bolesnik je radikalno operisan i urađena je patološka analiza resektata, čiji su nalazi služili kao „zlatni standard“ za procenu dijagnostičke pouzdanosti MDCT u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT.

4.1. Karakteristike bolesnika

4.1.1. Pol

U grupi pacijenata obuhvaćenih istraživanjem bilo je 58 muškaraca i 7 žena (M:Ž=8,3:1) (*Grafikon 1*).

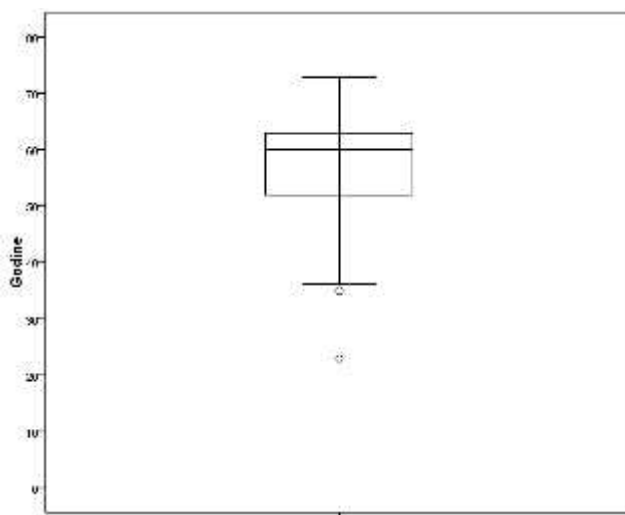


Grafikon 1. Raspodela bolesnika prema polu.

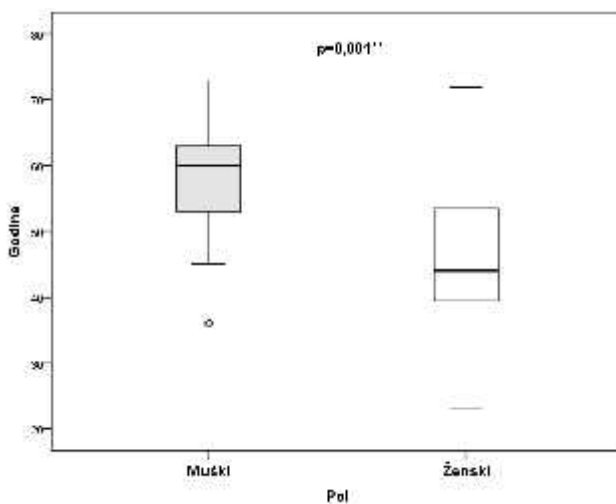
4.1.2. Starost

Najmla a pacijentkinja je imala 23 godine, a najstariji pacijent 73; srednja starost bolesnika u ispitivanoj grupi (medijana), iznosila je 60 godina (**Grafikon 2**).

Prose na starost bolesnika muškog pola je bila $58,7 \pm 7,9$ godina (36-73), a ženskog $46,4 \pm 15,5$ godine (23-72), sa statisti ki zna ajnom razlikom u strosnoj strukturi u odnosu na pol ($t=3,427^{**}$, $DF=63$, $p=0,001$) (**Grafikon 3**).



Grafikon 2. Starost bolesnika u celoj ispitivanoj grupi.

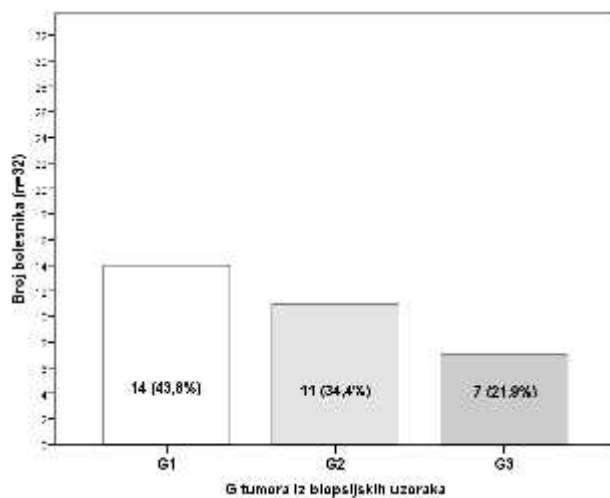


Grafikon 3. Starost bolesnika muškog i ženskog pola.

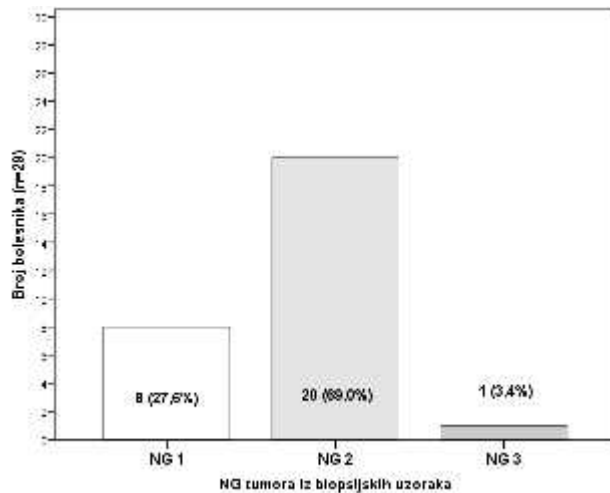
4.2. Karakteristike karcinoma jednjaka u inicijalnom dijagnosti kom algoritmu

4.2.1. Patohistološke karakteristike tumora u uzorcima biopsije

Svi bolesnici su imali endoskopski potvr en karcinom jednjaka, sa patohistološkom verifikacijom biopsijskih uzoraka. Svih 65 bolesnika je imalo skvamocelularni karcinom (SCC) jednjaka. Histološki (G) i nuklearni gradus (NG) tumora su bili navedeni u patohistološkim nalazima biopsijskih uzoraka nekih, ali ne svih bolesnika i njihova distribucija je prikazana u *grafikonima 4 i 5*.



Grafikon 4. Histološki gradus (G) SCC jednjaka u biopsijskim uzorcima (n=32).



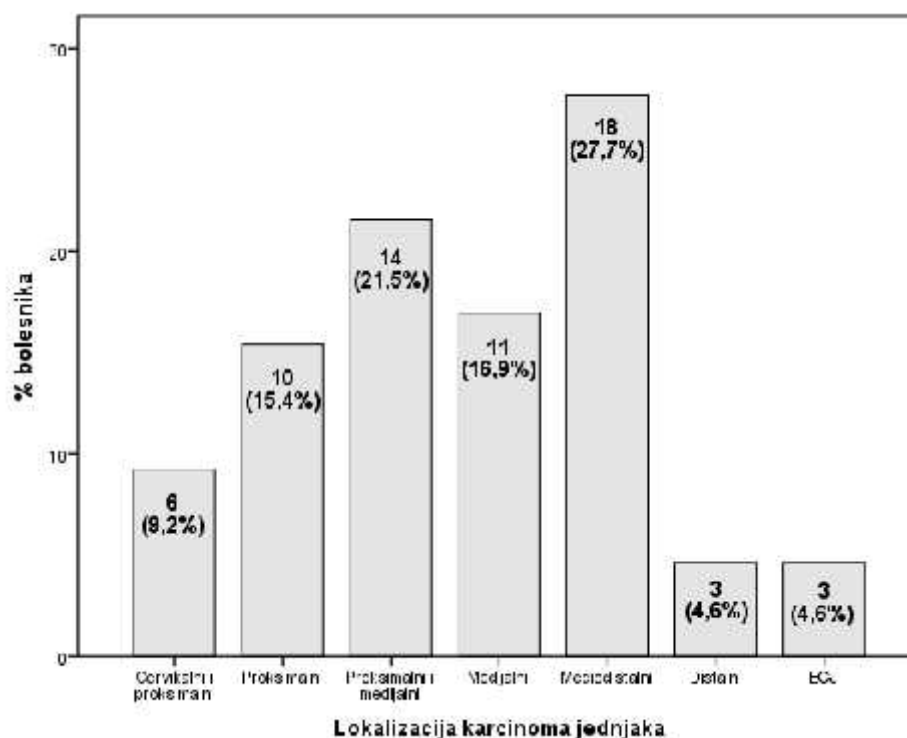
Grafikon 5. Nuklearni gradus (NG) SCC jednjaka u biopsijskim uzorcima (n=29).

4.3. Karakteristike karcinoma jednjaka procenjene inicijalnim MDCT-om

4.3.1. Morfološke karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u

4.3.1.1. Lokalizacija tumora

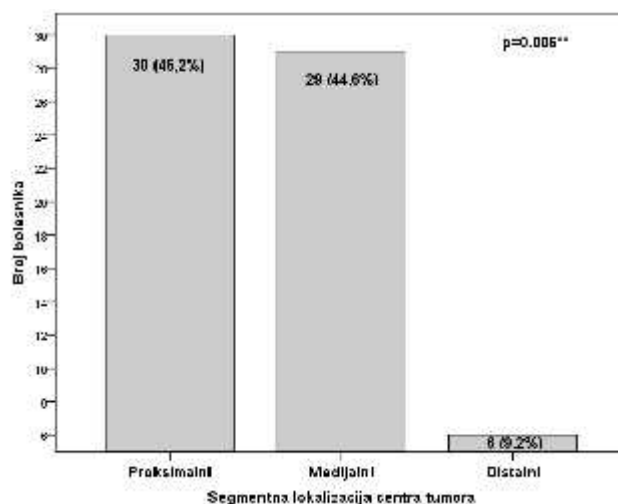
Distribucija tumora prema lokalizaciji, u odnosu na segmente jednjaka koji su zahvaeni tumorom, prikazana je na **grafikonu 6** i u **tabeli 4**.



Grafikon 6. Distribucija karcinoma jednjaka prema lokalizaciji.

Distribucija tumora u odnosu na centar tumorske mase, odnosno prema segmentu jednjaka koji je dominantno zahvaen, a koriste i segmentnu podelu jednjaka na proksimalni, medijalni i distalni, prikazana je na **grafikonu 7** i u **tabeli 4**.

U ispitivanoj grupi pacijenata, statisti ki zna ajno manje su bili zastupljeni tumori distalnog jednjaka, u odnosu na tumore proksimalnog i medijalnog segmenta ($X^2=10,129^{**}$; $DF=2$; $p=0,006$).



Grafikon 7. Distribucija centra tumora prema segmentnoj lokalizaciji.

4.3.1.2. Dužina tumora

Prose na dužina tumora je iznosila $67,1 \pm 20,5$ mm (30-130mm) (**Tabela 5**).

U odnosu na dužinu tumorom zahva enog segmenta, karcinomi jednjaka se mogu podeliti na tumore dužine <5cm (srednji) i >5cm (veliki). U 18 pacijenata (28%), tumor je u trenutku postavljanja dijagnoze bio kra i od 5cm, a u preostalih 47 (72%), duži od 5cm (**Tabela 4**).

4.3.1.3. Dijametri tumora

Medijana maksimalnog LL dijametra je iznosila 36mm (20-66mm), a AP dijametra 28mm (18-48mm) (**Tabela 5**).

4.3.1.4. Debljina zida jednjaka

Medijana debljine zida je iznosila 18mm (12-32mm) (**Tabela 5**).

4.3.1.5. *Volumen tumora*

Medijana volumena tumora je iznosila 37cm³ (11-210 cm³) (*Tabela 5*).

4.3.1.6. *Denzitet tumora*

Medijana denziteta tumora je iznosila 91HU (62-105HU) (*Tabela 5*).

Tabela 4. Lokalizacija celog tumora, lokalizacija centra tumora i veli ina tumora (*5cm i >5cm*), inicijalno: distribucija bolesnika u ispitivanoj grupi (n=65).

Morfološke karakteristike karcinoma jednjaka	Broj i % bolesnika
inicijalno	
Cervikalni i proksimalni	6 (9,2%)
Proksimalni	10 (15,4%)
Proksimalni i medijalni	14 (21,5%)
Lokalizacija	
Medijalni	11 (16,9%)
Mediodistalni	18 (27,7%)
Distalni	3 (4,6%)
Distalni i EGJ	3 (4,6%)
Lokalizacija centra tumora	
Proksimalni	30 (46,2%)
Medijalni	29 (44,6%)
Distalni	6 (9,2%)
Veli ina (dužina) tumora	
Srednji (<i>5cm</i>)	18 (27,7%)
Veliki (>5cm)	47 (72,3%)

Tabela 5. Dužina, maksimalni poprečni dijametri (LL i AP), maksimalna debljina zida, volumen i prosečna denzitet tumora, izmereni na inicijalnom MDCT-u u ispitivanoj grupi bolesnika.

Morfološke karakteristike karcinoma jednjaka	X±SD, ili Medijana	Min-Max
Dužina (mm)	67,1±20,5	30-130
LL dijametar (mm)	36	20-66
AP dijametar (mm)	28	18-48
Debljina zida (mm)	18	12-32
Volumen (cm ³)	37	11-210
Denzitet (HU)	91	62-105

Razlike u morfološkim karakteristikama tumora različitih lokalizacije prikazane su u tabeli 6.

Tabela 6. Morfološke karakteristike karcinoma jednjaka različitih lokalizacija na inicijalnom MDCT-u.

Morfološke karakteristike tumora različitih lokalizacije	X±SD, ili Medijana			Razlika	
	Proksimalni (n=30)	Medijalni (n=29)	Distalni (n=6)	X ² (DF=2)	p
Dužina (mm)	57,2±16,4	74,3±20,6**	82,5±16,0**	14,221	0,001
LL dijametar (mm)	34,3±6,1	37,0	53,0±10,9**	12,177	0,002
AP dijametar (mm)	27,9±4,5	27,7±5,3	36,3±8,3*	6,952	0,021
Debljina zida (mm)	18	17	29,2±7,2**	9,894	0,007
Volumen (cm ³)	30,7±11,0	45**	66,7±12,6**	19,868	<0,001
Denzitet (HU)	94,5	89,4±12,4	79,5±6,2**	10,318	0,006

X²: Kruskal-Wallis-ov test; **: p<0,01; *: p<0,05

4.3.2. TNM stadijum karcinoma jednjaka procenjen inicijalnim MDCT-om

4.3.2.1. T stadijum

Tumori jednjaka u ispitivanoj grupi, MDCT-om su bili procenjeni kao **T3**: 52 pacijenta (80%), ili **T4**: 13 pacijenata (20%) (**Tabela 7A, Grafikon 8**).

Distribucija inicijalno procenjenog T stadijuma tumora u odnosu na lokalizaciju je prikazana u **tabeli 7B**.

4.3.2.2. N stadijum

Distribucija bolesnika prema N stadijumu procenjenom na osnovu inicijalnog CT pregleda prikazana je u **tabeli 7A** i na **grafikonu 9**.

N0 stadijum je inicijalno procenjen u 22 pacijenta (34%), a N+ status u 43 pacijenta (66%) (**Tabela 7A, Grafikon 10**).

Distribucija bolesnika prema T N0/N+ statusu procenjenom na osnovu inicijalnog CT pregleda prikazana je na **grafikonu 11**.

Distribucija inicijalno procenjenog N statusa u odnosu na lokalizaciju je prikazana u **tabeli 7B**.

U odnosu na lokalizaciju regionalnih limfnih vorova: u 29 bolesnika (67,4%), su inicijalnim CT-om detektovani patološki izmenjeni medijastinalni limfni vorovi, u 10 (23,2%), medijastinalni i gornji abdominalni, a u 4 (9,3%), limfni vorovi gornjeg abdomena.

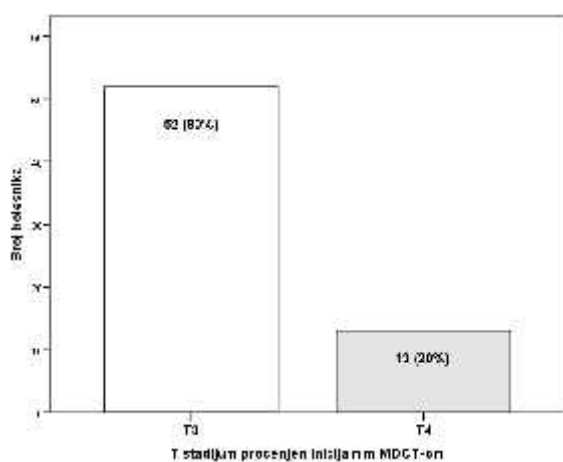
Dijametar najvećeg patološki izmenjenog limfnog vora detektovanog u svakog N+ bolesnika kretao se u rasponu od 7 do 40mm, a medijana je iznosila 12mm.

4.3.2.3. M stadijum

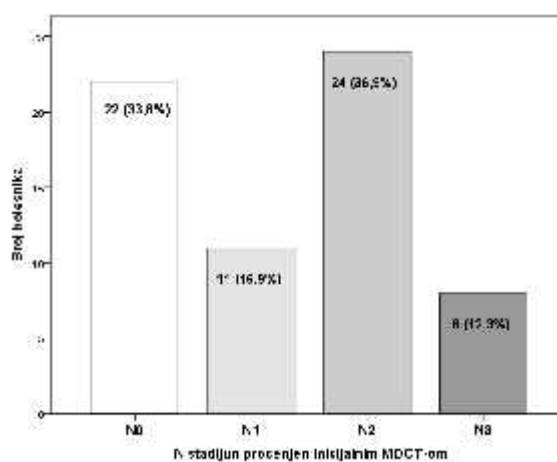
U svih bolesnika je inicijalno bio procenjen M0 stadijum.

Tabela 7A. Raspodela bolesnika prema T, N i M stadijumu karcinoma jednjaka procenjenog na osnovu inicijalnog MDCT-a.

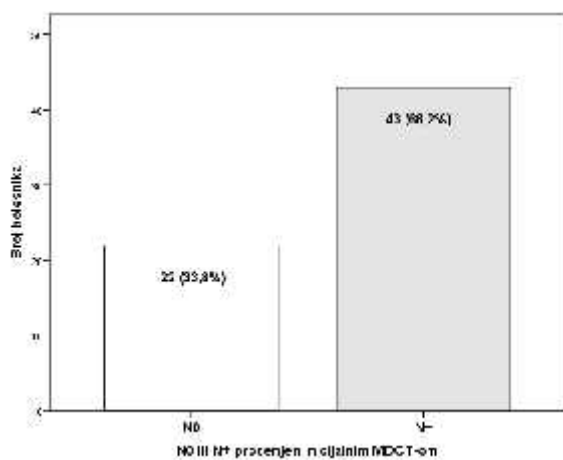
TNM		Broj bolesnika (n=65)	% bolesnika
T	T3	52	80
	T4	13	20
N	N0	22	34
	N1	11	17
	N2	24	37
	N3	8	12
M	M0	65	100



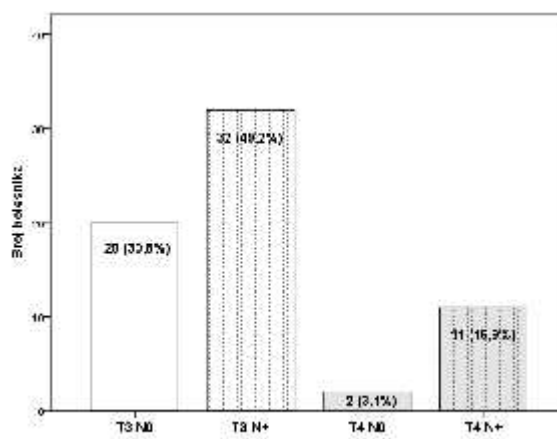
Grafikon 8. T stadijum inicijalno.



Grafikon 9. N stadijum inicijalno.



Grafikon 10. N0/N+ status inicijalno.



Grafikon 11. T N0/N+ status inicijalno.

Tabela 7B. T stadijum (T3 vs. T4), N status (N0 vs. N+) i veli ina (l 5cm vs. l>5cm) karcinoma jednjaka razli itih lokalizacija na inicijalnom MDCT-u.

T stadijum, N status i veli ina tumora razli ite lokalizacije	Broj i % bolesnika			Razlika	
	Proksimalni (n=30)	Medijalni (n=29)	Distalni (n=6)	X ² (DF=2)	p
T3 : T4	22 : 8 (73% : 27%)	24 : 5 (83% : 17%)	6 : 0 (100% : 0%)	2,471	0,291
N0 : N+	13 : 17 (43% : 57%)	6 : 23 (21% : 79%)	3 : 3 (50% : 50%)	4,147	0,126
l 5cm : l>5cm	14 : 16 (47% : 53%)**	4 : 25 (14% : 86%)	0 : 6 (0% : 100%)	10,490	0,005

X²: Kruskal-Wallis-ov test; **: p<0,01; *: p<0,05

4.3.3. Perfuzione karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u

CT perfuziona studija u okviru inicijalnog MDCT pregleda je ura ena i analizirana u 42 pacijenta (64,6%). U ostalih bolesnika, ili nije ura ena CT perfuziona studija iz razli itih tehni kih razloga, ili je CT perfuziona studija bila nepodesna za korektnu analizu (zbog artefakata usled disanja ili pomeranja pacijenta, ili problema prilikom iv. davanja kontrasta).

Slede i perfuzionni parametri tumora (t) su mereni: tBF, tBV, tMTT i tPS, a pored toga, mereni su isti perfuzionni parametri susednog paravertebralnog miši a (m): mBF, mBV, mMTT i mPS, što je detaljno opisano u poglavlju Metodologija (*Slike 10C-F*).

Vrednosti perfuzionih parametara tumora: BF i BV, koji su dobijeni primenom dva razli ita matemati ka algoritma: deconvolution i maximum slope, pore eni su me usobno u 35 perfuzionih studija, što je detaljno opisano u poglavlju Metodologija (*Slike 11A-D*).

4.3.3.1. Perfuzionni parametri tumora

Vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka (t): tBF, tBV, tMTT i tPS su prikazane u *tabeli 8* i na *grafikonima 12-15*.

4.3.3.2. Perfuzionni parametri miši a

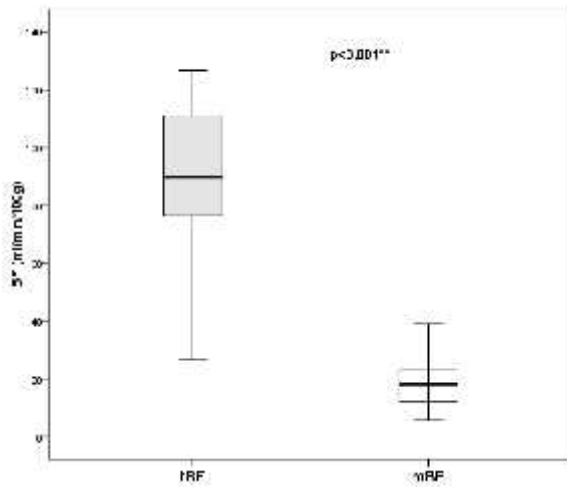
Vrednosti perfuzionih parametara susednog paravertebralnog miši a (m): mBF, mBV, mMTT i mPS su prikazane u *tabeli 8* i na *grafikonima 12-15*.

Statisti ki zna ajna razlika je utvr ena pore enjem svih perfuzionih parametara tumora i odgovaraju ih perfuzionih parametara skeletnog miši a (*Tabela 8*). Zna ajno više vrednosti BF, BV, PS, a niže vrednosti MTT, dobijene su za karcinom jednjaka, u odnosu na zdravo tkivo susednog skeletnog miši a (*Tabela 8, Grafikoni 12-15*).

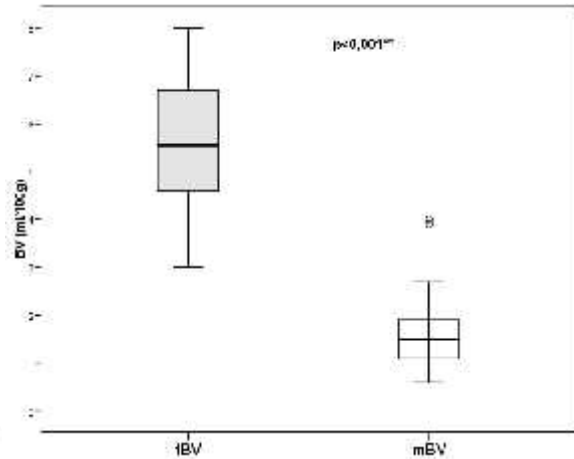
Tabela 8. Vrednosti i razlike perfuzionih parametara tumora (t) i skeletnog miši a (m).

Perfuzioni parametar	t: tumor m: miši	X±SD, ili Medijana	Min-Max	Razlika		
				t	Z	p
BF (ml/min/100g)	tBF	89,2±25,4**	26,5-126,6	17,590		<0,001
	mBF	18,6±8,5**	5,8-38,9			
BV (ml/100g)	tBV	5,7±1,2**	3,0-8,0		-5,647	<0,001
	mBV	1,5**	0,6-4,0			
MTT (s)	tMTT	6,5 ± 2,8**	2,3-14,4	-3,665		0,001
	mMTT	9,4 ± 3,5**	2,1-18,1			
PS (ml/min/100g)	tPS	15,0**	9,5-28,7		-3,370	0,001
	mPS	5,4 ± 1,9**	1,1-10,1			

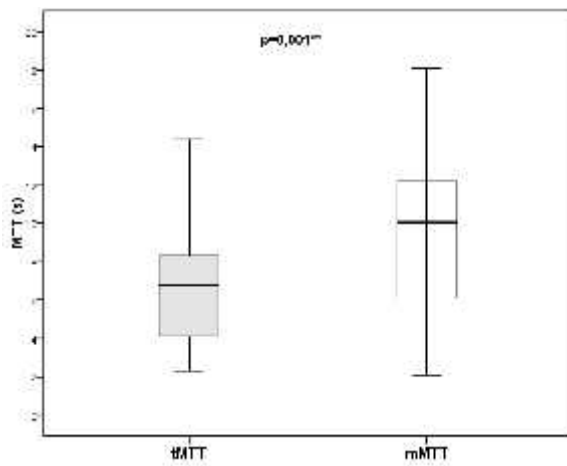
t: t-test za vezane uzorke; Z: Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova; **: p<0,01; *: p<0,05



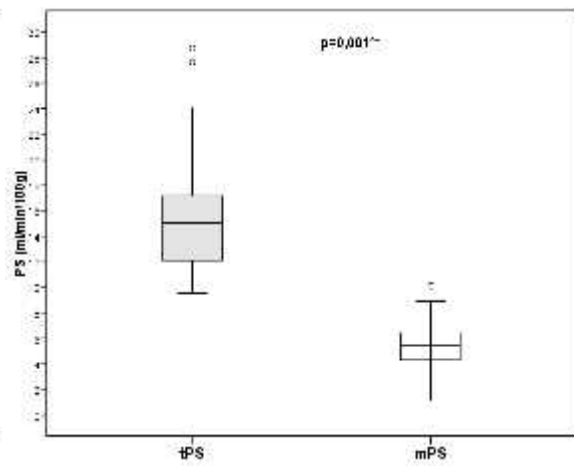
Grafikon 12. BF tumora (t) i miši a (m).



Grafikon 13. BV tumora (t) i miši a (m).



Grafikon 14. MTT tumora (t) i miši a (m).



Grafikon 15. PS tumora (t) i miši a (m).

Statisti ki zna ajna korelacija je utvr ena izme u tBF i tMTT ($r = -0,864^{**}$; $p < 0,001$), tBV i tPS ($r_s = 0,746^{**}$; $p < 0,001$), kao i izme u tMTT i tPS ($r_s = 0,402^{**}$; $p = 0,008$).

Nije na ena statisti ki zna ajna korelacija izme u tBF i tBV ($r = 0,178$; $p = 0,259$), tBF i tPS ($r_s = -0,181$; $p = 0,252$), kao i tMTT i tBV ($r = 0,098$; $p = 0,536$).

Statisti ki zna ajna korelacija je utvr ena izme u mBF i mMTT ($r=-0,404^{**}$; $p=0,008$), mBV i mPS ($r_s=0,612^{**}$; $p<0,001$), kao i izme u mBF i mBV ($r_s=0,532^{**}$; $p<0,001$).

Nije na ena statisti ki zna ajna korelacija izme u mBF i mPS ($r=0,237$; $p=0,130$), mBV i mMTT ($r_s=0,021$; $p=0,896$), kao mMTT i mPS ($r=0,250$; $p=0,110$).

Korelacije izme u perfuzionih parametara i morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka prikazane su u *tabeli 9*.

Tabela 9. Korelacije izme u perfuzionih i morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka.

		Lokalizacija	I	LL	AP	dzida	V	Denzitet
tBF	rS	-,261	-,136	-,004	-,184	-,155	-,131	,610 ^{**}
	p	,094	,391	,979	,243	,327	,408	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42
tBV	rS	,236	,241	,141	,258	-,085	,341 [*]	-,072
	p	,132	,124	,374	,099	,593	,027	,649
	N	42	42	42	42	42	42	42
tMTT	rS	,377 [*]	,116	,067	,249	,113	,211	-,642 ^{**}
	p	,014	,465	,673	,112	,478	,179	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42
tPS	rS	,322 [*]	,113	,271	,421 ^{**}	,020	,293	-,129
	p	,038	,477	,082	,006	,898	,059	,415
	N	42	42	42	42	42	42	42

Koeficijenti korelacije izme u perfuzionih parametara i T, odnosno N stadijuma karcinoma jednjaka su slede i: tBF (T: $r_s=0,244$, $p=0,120$; N: $r_s=0,201$, $p=0,201$), tBV (T: $r_s=0,040$, $p=0,800$; N: $r_s=0,231$, $p=0,141$), tMTT (T: $r_s=-0,203$, $p=0,196$; N: $r_s=0,048$, $p=0,758$), tPS (T: $r_s=-0,036$, $p=0,822$; N: $r_s=0,001$, $p=0,997$).

Koeficijenti korelacije izme u perfuzionih parametara i G (n=26), odnosno NG (n=23) karcinoma jednjaka su slede i: tBF (G: $r_s=-0,090$, $p=0,662$; NG: $r_s=0,131$, $p=0,552$), tBV (G: $r_s=0,340$, $p=0,089$; NG: $r_s=0,295$, $p=0,172$), tMTT (G: $r_s=0,161$, $p=0,431$; NG: $r_s=-0,187$, $p=0,392$), tPS (G: $r_s=0,385$, $p=0,052$; NG: $r_s=0,243$, $p=0,264$).

Vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka razli ite lokalizacije i razlike izme u njih, prikazane su u *tabeli 10*.

Tabela 10. Perfuzioni parametri karcinoma jednjaka razli itih lokalizacija na inicijalnoj CT perfuzionoj studiji (n=42).

Perfuzioni parametri tumora razli ite lokalizacije	X±SD, ili Medijana			Razlika		
	Proksimalni (n=21)	Medijalni (n=19)	Distalni (n=2)	F (DF=2)	X ² (DF=2)	p
BF (ml/min/100g)	94,1±22,4*	88,2±25,3	47,2±29,3	3,513		0,039
BV (ml/100g)	5,3±1,0	6,5*	4,1±1,6		6,812	0,033
MTT (s)	5,6±2,5**	6,8±2,4	12,7±2,4	7,936		0,001
PS (ml/min/100g)	12,5	16,4	16,4±1,9		4,257	0,119

F: jednofaktorska ANOVA; X²: Kruskal-Wallis-ov test; **: p<0,01; *: p<0,05

4.4. Pore enje perfuzionih parametara dobijenih primenom razli itih matemati kih algoritama

Analizirano je ukupno 280 aksijalnih preseka rekonstruisane debljine 5mm, dobijenih iz 35 perfuzionih studija karcinoma jednjaka (35 CT perfuzionih serija \times 8 preseka po svakoj perfuzionoj seriji), od ega je na 278 preseka bio vidljiv tumor jednjaka. Pore eni su perfuzioni parametri tumora: BF i BV, dobijeni za isti ROI tumora, primenom dva razli ita perfuzionna algoritma: deconvolution i maximum slope i to analizom “presek-po-presek” i “srednje vrednosti za ceo pokriveni volumen tumora” (*Tabele 11 i 12*), što je detaljno objašnjeno u poglavlju Metodologija (*Slike 11A-D*) (116, 134, 135).

Tabela 11. Vrednosti $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} i $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} i razlike i korelacije izme u odgovaraju ih perfuzionih parametara, dobijene analizom “presek-po-presek” (n=278).

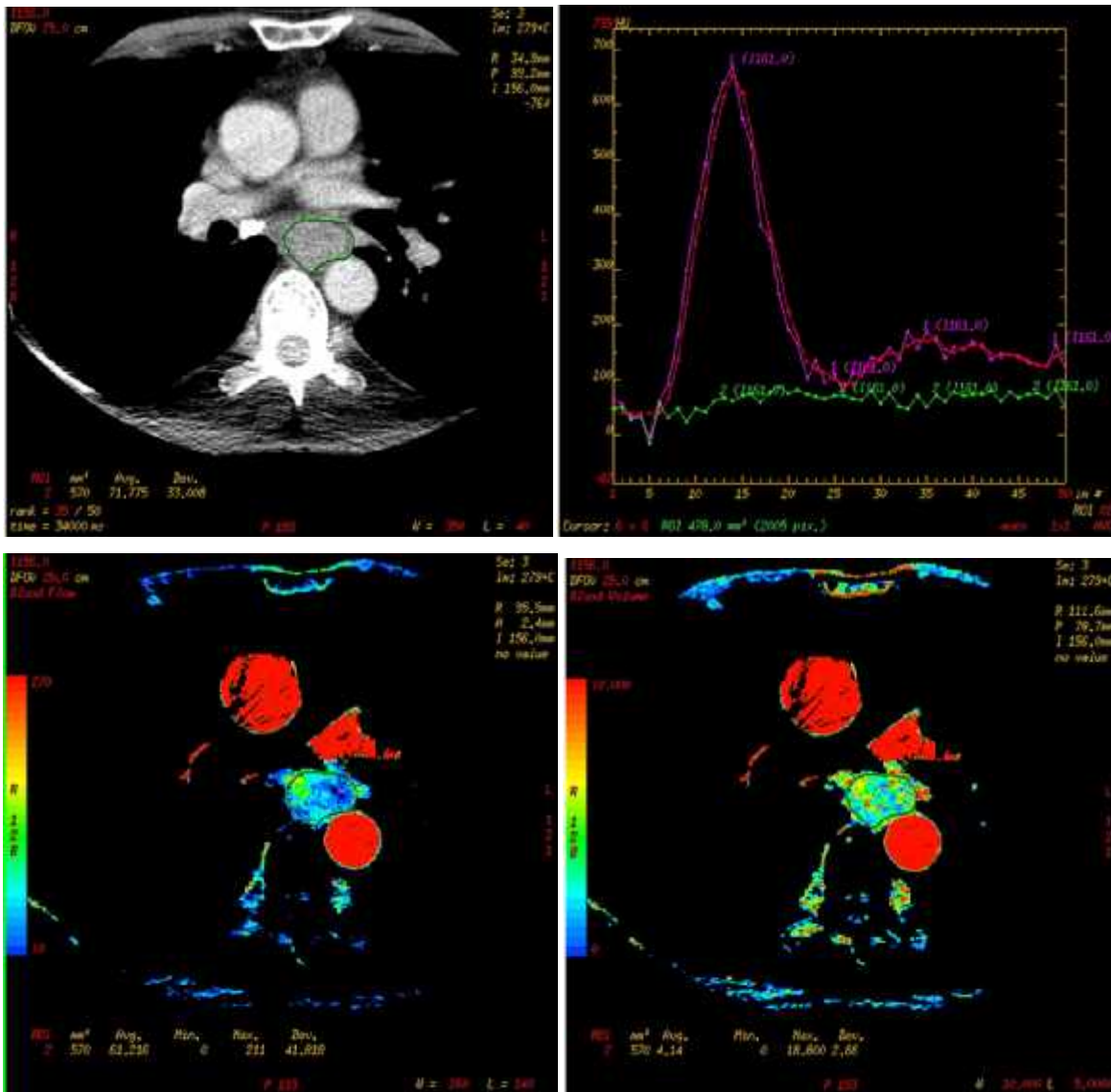
Perfuzioni parametar	Perfuzioni algoritam	Medijana	Min-Max	Razlika		Korelacija	
				Z	p	r _s	p
BF (ml/min/100g)	$BF_{deconvolution}$	74,75**	18,00-230,50	-14,390	<0,001	0,585	<0,001
	BF_{ms}	25,39**	7,13-96,41				
BV (ml/100g)	$BV_{deconvolution}$	5,70**	2,10-15,90	-13,868	<0,001	0,602	<0,001
	BV_{ms}	9,37**	3,44-19,40				

Z: Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova; r_s: Spearman-ov koeficijent korelacije rangova; **: p<0,01; *: p<0,05

Tabela 12. Vrednosti $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} i $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} i razlike i korelacije izme u odgovaraju ih perfuzionih parametara, dobijene analizom “srednje vrednosti za ceo pokriveni volumen tumora” (n=35).

Perfuzioni parametar	Perfuzioni algoritam	X \pm SD	Min-Max	Razlika		Korelacija	
				t	p	r	p
BF (ml/min/100g)	$BF_{deconvolution}$	78,51 \pm 27,96**	34,70-159,00	12,567	<0,001	0,553	0,001
	BF_{ms}	28,58 \pm 12,26**	11,05-71,33				
BV (ml/100g)	$BV_{deconvolution}$	5,86 \pm 1,89**	5,86 \pm 1,89	-10,221	<0,001	0,521	<0,001
	BV_{ms}	10,04 \pm 2,71**	5,43-16,76				

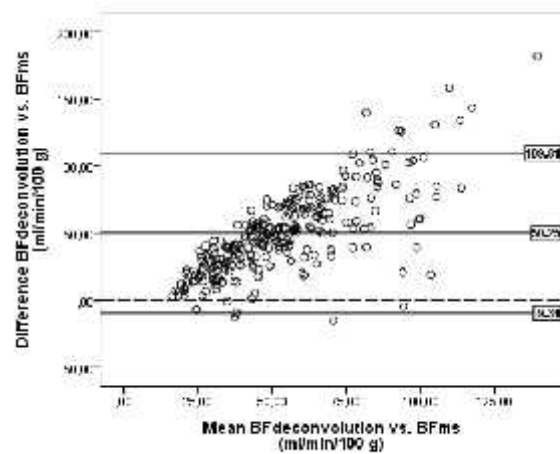
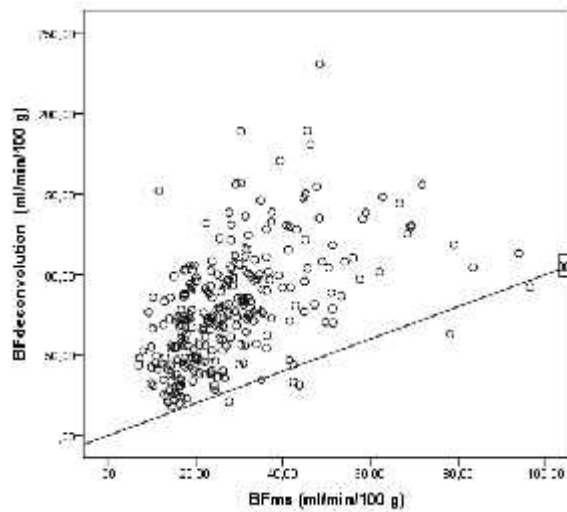
t: t-test za vezane uzorke; r: Pearson-ov koeficijent linearne korelacije; **: p<0,01; *: p<0,05



Slika 11A-D. CT perfuziona studija: pore enje vrednosti BF i BV istog tumora dobijenih korišćenjem različitih matematičkih algoritama: deconvolution i maximum slope.

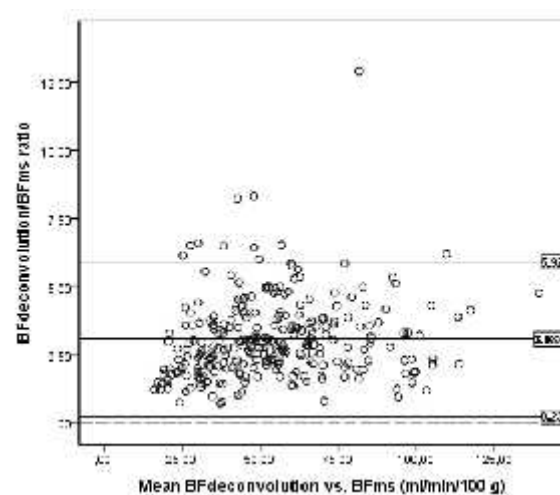
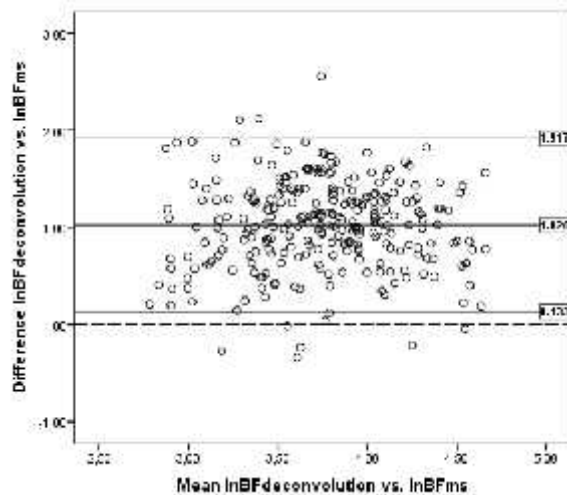
- A. Jedan od aksijalnih preseka CT studije: free-hand ROI u tumoru medijalnih jednjaka.
- B. Krivulja dinamike promene denziteta u funkciji vremena u arteriji i tumorskom ROI (Arterial-tumor time-density graph) na prethodno prikazanom preseku. $PAE=670HU$; $TTP_{arterial}=14s$; $PTE=42HU$; $TTP_{tumor}=16s$. Izraunate su vrednosti BF i BV tumora metodologijom maximum slope: $BF_{ms}=22,39ml/min/100g$; $BV_{ms}=5,97ml/100g$.
- C. BF tumora automatski izraunate i prikazane CT perfuzionim softverom Perfusion3.0 GE, na bazi deconvolution algoritma, za isti ROI: $BF_{deconvolution}=61,22ml/min/100g$.
- D. BV tumora automatski izraunate CT perfuzionim softverom Perfusion3.0 GE, na bazi deconvolution algoritma za isti ROI: $BV_{deconvolution}=4,14ml/min/100g$.

Slaganje izme u vrednosti odgovaraju ih perfuzionih parametara dobijenih korišćenjem različitih algoritama, testirano je primenom Bland-Altman-ovih dijagrama (**Grafikoni 16A-B i 17A-B**) (138, 139). Kako razlike izme u oba para perfuzionih parametara nisu bile distribuirane po normalnoj raspodeli, a što je preduslov za korektno izražavanje 95% intervala poverenja, primenili smo logaritamsku transformaciju originalnih vrednosti ($\log_e = \ln$): $\ln BF_{\text{deconvolution}}$, $\ln BV_{\text{deconvolution}}$, $\ln BF_{\text{ms}}$ and $\ln BV_{\text{ms}}$ (**Grafikoni 16C i 17C**) (138, 139). Posle povratne logaritamske transformacije (anti- \ln), izražavanje unato je da srednji geometrijski odnos $BF_{\text{deconvolution}}$ i BF_{ms} iznosi 2,8 (u rasponu od 1,1 do 6,8), a $BV_{\text{deconvolution}}$ i BV_{ms} , 0,6 (u rasponu od 0,3 do 1,1) (**Grafikoni 16C i 17C**) (138, 139). Slike vrednosti faktora konverzije za oba para testiranih perfuzionih parametara su izražavane kada su na Bland-Altman-ovim dijagramima prikazani kolonice korespondentnih perfuzionih parametara: odnos $BF_{\text{deconvolution}}/BF_{\text{ms}}$ je iznosio 3,1 (u rasponu od 0,2 do 5,9), a odnos $BV_{\text{deconvolution}}/BV_{\text{ms}}$, 0,6 (u rasponu od 0,2 do 1,1) (**Grafikoni 16D i 17D**) (138, 139).



A

B

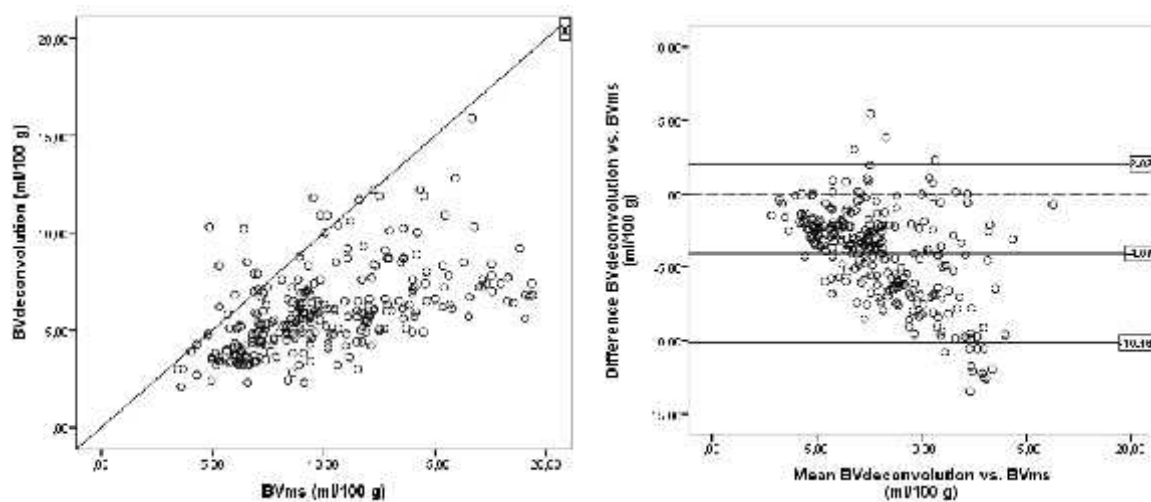


C

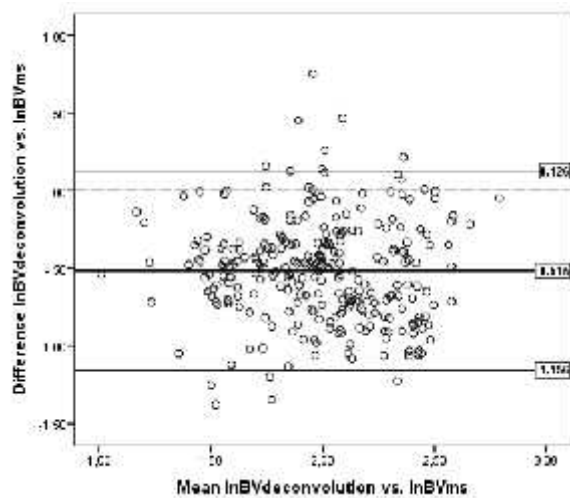
D

Grafikon 16A-D. Bland-Altmanovi dijagrami slaganja izme u $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} .

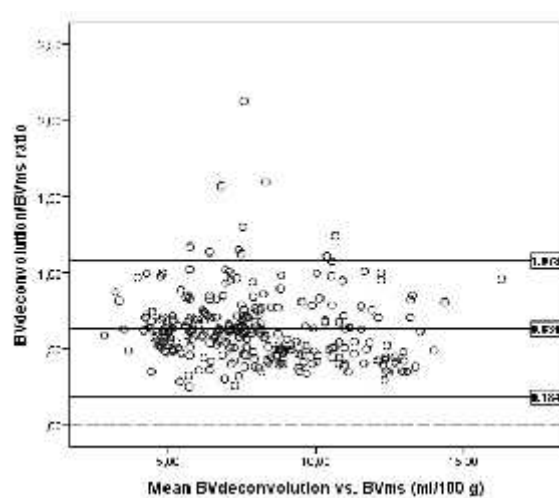
- A. Dijagram slaganja izme u $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} : ve ina ta aka se nalazi iznad linije podudarnosti ($y=x$).
- B. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $BF_{deconvolution}$ i BF_{ms} : (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).
- C. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $\ln BF_{deconvolution}$ i $\ln BF_{ms}$: (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).
- D. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $BF_{deconvolution}/BF_{ms}$ i $\ln BF_{deconvolution}/\ln BF_{ms}$: (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).



A



B



C

D

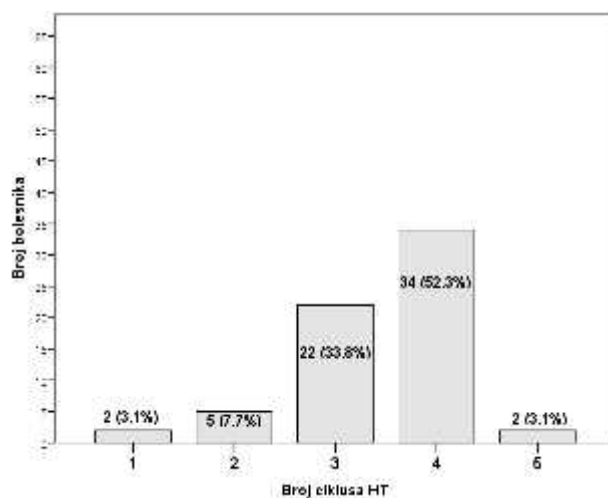
Grafikon 17A-D. Bland-Altmanovi dijagrami slaganja izme u $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} .

- A. Dijagram slaganja izme u $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} : ve ina ta aka se nalazi ispod linije podudarnosti ($y=x$).
- B. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $BV_{deconvolution}$ i BV_{ms} : (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).
- C. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $\ln BV_{deconvolution}$ i $\ln BV_{ms}$: (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).
- D. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u $BV_{deconvolution}/BV_{ms}$: (0: potpuno slaganje; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).

4.5. Neoadjuvantna hemoradioterapija

Svih 65 bolesnika je primilo punu radioterapijsku dozu od 45-50,4 Gy.

2 bolesnika su primila 5 ciklusa hemoterapije (HT), 34 bolesnika je primilo 4 ciklusa, 22 bolesnika 3 ciklusa, 5 bolesnika 2 ciklusa i 2 bolesnika 1 ciklus HT (**Grafikon 18**).



Grafikon 18. Distribucija bolesnika prema broju primljenih ciklusa HT.

Utvrđena je statistički značajna korelacija između broja ciklusa HT i kliničkog odgovora na HRT po RECIST kriterijumima ($r_s=0,304^*$; $p=0,014$; $n=65$) i RR ($r_s=0,316^*$; $p=0,010$; $n=65$). Također je utvrđena statistički značajna povezanost između provedenog kompletnog režima HRT (4, ili 5 ciklusa HT), naspram nekompletnog režima HRT (1, 2, ili 3 ciklusa HT) i kliničkog odgovora na HRT po RECIST kriterijumima ($r_s=0,264^*$; $p=0,034$; $n=65$) i RR ($r_s=0,282^*$; $p=0,023$; $n=65$).

Nije utvrđena statistički značajna korelacija između broja ciklusa HT i patohistološkog odgovora na HRT po RECIST kriterijumima ($r_s=0,170$; $p=0,361$; $n=31$), RR ($r_s=0,210$; $p=0,257$; $n=31$), niti TRG ($r_s=-0,156$; $p=0,402$; $n=31$). Također nije utvrđena statistički značajna povezanost između provedenog kompletnog režima HRT (4, ili 5 ciklusa HT), naspram nekompletnog režima HRT (1, 2, ili 3 ciklusa HT) i patohistološkog odgovora na HRT po RECIST kriterijumima ($r_s=0,118$; $p=0,529$; $n=31$) i RR ($r_s=0,264$; $p=0,182$; $n=31$), niti TRG ($r_s=-0,113$; $p=0,545$; $n=31$).

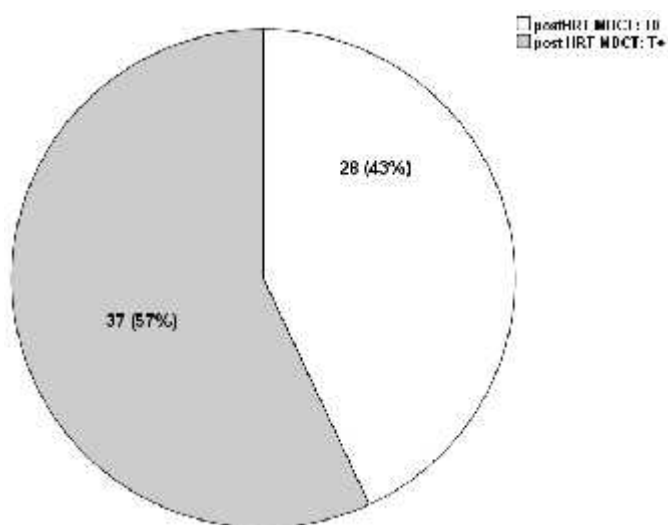
4.6. Kontrolni MDCT posle završene neoadjuvantne HRT

Svim bolesnicima (65), ura en je kontrolni MDCT posle završene neoadjuvantne HRT.

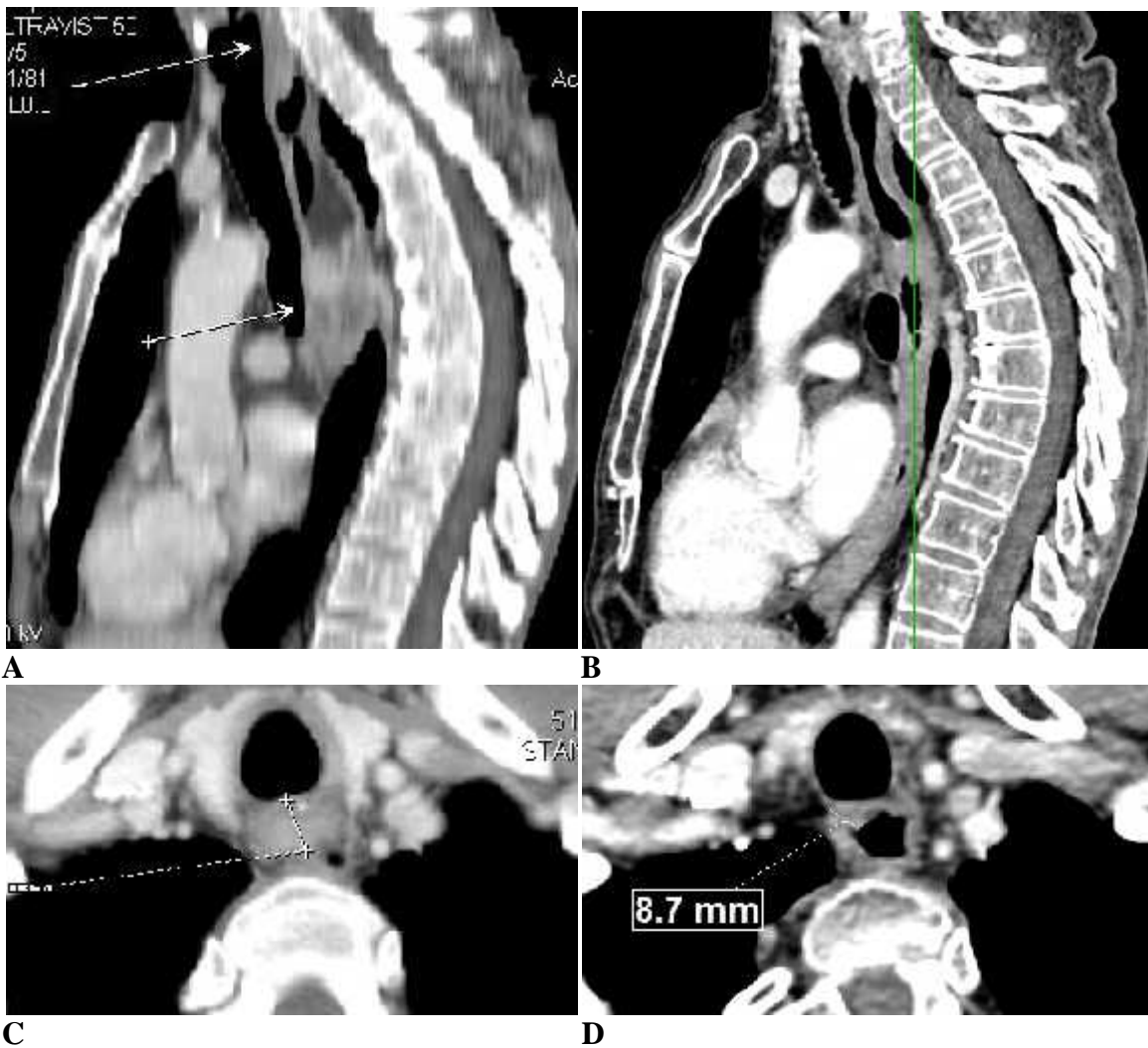
4.6.1. Procena odgovora na HRT kontrolnim MDCT-om posle HRT na osnovu morfoloških karakteristika

U 28 od 65 bolesnika (43%), kontrolnim MDCT pregledom posle HRT nije vizualizovan tumor (cT0) (*Grafikon 19, Slika 14A-D*).

Medijana debljine zida jednjaka u ovoj grupi bolesnika iznosila je 9mm (6-15mm), a medijana denziteta zida, 69HU (45-78HU) (*Tabela 15*).



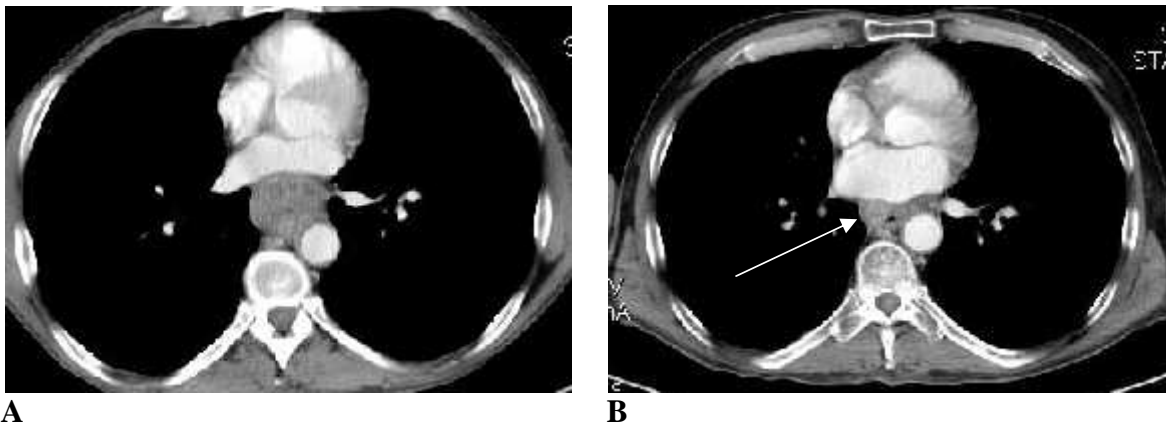
Grafikon 19. Vizualizovan rezidualni tumor (T+), ili ne (T0), na kontrolnom MDCT-u posle HRT.



Slika 14A-D. MDCT pre i posle HRT u pacijenta sa potpunim odgovorom (CR); PH: nije na en rezidualni tumor (pyT0, TRG 1).

- A.** Inicijalni MDCT: karcinom proksimalnog i medijalnog jednjaka i skip lezija cervikalnog jednjaka (strelice).
- B.** MDCT posle HRT istog bolesnika: ne vidi se rezidualni tumor.
- C.** Inicijalni MDCT: ekscentri no, lokalizovano, hiperdenzno zadebljanje prednje-desnog zida (13mm) cervikalnog jednjaka- skip lezija.
- D.** MDCT posle HRT istog bolesnika: zaostalo umereno zadebljanje zida.

U preostalih 37 od 65 bolesnika (57%), vizualizovan je rezidualni tumor kontrolnim MDCT-om posle HRT (*Grafikon 20, Slika 15A-D*).



Slika 15A-B. MDCT pre i posle HRT u pacijenta sa parcijalnim odgovorom (PR); PH: na en rezidualni tumor (pyT3, TRG 5).

A. Inicijalni MDCT: karcinom medijalnog jednjaka.

B. MDCT posle HRT istog bolesnika: zaostalo ekscentri no, fokalno, hiperdenzno zadebljanje prednje-desnog zida (strelica) - rezidualni tumor.

Zbirni prikaz morfoloških karakteristika rezidualnih tumora koji su vizualizovani kontrolnim MDCT-om posle HRT je dat u *tabelama 13 i 14*.

Tabela 13. Lokalizacija rezidualnog tumora, lokalizacija centra rezidualnog tumora i veli ina rezidualnog tumora (<5cm i >5cm), na kontrolnom MDCT-u posle HRT: distribucija bolesnika u ispitivanoj grupi (n=37).

Morfološke karakteristike rezidualnog tumora		Broj i % bolesnika
Lokalizacija	Cervikalni i proksimalni	2 (8,1%)
	Proksimalni	4 (10,8%)
	Proksimalni i medijalni	7 (18,9%)
	Medijalni	7 (18,9%)
	Mediodistalni	11 (29,7%)
	Distalni	2 (5,4%)
	Distalni i EGJ	3 (8,1)
Lokalizacija centra tumora	Proksimalni	13 (35,1%)
	Medijalni	18 (48,6%)
	Distalni	6 (16,2%)
Veli ina (dužina) tumora	Srednji (<5cm)	11 (29,7%)
	Veliki (>5cm)	26 (70,3%)

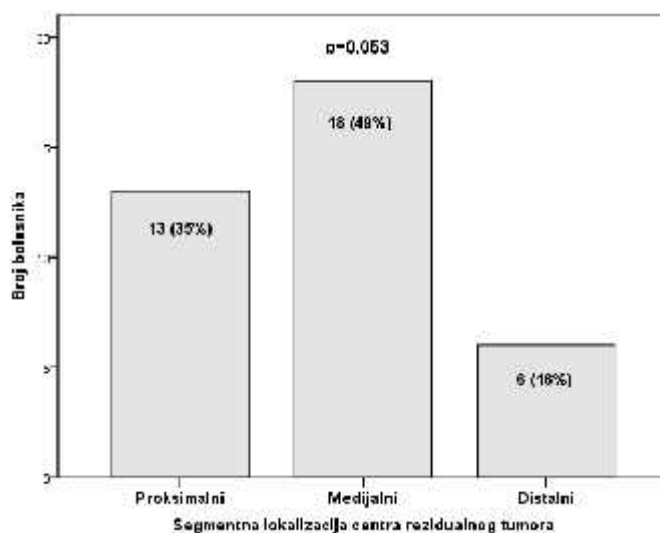
Tabela 14. Dužina, maksimalni popre ni dijometri (LL i AP), debljina zida, volumen i prose an denzitet rezidualnih tumora, na kontrolnom MDCT-u posle HRT u ispitivanoj grupi bolesnika i razlike u odnosu na iste vrednosti inicijalno kod istih pacijenata (n=37).

Morfološke karakteristike rezidualnog tumora	Medijana	Min-Max	Razlika	
			Z	p
Dužina (mm)	45**	20-85	-4,035	<0,001
LL dijametar (mm)	29**	19-55	-4,946	<0,001
AP dijametar (mm)	21**	14-35	-4,793	<0,001
Debljina zida (mm)	15**	7-30	-4,756	<0,001
Volumen (cm ³)	20**	7-144	-4,435	<0,001
Denzitet (HU)	85	59-140	-0,950	0,342

Z: Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova; **: p<0,01; *: p<0,05

Pore enjem dimenzija (dužine, LL dijametra, AP dijametra, debljine zida i volumena) i denziteta rezidualnog tumora i istog tumora inicijalno vizualizovanog (Wilcoxon-ovim testom ekvivalentnih parova), na ena je visoko statisti ki zna ajna razlika u svim nabrojanim dimenzijama ($p < 0,001$), a nije na ena staisti ki zna ajna razlika u denzitetu primarnog i rezidualnog tumora ($p = 0,342$) (*Tabela 14*).

Distribucija rezidualnih tumora prema lokalizaciji prikazana je na *grafikonu 20*. Nije utvr ena statisti ki zna ajna razlika u distribuciji rezidualnih tumora prema lokalizaciji na proksimalni, medijalni i distalni jednjak ($X^2 = 5,892$; $DF = 2$; $p = 0,053$) (*Grafikon 20*).



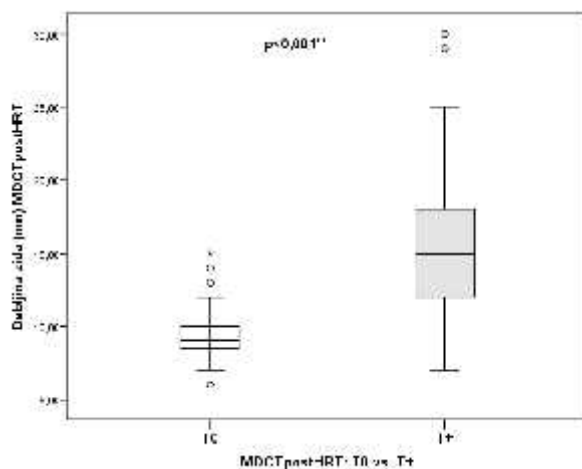
Grafikon 20. Distribucija centra rezidualnih tumora prema segmentnoj lokalizaciji (n=37).

Debljina i denzitet zida jednaka su se zna ajno razlikovali u grupi pacijenata bez vidljivog tumora (T0) i onih sa vizualizovanim rezidualnim tumorom (T+) na kontrolnom MDCT-u posle HRT (*Tabela 15, Grafikoni 21 i 22*).

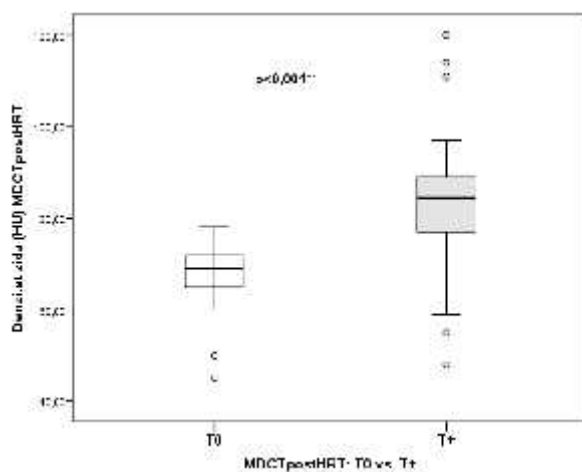
Tabela 15. Debljina zida i denzitet zida jednaka u pacijenta sa T0 i T+ na MDCTpostHRT.

	MDCTpostHRT					
	T0		T+		Razlika	
	Medijana	Min-Max	Medijana	Min-Max	Z	p
Debljina zida (mm)	9**	6-15	15	7-30	-5,563	<0,001
Denzitet zida (HU)	69**	45-78	85	59-140	-5,602	

Z: Mann-Whitney test; **: p<0,01; *: p<0,05



Grafikon21. Debljina zida jednaka (mm) u pacijenata sa T0 i T+ na MDCTpost HRT.



Grafikon 22. Denzitet zida jednaka (HU) u pacijenata sa T0 i T+ na MDCTpost HRT.

Procenat smanjenja debljine i denziteta zida u segmentu zahvaćenom tumorom, koji su registrovani na inicijalnom i kontrolnom postHRT MDCT-u u dve grupe pacijenata (T0 i T+), takođe se statistički značajno razlikuju (**Tabela 16**).

Tabela 16. Procenat smanjenja debljine zida i denziteta zida jednaka na postHRTMDCT-u u odnosu na inicijalni MDCT, u pacijenta sa T0 i T+ na MDCTpost HRT.

	MDCTpostHRT (X±SD, ili Medijana)				
	T0	T+	t	Z	p
% smanjenja debljine zida	44,6±16,0**	22,0±19,4	4,999		<0,001
% smanjenja denziteta	25,5**	1,4±17,6		-5,471	<0,001
Smanjenje denziteta (HU)	25**	1,8±15,1		-5,566	<0,001

t: t test za dva nezavisna uzorka; Z: Mann-Whitney test; **: p<0,01; *: p<0,05

- % smanjenja debljine zida = $(\text{debljina zida}_{\text{inicijalni MDCT}} - \text{debljina zida}_{\text{postHRTMDCT}}) / \text{debljina zida}_{\text{inicijalni MDCT}} \times 100\%$

-% smanjenja denziteta = $(\text{denzitet}_{\text{inicijalni MDCT}} - \text{denzitet}_{\text{postHRTMDCT}}) / \text{denzitet}_{\text{inicijalni MDCT}} \times 100\%$

-(apsolutno) smanjenje denziteta (HU) = $\text{denzitet}_{\text{inicijalni MDCT}} - \text{denzitet}_{\text{postHRTMDCT}}$

4.6.2. Procena kliničkog odgovora na osnovu poređenja nalaza inicijalnog i MDCT posle HRT prema modifikovanim RECIST kriterijumima

Odgovor tumora je primarno definisan prema kriterijumima za evaluaciju odgovora u radioterapiji i hemoterapiji za ezofagealni kancer, Japanskog ezofagealnog društva, koji se baziraju na modifikovanim RECIST kriterijumima (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na sledeći način (47, 82):

- potpuni odgovor (CR- complete response): odsustvo vizualizacije tumora;
- parcijalni odgovor (PR- partial response): smanjenje volumena tumora za $\geq 50\%$;
- stabilna bolest (SD- stable disease): smanjenje volumena tumora za $<50\%$, do povećanja volumena za $<25\%$;
- progresija bolesti (PD- progressive disease): povećanje volumena tumora za $\geq 25\%$.

Ukoliko nije došlo do promene u stadijumu bolesti pre i posle terapije, registrovana je stabilna bolest (SD), a progresija bolesti (PD) u slučaju lokoregionalne i/ili udaljene diseminacije bolesti (136). Kompletna i parcijalna regresija tumora čine ukupni odgovor na terapiju (RR-response rate): R (response), a stabilna bolest i progresija bolesti: NR (non-response).

Tabela 17. Raspodela bolesnika prema T, N i M stadijumu karcinoma jednjaka procenjenog na osnovu inicijalnog i postHRT MDCT-a.

TNM		Broj bolesnika		% bolesnika		Razlika	
		Pre HRT	PostHRT	PreHRT	PostHRT	Z	p
T	T0	0	28**	0	43,1	-5,454	<0,001
	T2	0	3	0	4,6		
	T3	52	31**	80	47,7		
	T4	13	3**	20	4,6		
N	N0	22	30	33,8	46,2	-1,896	0,058
	N1	11	10	16,9	15,4		
	N2	24	17	36,9	26,2		
	N3	8	8	12,3	12,3		
M	M0	65	59	100	90,8		
	M1	0	6 ^{&}	0	9,2		

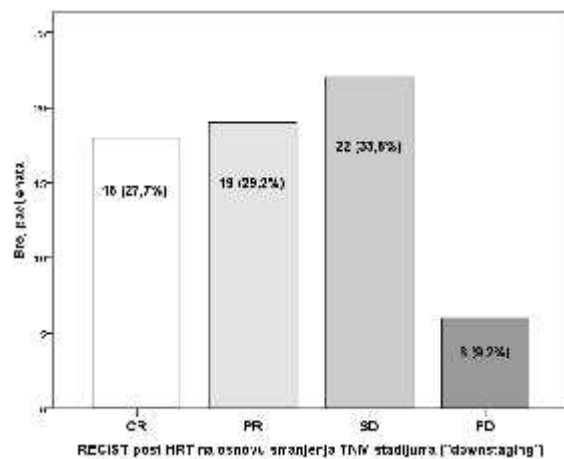
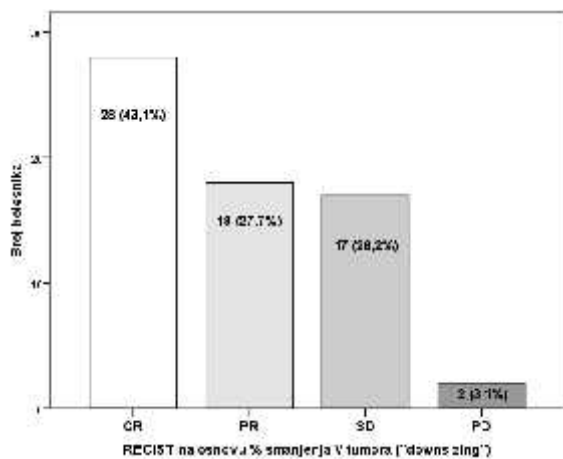
Z: Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova; **: p<0,01; *: p<0,05; &: M1: pluća (5 pacijenata), kosti (1 pacijent)

Procena odgovora tumora na HRT prema **RECIST** kriterijumima, na osnovu procenta smanjenja volumena tumora na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalno izmereni volumen tumora (“**downsizing**”), prikazana je na **grafikonu 23A**.

Procena odgovora tumora na HRT prema **RECIST** kriterijumima na osnovu smanjenja procenjenog TNM stadijuma na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalni MDCT (“**downstaging**”), prikazana je na **grafikonu 23B**.

Procena ukupnog odgovora na HRT (**RR**), na osnovu procenta smanjenja volumena tumora na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalno izmereni volumen tumora (“**downsizing**”), prikazana je na **grafikonu 24A**.

Procena ukupnog odgovora tumora na HRT (**RR**), na osnovu smanjenja procenjenog TNM stadijuma na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalni MDCT (“**downstaging**”), prikazana je na **grafikonu 24B**.



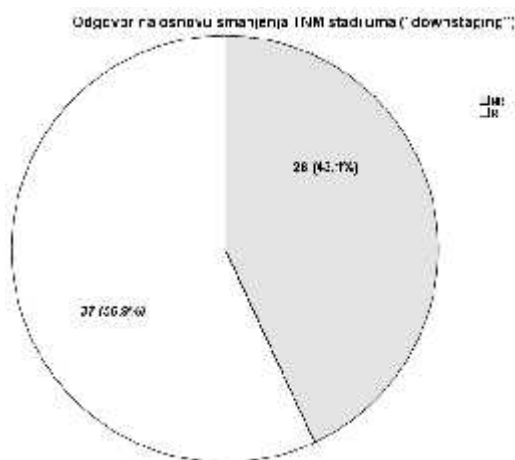
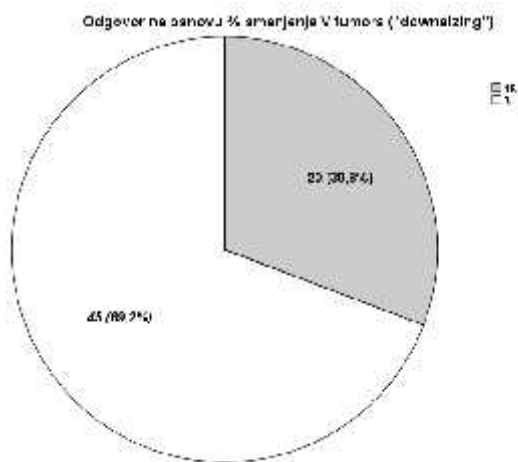
A

B

Grafikon 23A-B. Procena odgovora tumora na HRT prema RECIST kriterijumima

A. na osnovu procenta smanjenja volumena tumora na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalni MDCT ("downsizing")

B. na osnovu smanjenja TNM stadijuma na postHRT MDCT-u u odnosu na inicijalni MDCT ("downstaging").



A

B

Grafikon 24A-B. Response rate (RR) posle HRT (R: response; NR: non-response)

A. na osnovu "downsizing-a" tumora

B. na osnovu "downstaging-a" maligne bolesti

4.6.3. Procena klini kog odgovora na osnovu endoskopskog nalaza

U 58 bolesnika (89%), ura en je endoskopski pregled jednjaka u okviru dijagnosti ke obrade posle neoadjuvantne HRT. U 36 bolesnika (62%), endoskopski nije vi en rezidualni tumor: endoskopski CR (eCR). U preostalih 22 (38%), endoskopski je vi en rezidualni tumor.

Slaganje izme u endoskopije i MDCT-a u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora je prikazano u *tabeli 18*.

Tabela 18. Slaganje endoskopskog nalaza i MDCT nalaza u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora posle neoadjuvantne HRT.

Rezidualni tumor: DA/NE	MDCTpostHRT		Ukupno
Endoskopija	NE	DA	
NE	25	<u>11</u>	36
DA	0	22	22
Ukupno	25	33	58

Koeficijent slaganja Kappa=0,633 (p<0,001).

Slaganje izme u endoskopije i rendgenskog pregleda jednjaka u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora je prikazano u *tabeli 19*.

Tabela 19. Slaganje endoskopskog nalaza i nalaza rendgenskog pregleda u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora posle neoadjuvantne HRT.

Rezidualni tumor: DA/NE	Rendgenski pregled		Ukupno
Endoskopija	NE	DA	
NE	27	<u>9</u>	36
DA	0	19	19
Ukupno	27	28	55

Koeficijent slaganja Kappa=0,675 (p<0,001).

Slaganje izme u endoskopije i patohistološkog pregleda, koji je predstavljao “zlatni standard”, u odnosu na prisustvo rezidualnog tumora je prikazano u **tabeli 20**.

Tabela 20. Slaganje endoskopskog nalaza i PH nalaza u odnosu na prisustvo rezidualnog tumora posle neoadjuvantne HRT.

Rezidualni tumor: DA/NE	PH		Ukupno
Endoskopija	NE	DA	
NE	11	<u>9</u>	20
DA	0	5	5
Ukupno	11	14	25

Koeficijent slaganja Kappa=0,328 (p=0,027).

4.6.4. Procena klini kog odgovora na osnovu rendgenskog pregleda jednjaka

U 55 bolesnika (85%), ura en je rendgenski pregled jednjaka u okviru dijagnosti ke obrade posle neoadjuvantne HRT. U 27 bolesnika (49%), rendgenski nije vizualizovan rezidualni tumor: rendgenski CR (rCR). U preostalih 28 (51%), rendgenski je vizualizovan rezidualni tumor.

Slaganje izme u ezofagografije i MDCT-a u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora je prikazano u **tabeli 21**.

Tabela 21. Slaganje ezofagografskog i MDCT nalaza u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora posle neoadjuvantne HRT.

Rezidualni tumor: DA/NE	MDCTpostHRT		Ukupno
Rendgenski pregled	NE	DA	
NE	22	<u>5</u>	27
DA	<u>3</u>	25	28
Ukupno	25	30	55

Koeficijent slaganja Kappa=0,709 (p<0,001).

Slaganje izme u rendgenskog pregleda i endoskopije u odnosu na vizualizaciju rezidualnog tumora je prethodno prikazano u **tabeli 19**.

Slaganje izme u ezofagografije i patohistološkog pregleda, koji je predstavljao “zlatni standard”, u odnosu na prisustvo rezidualnog tumora je prikazano u **tabeli 22**.

Tabela 22. Slaganje ezofagografskog nalaza i PH nalaza u odnosu na prisustvo rezidualnog tumora posle neoadjuvantne HRT.

Rezidualni tumor: DA/NE	PH		Ukupno
	NE	DA	
Rendgenski pregled			
NE	9	<u>6</u>	15
DA	<u>2</u>	6	8
Ukupno	11	12	23

Koeficijent slaganja Kappa=0,313 (p=0,110).

Detaljnou analizou nalaza rendgenskih pregleda jednjaka posle neoadjuvantne HRT, koji su klasifikovani u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije odgovora tumora na HRT, kao što je prikazano u tabeli 3, u poglavlju Metodologija 3.3.3.2, utvrđene su uestalosti karakteristi nih ezofagografskih nalaza u ispitivanoj grupi bolesnika (**Tabela 23**).

Tabela 23. U estalost karakteristi nih ezofagografskih nalaza posle HRT, u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije (n=55).

Rendgenski pregled jednjaka	RECIST
Normalan nalaz ili stenoza u regiji ranije postoje eg tumora, oštih i glatkih kontura, bez rendgenski vidljivih promena reljefa sluznice (Slike 16B i 17B).	CR 26 (47%)
Stenoza u regiji ranije postoje eg tumora, sa diskretnim, lokalizovanim promenama reljefa sluznice (Slika 18B i C).	PR 15 (27%)
Stenoza malignih rendgenskih karakteristika, ali kraća, ili stacionarne dužine u odnosu na nalaz pre HRT	SD 14 (26%)
Stenoza malignih rendgenskih karakteristika, duža u odnosu na nalaz pre HRT	PD 0 (0%)
Ukupno	55 (100%)



A



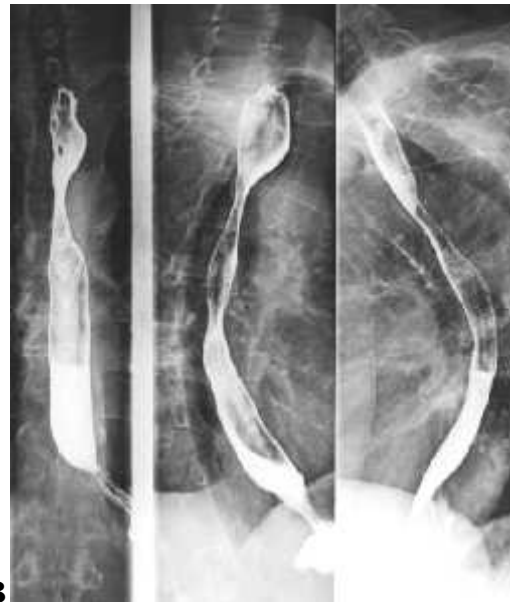
B

Slika 16A-B. Rendgenski kompletan odgovor na HRT (rCR).

- A.** Ezofagografija pre HRT (strelica- maligni tumor mediodistalnog jednjaka).
- B.** Ezofagografija istog bolesnika posle HRT: normalan nalaz.



A



B

Slika 17A-B. Rendgenski kompletan odgovor na HRT (rCR).

- A.** Ezofagografija pre HRT (strelica- maligni tumor proksimalnog i medijalnog jednjaka).
- B.** Ezofagografija istog bolesnika posle HRT: postiradijaciona stenoza benignih rendgenskih karakteristika.



A



B



C

Slika 18A-C. *Rendgenski parcijalni odgovor na HRT (rPR).*

- A.** *Ezofagografija pre HRT (strelica- maligni tumor mediodistalnog jednjaka).*
- B.** *Ezofagografija istog bolesnika posle HRT: diskretna stenozu u regiji ranije postoje eg tumora, sa ovalnim lakunarnim i lakunarno-ivnim defektom.*
- C.** *Uve ani prikaz segmenta prethodno zahva enog tumorom: ovalni lakunarni i lakunarno-ivni defekti predstavljaju rezidualni tumor.*

Slaganje izme u nalaza rendgenskih pregleda jednjaka i nalaza MDCT-a posle neoadjuvantne HRT, koji su klasifikovani u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije odgovora tumora na HRT, prikazano je u *tabeli 24*.

Tabela 24. Slaganje ezofagografskog i MDCT nalaza prema kriterijumima RECIST klasifikacije.

RECIST		MDCT _{postHRT}				Ukupno
		CR	PR	SD	PD	
Rendgenski pregled	CR	21	<u>4</u>	<u>1</u>	0	26
	PR	<u>4</u>	8	<u>3</u>	0	15
	SD	0	<u>4</u>	8	<u>2</u>	14
	Ukupno	25	16	12	2	55

Koeficijent slaganja Kappa=0,497 (p<0,001).

Slaganje izme u nalaza rendgenskih pregleda jednjaka i PH nalaza (“zlatni standard”), posle neoadjuvantne HRT, koji su klasifikovani u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije odgovora tumora na HRT, prikazano je u *tabeli 25*.

Tabela 25. Slaganje ezofagografskog i PH nalaza prema kriterijumima RECIST klasifikacije.

RECIST		PH			Ukupno
		CR	PR	SD	
Rendgenski pregled	CR	10	<u>4</u>	0	14
	PR	<u>1</u>	6	<u>1</u>	8
	SD	0	<u>1</u>	0	1
	Ukupno	11	11	1	23

Koeficijent slaganja Kappa=0,437 (p=0,015).

4.6.5. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka inicijalno detektovanih MDCT-om u odnosu na klini ki odgovor na neoadjuvantnu HRT

Povezanost inicijalnih morfoloških i perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, koji su registrovani MDCT-om pre HRT i klini kog odgovora na neoadjuvantnu HRT (RECIST i RR), koji je procenjen na osnovu smanjenja TNM stadijuma (“downstaging”) na kontrolnom MDCT-u posle HRT, testirana je primenom testa Spermanove korelacije ranga (r_s).

4.6.5.1. Prediktivna vrednost morfoloških karakteristika tumora detektovanih inicijalnim MDCT-om

Od svih morfoloških karakteristika tumora inicijalno detektovanih MDCT-om, koje su testirane (lokalizacija, dužina, dužina ≤ 5 cm vs. dužina >5 cm, LL dijametar, AP dijametar, maksimalna debljina zida, volumen, denzitet tumora, T stadijum, N stadijum, N0/N+ status), na ena je statisti ki zna ajna **korelacija** izme u **lokalizacije tumora** (proksimalni, medijalni i distalni jednjak) i klini kog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima i RR ($r_s=0,369^{**}$, $n=65$, $p=0,003$ i $r_s=0,290^*$, $n=65$, $p=0,019$, redom), **denziteta tumora** i klini kog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima ($r_s=-0,312^*$, $n=65$, $p=0,011$), **dužine tumora ≤ 5 cm** prema **>5 cm** i klini kog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima i RR ($r_s=0,374^{**}$, $n=65$, $p=0,002$ i $r_s=-0,330^{**}$, $n=65$, $p=0,007$, redom), **N stadijuma** i klini kog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima ($r_s=0,311^*$, $n=65$, $p=0,012$), **N0/N+ statusa** i klini kog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima ($r_s=0,353^{**}$, $n=65$, $p=0,012$).

Statisti ki zna ajna razlika u lokalizaciji tumora, u odnosu na RR, utvr ena je Mann-Whitney-ovim testom ($Z=-2,322^*$, $p=0,020$), kao i u zastupljenosti tumora dužine ≤ 5 cm vs. >5 cm ($Z=-2,640^{**}$, $p=0,008$) i inicijalno procenjenom T stadijumu ($Z=-2,237^*$, $p=0,025$), dok za ostale morfološke karakteristike tumora nije na ena statisti ki zna ajna razlika. Statisti ki zna ajna razlika u lokalizaciji tumora, u odnosu na klini ki odgovor prema

RECIST kriterijumima, utvrđena je Kruskal-Wallis-ovim testom ($X^2=9,648^*$, $DF=3$; $p=0,022$), kao i u zastupljenosti tumora dužine 5cm vs. >5cm ($X^2=8,946^*$, $DF=3$; $p=0,030$), AP dijametru ($X^2=7,946^*$, $DF=3$; $p=0,047$), denzitetu tumora ($X^2=9,524^*$, $DF=3$; $p=0,023$), inicijalno procenjenom T stadijumu ($X^2=8,925^*$, $DF=3$; $p=0,030$), N stadijumu ($X^2=8,248^*$, $DF=3$; $p=0,041$) i N0/N+ statusu ($X^2=11,869^{**}$, $DF=3$; $p=0,008$), dok za ostale morfološke karakteristike tumora nije nađena statistički značajna razlika.

Statistički značajna korelacija je nađena između u cT0 statusa posle HRT i sledećih morfoloških karakteristika tumora: **dužine tumora 5cm** prema **>5cm** ($r_s=0,295^*$, $n=65$, $p=0,017$) i **volumena** ($r_s=0,269^*$, $n=65$, $p=0,030$).

Statistički značajna razlika u zastupljenosti tumora dužine 5cm vs. >5cm ($Z=-2,358^*$, $p=0,018$), u grupama cT0 i cT+ posle HRT, utvrđena je Mann-Whitney-ovim testom ($Z=-2,775^{**}$, $p=0,006$), kao i u volumenu tumora pre HRT (28ml vs. 40,4ml; $Z=-2,153^*$, $p=0,031$).

ROC analizom je potvrđeno da su, od svih analiziranih inicijalno detektovanih morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka, značajni prediktivni faktori odgovora na HRT: lokalizacija ($AUC=0,653$; $p=0,036$; 95% interval poverenja: 0,516-0,789) i veličina tumora (dužina 5cm vs. >5cm) ($AUC=0,649$; $p=0,041$; 95% interval poverenja: 0,516-0,782).

4.6.5.2. *Prediktivna vrednost perfuzionih parametara tumora inicijalno utvrđenih CT perfuzionom studijom*

Od svih perfuzionih parametara tumora koji su testirani (tBF, tBV, tMTT i tPS), nađena je statistički značajna korelacija između u **tMTT** i kliničkog odgovora na HRT, prema RECIST kriterijumima i RR ($r_s=0,369$, $n=42$, $p=0,016^*$ i $r_s=-0,338$, $p=0,029^*$, redom) (**Tabela 26A**).

Statistički značajna razlika u vrednostima inicijalnog tMTT tumora u odnosu na RR, utvrđena je t testom i Mann-Whitney-ovim testom, a u odnosu na klinički odgovor prema

RECIST kriterijumima, Kruskal-Wallis-ovim testom, dok za ostale perfuzione parametre nije na ena statisti ki zna ajna razlika (*Tabela 26A*).

Vrednosti perfuzionih parametara tumora inicijalno procenjenih CT perfuzionom studijom u grupi sa pacijenata sa pozitivnim klini kim odgovorom (cR) i bez odgovora (cNR) i razlike izme u njih, prikazane su u *Tabeli 26B*.

ROC analizom je potvr eno da je na osnovu inicijalne vrednosti MTT, ali i na osnovu kombinacije sva etiri perfuziona parametra tumora zajedno, mogu e predvideti klini ki odgovor na HRT (cRR), dok na osnovu inicijalne vrednosti pojedina no BF, BV, odnosno PS tumora, nije (*Tabela 26C, Grafikon 25A-B*).

Tabela 26A. Povezanost izme u inicijalno procenjenih perfuzionih parametara tumora i odgovora na HRT po RECIST kriterijumima i RR (n=42).

Klini ki odgovor na HRT			Perfuzioni parametri tumora inicijalno			
			BF	BV	MTT	PS
RECIST	Korelacija (N=42)	r_s	-0,230	0,200	0,369*	0,141
		p	0,144	0,203	0,016	0,374
RECIST	Razlika (DF=3)	X^2	5,368	2,212	8,723*	2,693
		p	0,147	0,530	0,033	0,441
RR	Korelacija (N=42)	r_s	0,210	-0,224	-0,338*	-0,141
		p	0,182	0,153	0,029	0,371
RR	Razlika	Z	-1,346	-1,436	-2,164*	-0,906
		p	0,178	0,151	0,030	0,365

X²: Kruskal-Wallis-ov test; Z: Mann-Whitney test; r_s : Spearman-ov koeficijent korelacije rangova; **: p<0,01; *: p<0,05

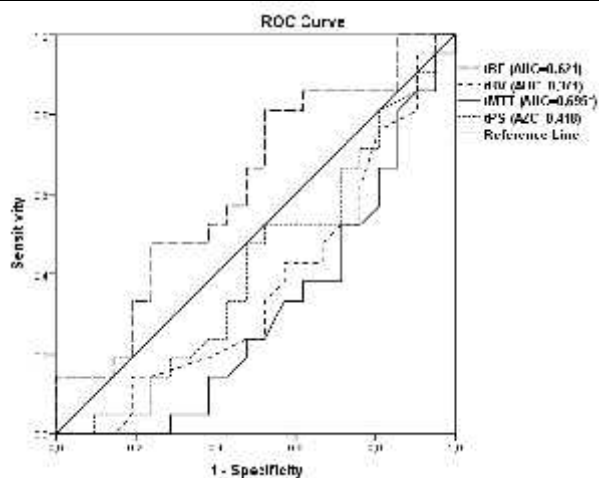
Tabela 26B. Inicijalno procenjeni perfuzioni parametri tumora u odnosu na cRR (cR vs. cNR).

Perfuzioni parametri tumora inicijalno	X±SD, ili Medijana (Min-Max)		Razlika		
	Responders	Non-responders	t (DF=40)	Z	p
BF (ml/min/100g)	94,1±23,7 (48,2-126,6)	84,4±26,7 (26,5-121)	1,248		0,219
BV (ml/100g)	5,4±1,1 (3,5-7,4)	5,9±1,3 (3-8)	-1,311		0,197
MTT (s)	5,4±2,2* (2,6-14,4)	7,5±3,1* (2,3-9,2)	-2,516		0,016
PS (ml/min/100g)	14,9 (10-24,1)	15,1 (9,5-28,7)		-0,906	0,365

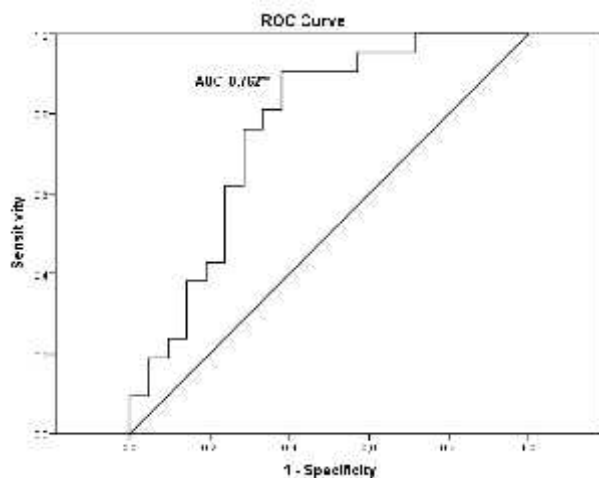
t: t test za dva nezavisna uzorka; Z: Mann-Whitney test; **: p<0,01; *: p<0,05

Tabela 26C. Rezultati ROC analize inicijalnih vrednosti perfuzionih parametara tumora: BF, BV, MTT, PS i sva etiri perfuzionna parametra zajedno za predikciju klini kog odgovora na HRT (cRR) (AUC: area under the curve; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$).

Perfuzioni parametri	ROC		
	AUC	95% interval poverenja AUC	p
BF (ml/min/100 g)	0,621	0,450-0,793	0,178
BV (ml/100 g)	0,371	0,200-0,542	0,152
MTT (s)	0,695*	0,534-0,856	0,031
PS (ml/min/100 g)	0,418	0,244-0,593	0,365
Zajedno BF, BV, MTT i PS	0,762**	0,613-0,911	0,004



Grafikon 25A. ROC analiza BF, BV, MTT i PS u predikciji cRR (AUC: area under the curve; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$).



Grafikon 25B. ROC analiza kombinacije sva etiri perfuzionna parametra (BF, BV, MTT i PS zajedno) u predikciji cRR (AUC: area under the curve; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$).

4.6.6. Prediktivna vrednost inicijalnih morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka u odnosu na patohistološki odgovor na neoadjuvantnu HRT

Povezanost inicijalnih morfoloških i perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, koji su registrovani MDCT-om pre HRT i patohistološkog odgovora na neoadjuvantnu HRT (TRG i pRR), koji je odgovor procenjen na osnovu TRG i ypTNM stadijuma ("downstaging"), na patohistološkom pregledu preparata posle ezofagektomije (n=31), testirana je primenom testa Spermanove korelacije ranga (r_s).

Od svih morfoloških i perfuzionih karakteristika tumora inicijalno detektovanih MDCT-om, koje su testirane nije na ena statisti ki zna ajna korelacija sa TRG, ni jednog od nabrojanih parametara: lokalizacija ($r_s=0,258$, $p=0,161$), dužina 5cm vs. dužina>5cm ($r_s=0,105$, $p=0,573$), dužina ($r_s=0,059$, $p=0,752$), LL dijametar ($r_s=0,205$, $p=0,270$), AP dijametar ($r_s=0,048$, $p=0,797$), maksimalna debljina zida ($r_s=0,315$, $p=0,084$), volumen ($r_s=0,096$, $p=0,606$), denzitet tumora ($r_s=-0,170$, $p=0,359$), T stadijum ($r_s=0,255$, $p=0,166$), N stadijum ($r_s=0,158$, $p=0,397$), N0/N+ status, tBF ($r_s=0,202$, $p=0,275$), tBV ($r_s=0,208$, $p=0,441$), tMTT ($r_s=-0,011$, $p=0,967$) i tPS ($r_s=0,08$, $p=0,977$).

U odnosu na pRR (pR: TRG 1-3 i ypTNM manji, ili stacionaran u odnosu na inicijalno procenjeni TNM; pNR: TRG 4-5 i ypTNM ve i, ili stacionaran u odnosu na inicijalno procenjeni TNM), na ena je statisti ki zna ajna korelacija sa **lokalizacijom** ($r_s=-0,507^{**}$, $n=31$, $p=0,004$), inicijalnim **LL dijametrom** tumora ($r_s=-0,415^*$, $n=31$, $p=0,020$), **AP dijametrom** ($r_s=-0,400^*$, $n=31$, $p=0,026$), **debljinom zida** ($r_s=-0,400^*$, $n=31$, $p=0,026$), **volumenom** ($r_s=-0,387^*$, $n=31$, $p=0,031$) i **denzitetom** tumora ($r_s=0,507^{**}$, $n=31$, $p=0,004$).

Statisti ki zna ajna razlika u lokalizaciji tumora, u grupama pR i pNR, utvr ena je Mann-Whitney-ovim testom ($Z=-2,775^{**}$, $p=0,006$), kao i u inicijalnom LL dijametru (36mm vs. 44mm*; $Z=-2,274$, $p=0,023$), debljini zida (17mm vs. 28mm*; $Z=-2,193$, $p=0,028$), volumenu (32ml vs. 61ml*; $Z=-2,121$, $p=0,034$) i denzitetu tumora (93,5HU vs. 83HU**; $Z=-2,777$, $p=0,005$), a nije potvr ena statisti ki zna ajna razlika t testom u inicijalnom AP dijametru tumora u grupi pR u odnosu na pNR (27,1±4,6mm vs. 31,6±4,0mm; $t=-1,994$, $p=0,056$).

4.6.7. Prediktivna vrednost karakteristika pacijenata (pol i godine) i patohistološkog stepena diferentovanosti tumora (G i NG) u odnosu na klini ki i patohistološki odgovor na neoadjuvantnu HRT

Povezanost karakteristika pacijenata (pol i godine) i patohistološkog stepena diferentovanosti tumora (G i NG) iz biopsijskih uzoraka i iz resektata jednjaka i klini kog (cRECIST, cRR) i patohistološkog odgovora na neoadjuvantnu HRT (TRG, phRECIST, phRR), testirana je primenom testa Spermanove korelacije ranga (r_s) (**Tabela 27**).

Tabela 27. Povezanost izme u karakteristika pacijenata (pol i godine) i patohistološkog stepena diferentovanosti tumora iz biopsijskih uzoraka (Gbiops, NGbiops) i resektata jednjaka (Gph, NGph) i klini kog (cRECIST, cRR) i patohistološkog (TRG, phRECIST, phRR) odgovora na HRT.

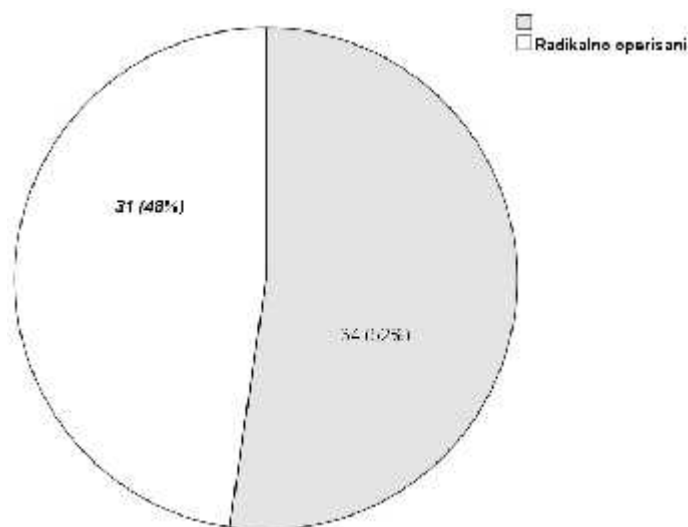
		Pol	Godine	Gbiops	NGbiops	cRECIST	cRR	Gph	NGph	TRG	phRECIST	phRR
Pol	rS	1,000	-,303*	-,181	,176	-,029	,002	-,163	-,249	-,091	-,189	,169
	p	.	,014	,322	,361	,818	,990	,518	,488	,628	,308	,364
	N	65	65	32	29	65	65	18	10	31	31	31
Godine	rS	-,303*	1,000	-,017	,107	-,135	,070	-,025	,035	-,258	-,181	,074
	p	,014	.	,927	,580	,284	,577	,920	,924	,162	,330	,693
	N	65	65	32	29	65	65	18	10	31	31	31
Gbiops	rS	-,181	-,017	1,000	,363	-,160	,280	,298	-,408	-,056	-,049	,280
	p	,322	,927	.	,053	,381	,121	,473	,495	,869	,887	,404
	N	32	32	32	29	32	32	8	5	11	11	11
NGbiops	rS	,176	,107	,363	1,000	-,114	,180	,251	-,612	-,082	-,094	,509
	p	,361	,580	,053	.	,557	,351	,587	,272	,821	,796	,133
	N	29	29	29	29	29	29	7	5	10	10	10
cRECIST	rS	-,029	-,135	-,160	-,114	1,000	-,897**	-,315	-,275	,493**	,635**	-,430*
	p	,818	,284	,381	,557	.	,000	,204	,442	,005	,000	,016
	N	65	65	32	29	65	65	18	10	31	31	31
cRR	rS	,002	,070	,280	,180	-,897**	1,000	,036	,041	-,441*	-,450*	,392*
	p	,990	,577	,121	,351	,000	.	,887	,911	,013	,011	,029
	N	65	65	32	29	65	65	18	10	31	31	31
Gph	rS	-,163	-,025	,298	,251	-,315	,036	1,000	,651*	-,086	-,052	,064
	p	,518	,920	,473	,587	,204	,887	.	,041	,734	,836	,802
	N	18	18	8	7	18	18	18	10	18	18	18
NGph	rS	-,249	,035	-,408	-,612	-,275	,041	,651*	1,000	,386	,257	-,261
	p	,488	,924	,495	,272	,442	,911	,041	.	,271	,473	,467
	N	10	10	5	5	10	10	10	10	10	10	10
TRG	rS	-,091	-,258	-,056	-,082	,493**	-,441*	-,086	,386	1,000	,807**	-,573**
	p	,628	,162	,869	,821	,005	,013	,734	,271	.	,000	,001
	N	31	31	11	10	31	31	18	10	31	31	31
phRECIST	rS	-,189	-,181	-,049	-,094	,635**	-,450*	-,052	,257	,807**	1,000	-,701**
	p	,308	,330	,887	,796	,000	,011	,836	,473	,000	.	,000
	N	31	31	11	10	31	31	18	10	31	31	31
phRR	rS	,169	,074	,280	,509	-,430*	,392*	,064	-,261	-,573**	-,701**	1,000
	p	,364	,693	,404	,133	,016	,029	,802	,467	,001	,000	.
	N	31	31	11	10	31	31	18	10	31	31	31

4.7. Hirurgija

36 od 65 pacijenata (55,4%) je operisano.

4.7.1. Tip operacije

U 31 od 65 pacijenata (47,7%), ura ena je ezofagektomija (**Grafikon 26**), a potom, detaljna patološka analiza resektata, kako je opisano u poglavlju Metodologija. U 5 slu ajeva (13,9% operisanih), intraoperativno je utvr ena lokalna, ili udaljena diseminacija, pa je operacija završena palijativnom gastrostomijom.



Grafikon 26. Broj i procenat radikalno operisanih pacijenata.

U 24 bolesnika (77%), ura ena je transtorakalna ezofagektomija sa gastroplastikom i intratorakalnom ezofago-gastro anastomozom (EGA)- operacija po Ivor-Lewis-u; u 5 bolesnika (16%), transtorakalna ezofagektomija sa “whole stomach” gastroplastikom i cervikalnom EGA; u jednog bolesnika (3%), transtorakalna ezofagektomija sa transmedijastinalnom ezofago-koloplastikom (ECA); i u jednog bolesnika (3%), transhijatalna ezofagektomija sa gastroplastikom.

4.7.2. Tip limfadenektomije

U 19 pacijenata (61%), ura ena je standardna TA limfadenektomija (“two field standard”), u 5 pacijenata (16%), proširena TA (“two field extended”); u 6 pacijenata (19%), totalna TA limfadenektomija (“two field total”); u jednog bolesnika (3%), CTA limfadenektomija (“three field”).

4.8. Patološka analiza

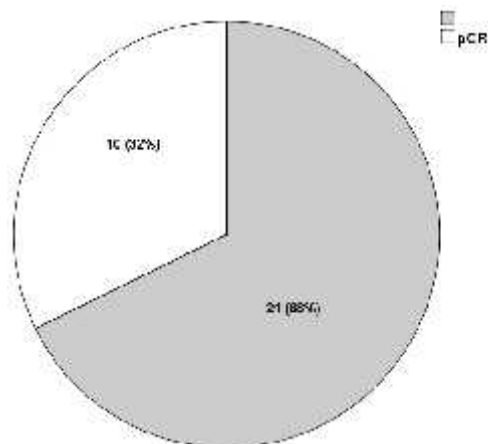
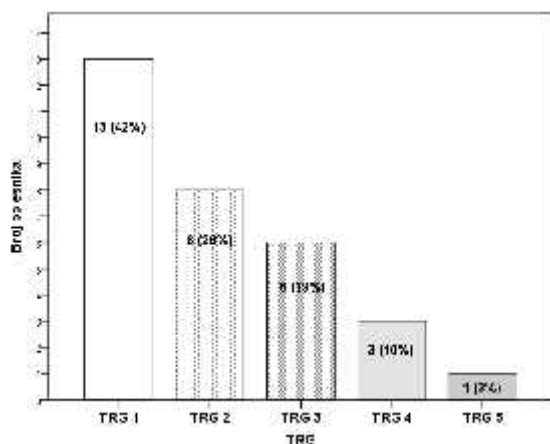
U 31 pacijenta (47,7%), koji su podvrgnuti radikalnoj operaciji posle neoadjuvantne HRT (ezofagektomija), ura ena je detaljna patološka analiza resektata, kako je opisano u poglavlju Metodologija.

TRG 1 regresioni status (pT0) (bez rezidualnih kancerskih elija na mestu zra enog tumora jednjaka) (100), utvr en je u 13 od 31 bolesnika (42%), a u preostalih 18 (68%) na ene su rezidualne maligne elije (pT+) (*Grafikon 27*).

Raspodela bolesnika prema pyT stadijumu je bila slede a: pyT0: 13 (42%), pyT1: 1 (3%), pyT2: 3 (10%), pyT3: 13 (42%) i pyT4: 1 (3%).

pCR (py T0, N0, M0), utvr en je u 10 od 31 bolesnika (32,3%) (*Grafikon 28*).

U 3 od 13 bolesnika sa histološki utvr enim TRG 1, nije postignuta pCR, jer su na ene metastaze u regionalnim limfnim vorovima (ypN1, u dva, a ypN2, u jednog bolesnika). U dvojice od ovih bolesnika, iako je postojala kompletna regresija tumora u indurativnom podru ju posle zra enja (TRG 1), na en je drugi tumor u zidu distalnog jednjaka, udaljen nekoliko centimetara od prethodno postoje eg primarnog tumora (“skip” lezija).



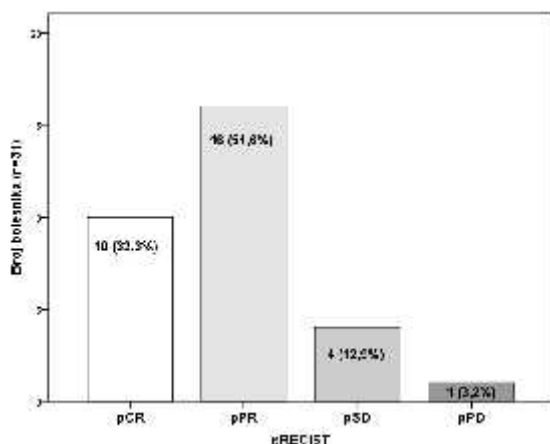
Grafikon 27. TRG 1-5: broj i % bolesnika. **Grafikon 28.** pCR (pyTONOM0): broj i %.

Patohistološki procenjen odgovor na HRT, klasifikovan je prilagođeno kriterijuma RECIST na osnovu TRG (100) i ypTNM stadijuma, na sledeći način (pRECIST):

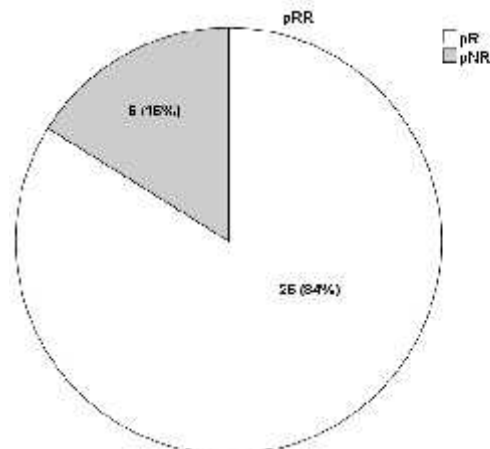
- pCR: TRG 1 i pyT0, N0, M0
- pPR: TRG 2-3 i manji, ili nepromenjen pyTNM stadijum u odnosu na inicijalno procenjen TNM
- pSD: TRG 4-5 i manji, ili nepromenjen pyTNM stadijum u odnosu na inicijalno procenjen TNM
- pPD: veći pyTNM u odnosu na inicijalno procenjen TNM.

Patohistološki procenjen odgovor na HRT (pRR) i ne-pR (response) (pCR i pPR) i pNR (non-response) (pSD i pPD) (100).

Raspodela radikalno operisanih bolesnika prema patohistološki utvrđenom odgovoru na HRT, klasifikovanom prema RECIST kriterijumima i RR prikazana je na **grafikonima 29 i 30**.



Grafikon 29. pRECIST: broj i % bolesnika.



Grafikon 30. pRR: broj i % bolesnika.

4.8.1. Limfni vorovi

Ukupno je izva eno 892 limfna vora, od kojih je ukupno bilo 35 metastatski izmenjenih. Najmanje je izva eno 7, a najviše 59 limfnih vorova po bolesniku (prosek: 29 ± 14). U 12 bolesnika (39%), izva eno je 30 limfnih vorova.

U 10 bolesnika (32%), na eni su metastatski izmenjeni limfni vorovi: pN+. 4 bolesnika su imala po jedan, dva bolesnika po dva, a po jedan bolesnik 4, 6, 8, odnosno 9 metastatski izmenjenih limfnih vorova. Raspodela bolesnika prema pyN stadijumu je bila slede a: pyN0: 21 (68%), pyN1: 6 (19%), pyN2: 2 (6%) i pyN3: 2 (6%).

U odnosu na lokalizaciju metastatski izmenjenih regionalnih limfnih vorova: u 2 bolesnika, oba sa tumorima proksimalnog jednjaka, pathistološkim pregledom su na eni metastatski izmenjeni medijastinalni limfni vorovi, u 4 bolesnika, medijastinalni i limfni vorovi gornjeg abdomena (1 tumor medijalnog jednjaka, 1 mediodistalnog, 1 distalnog i 1 distalnog sa zahvatanjem kardije), a u 4 bolesnika samo limfni vorovi gornjeg abdomena (2 tumora mediodistalnog jednjaka, 2 tumora proksimalnog jednjaka).

4.9. Dijagnostička vrednost MDCT u proceni T i N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka

U *tabeli 28* prikazana je raspodela radikalno operisanih pacijenata prema T i N stadijumu utvrđenom PH analizom (“zlatni standard”) i procenjenom na osnovu postHRT MDCT-a.

Tabela 28. Raspodela bolesnika prema T i N stadijumu karcinoma jednjaka utvrđenom PH analizom (“zlatni standard”) i procenjenom na osnovu postHRT MDCT-a (n=31).

TNM		Broj bolesnika (n=31)		% bolesnika		Razlika	
		PH	PostHRTMDCT	PH	PostHRTMDCT	Z	p
T	T0	13	18	42%	58%	-1,313	0,189
	T1	1	0	3%	0%		
	T2	3	0	10%	0%		
	T3	13	12	42%	39%		
	T4	1	1	3%	3%		
N	N0	21	17*	68%	55%	-2,070	0,038
	N1	6	5	19%	16%		
	N2	2	7*	6,5%	23%		
	N3	2	2	6,5%	6,5%		

Z: Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova; **: p<0,01; *: p<0,05

4.9.1. Dijagnosti ka pouzdanost MDCT u proceni T stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka

Senzitivnost, specifi nost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i pouzdanost MDCT u proceni T stadijuma posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa ypT, kao “zlatnim standardom” (PH), za svaki T stadijum posebno (T0-T4) i ukupna, prikazane su u *tabeli 29*.

Tabela 29. Senzitivnost (Sn), specifi nost (Sp), pozitivna prediktivna vrednost (PPV), negativna prediktivna vrednost (NPV) i pouzdanost (Acc- accuracy) MDCT u proceni T stadijuma posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa ypT, kao “zlatnim standardom” (PH).

T	n (PH)	SP	SN	LP	LN	Sn	Sp	PPV	NPV	Acc
T0	13	12	12	6	1	92,3%	66,7%	66,7%	92,3%	77,4%
T1/T2	4	0	27	0	4	0%	100%	0%	87,1%	87%
T3	13	8	15	3	5	61,5%	83,3%	66,7%	75%	74,2%
T4	1	1	30	0	0	100%	100%	100%	100%	100%
ukupno T	31	9	12	4	6	60%	75%	69,2%	66,7%	67,7%

SP: stvarno pozitivni nalazi postHRT MDCT-om; SN: stvarno negativni nalazi; LP: lažno pozitivni nalazi; LN: lažno negativni nalazi

Koeficijent slaganja Kappa=0,456 (p=0,01).

U 6/31 slu ajeva (19,3%), procenjen je niži T stadijum MDCT-om, u odnosu na PH (“understaging”), a u 4/31 (12,9%), procenjen je viši stadijum u odnosu na “zlatni standard” (“overstaging”).

U odnosu na preciznost procene T0 MDCT-om, u 6/31 slu ajeva (19,3%), MDCT-om je neta no procenjen T0 stadijum, dok je PH na en T+ (“understaging”), dok je u 1/31 slu ajeva (3,2%), MDCT-om neta no procenjen T3 tumor, dok je na PH na eno da se radi o T0 (“overstaging”). U ovog bolesnika je debljina zida jednjaka na mestu ranije postoje eg tumora, izmerena CT-om, iznosila 15mm, a patološkim pregledom resektata izmerena je debljina zida od 13mm. Od 6 bolesnika u kojih je MDCT-om neta no procenjen T0, a patohistološkim pregledom utvr en T+ (“understaging”), TRG 2 regresioni status je bio procenjen u 4, a TRG 3, u 2 slu aja.

4.9.2. Dijagnosti ka pouzdanost MDCT u proceni N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka

Senzitivnost, specifi nost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i pouzdanost MDCT u proceni N stadijuma posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa ypN, kao “zlatnim standardom” (PH), za svaki N stadijum posebno (N0-N3), i ukupna, kao i za N0 i N+, prikazane su u *tabelama 30A i 30B*.

Tabela 30A. Senzitivnost (*Sn*), specifi nost (*Sp*), pozitivna prediktivna vrednost (*PPV*), negativna prediktivna vrednost (*NPV*) i pouzdanost (*Acc- accuracy*) MDCT u proceni N stadijuma posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa ypN, kao “zlatnim standardom” (PH).

N	<i>n (PH)</i>	SP	SN	LP	LN	Sn	Sp	PPV	NPV	Acc
N0	21	16	9	1	5	64%	90%	94,1%	64,3%	80,6%
N1	6	2	22	3	4	33,3%	88%	40%	84,6%	77,4%
N2	2	1	23	6	1	61,5%	79,3%	14,3%	95,8%	77,4%
N3	2	2	29	0	0	100%	100%	100%	100%	100%
ukupno N	31	5	16	8	2	71,4%	66,7%	38,5%	88,9%	67,7%

SP: stvarno pozitivni nalazi postHRT MDCT-om; SN: stvarno negativni nalazi; LP: lažno pozitivni nalazi; LN: lažno negativni nalazi

Koeficijent slaganja Kappa=0,442 (p=0,01).

Tabela 30B. Senzitivnost (*Sn*), specifi nost (*Sp*), pozitivna prediktivna vrednost (*PPV*), negativna prediktivna vrednost (*NPV*) i pouzdanost (*Acc- accuracy*) MDCT u proceni N statusa (N0 vs. N+), posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa ypN, kao “zlatnim standardom” (PH).

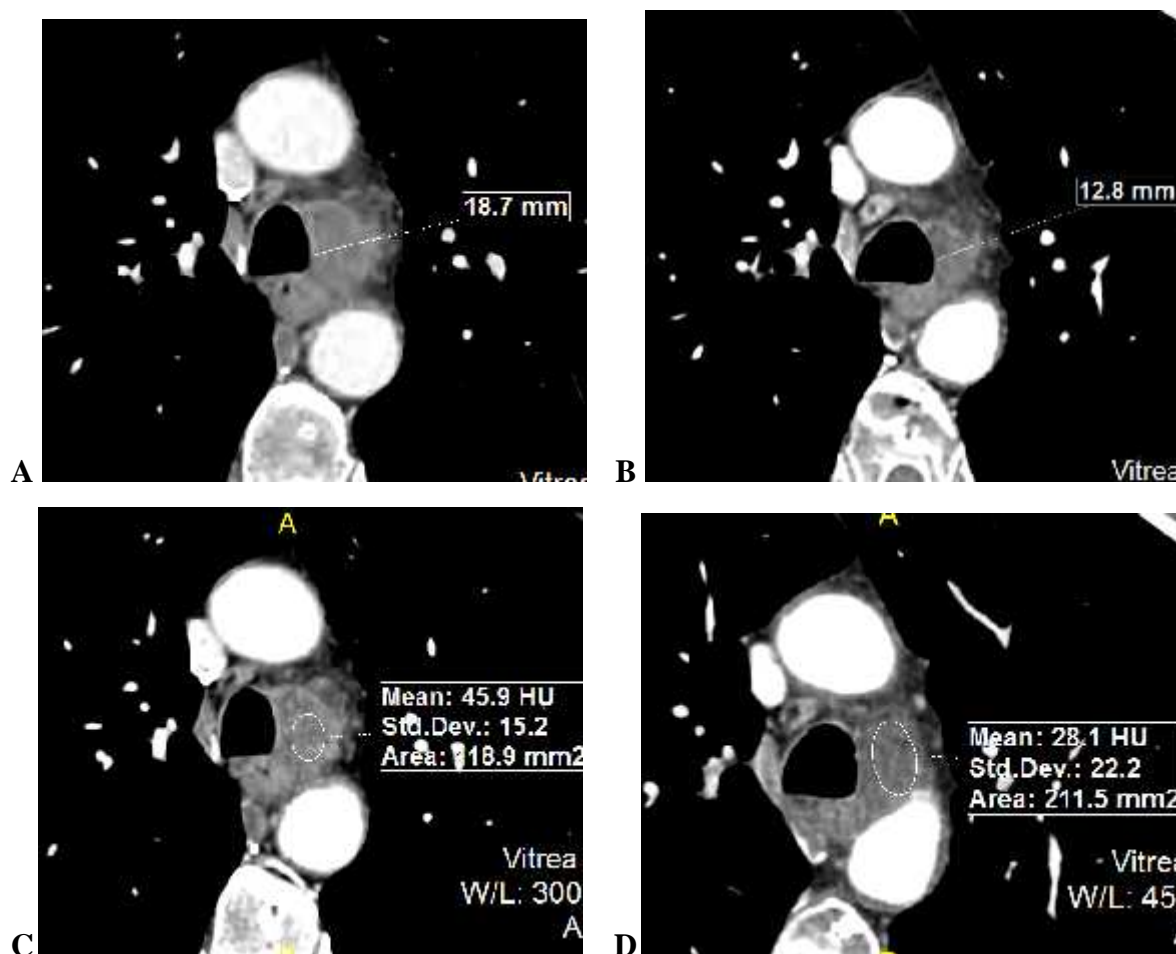
N	<i>n (PH)</i>	SP	SN	LP	LN	Sn	Sp	PPV	NPV	Acc
N0	21	16	9	1	5	64%	90%	94,1%	64,3%	80,6%
N+	10	9	16	5	1	90%	76,2%	64,3%	94,1%	80,6%

SP: stvarno pozitivni nalazi postHRT MDCT-om; SN: stvarno negativni nalazi; LP: lažno pozitivni nalazi; LN: lažno negativni nalazi

Koeficijent slaganja Kappa=0,599 (p=0,01).

U 2/31 slu ajeva (6,4%), procenjen je niži N stadijum MDCT-om, u odnosu na PH (“understaging”), a u 8/31 (25,8%), procenjen je viši stadijum u odnosu na “zlatni standard” (“overstaging”).

U odnosu na preciznost procene N0 MDCT-om, u 1/31 slu ajeva (3,2%), MDCT-om je neta no procenjen N0 stadijum, dok je PH na en N+ (“understaging”), dok je u 5/31 slu ajeva (16,1%), MDCT-om neta no procenjen N+, dok je na PH na eno da se radi o N0 (“overstaging”) (Tabela 30B). U dva od ovih bolesnika, MDCT-om su detektovani uve ani i patološki izmenjeni limfni vorovi, hipodenzne strukture (*Slika 18A-D*). Patohistološkim pregledom u navedenim limfnim vorovima, koji su bili dijametra ve eg od 10mm, nisu na ene maligne elije.



Slika 18A-D. Lažno pozitivan nalaz N+ postHRT MDCT-om. PH: py N0.

- A. i C. Inicijalni MDCT: patološki izmenjen limfni vor paratrahealno levo, popre nog dijametra 19mm, denziteta 46HU, u bolesnika sa karcinom medijalnog jednjaka.*
- B. i D. MDCT posle HRT istog bolesnika: isti limfni vor smanjen (13mm) i hipodenzan (28HU).*

4.9.3. Dijagnosti ka pouzdanost MDCT u proceni pCR posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka

Senzitivnost, specifi nost, pozitivna prediktivna vrednost, negativna prediktivna vrednost i pouzdanost MDCT u proceni CR posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa pCR, kao “zlatnim standardom” (PH), prikazane su u *tabeli 31*.

Tabela 31. Senzitivnost (*Sn*), specifi nost (*Sp*), pozitivna prediktivna vrednost (*PPV*), negativna prediktivna vrednost (*NPV*) i pouzdanost (*Acc- accuracy*) MDCT u proceni CR posle neoadjuvantne HRT, u pore enju sa pCR, kao “zlatnim standardom” (PH).

	<i>n (PH)</i>	SP	SN	LP	LN	Sn	Sp	PPV	NPV	Acc
pCR	10	8	18	3	2	80%	85,7%	72,7%	90%	83,9%

SP: stvarno pozitivni nalazi postHRT MDCT-om; SN: stvarno negativni nalazi postHRT MDCT-om

LP: lažno pozitivni nalazi postHRT MDCT-om; LN: lažno negativni nalazi postHRT MDCT-om

Koeficijent slaganja Kappa=0,640 (p<0,001).

U 8/10 slu ajeva (80%), pCR je korektno preoperativno procenjen MDCT-om.

U 3/10 (30%), MDCT-om je neta no procenjen CR, dok je PH na en PR (“underdiagnosing”), dok je u 2/31 slu ajeva (20%), MDCT-om neta no procenjen PR, dok je na PH na eno da se radi o pCR (“overdiagnosing”).

4.9.4. Slaganje izme u debljine zida izmerene MDCT-om i patološkim pregledom

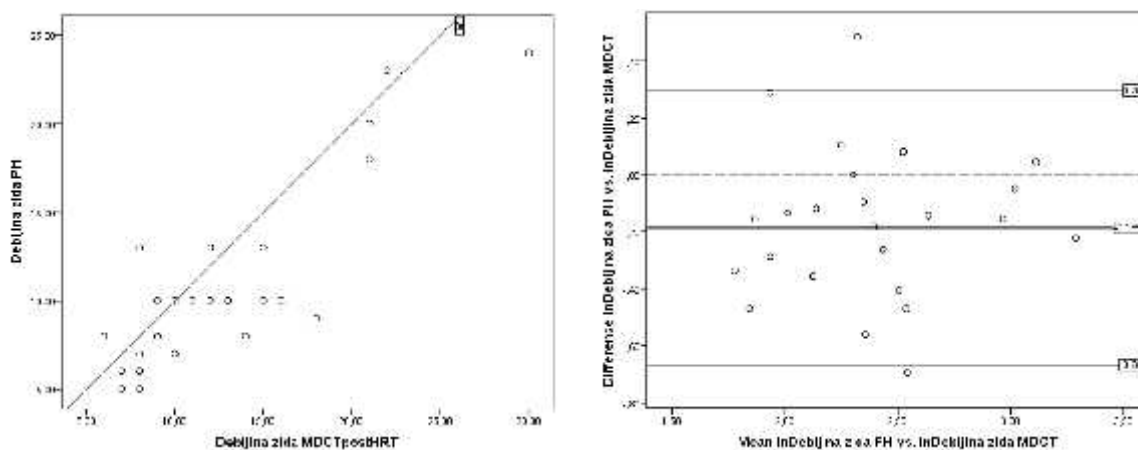
Tabela 32. Debljina zida jednjaka izmerena na MDCT-om posle HRT i na patološkom pregledu („zlatni standard“), u pacijenta sa T0 i T+ na PH (pCR vs. non-pCR).

Debljina zida (mm)	pCR (n=13)		Non-pCR (n=18)		Razlika	
	Medijana ili X±SD	Min-Max	Medijana ili X±SD	Min-Max	Z	p
MDCTpostHRT	10,3±2,9	6-15	12	7-30	-1,449	0,147
Patološki pregled	8,1±2,1	5-13	10	5-24	-1,967	0,051

Z: Mann-Whitney test; **: p<0,01; *: p<0,05

Pore enjem debljine zida jednjaka u regiji ranije postoje eg tumora, posle HRT, koja je izmerena na MDCT-u i patološkom pregledu preparata resekovanog jednjaka, u istog pacijenta, dobijeni su slede i rezultati: Wilcoxon-ovim testom ekvivalentnih parova na ena je statisti ki zna ajna razlika ($Z=-3,555^{**}$, $p<0,001$), a Spearman-ovim testom korelacije ranga, statisti ki zna ajna korelacija ($r_s=0,744^{**}$, $p<0,001$), izme u debljine zida jednjaka izmerenog na MDCT-u i patološkom pregledu.

Slaganje izme u debljine zida jednjaka koja je izmerena na MDCT-u i patološkom pregledu preparata resekovanog jednjaka, testirano je primenom Bland-Altmanovih dijagrama (*Grafikoni 31A-B*).



Grafikon 31A-B. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u vrednosti debljine zida jednjaka izmerene na MDCT-u i patološkom pregledu.

- A. Dijagram slaganja izme u debljine zida jednjaka u regiji ranije postoje eg tumora, izmerene na MDCT-u i patološkom pregledu: ve ina ta aka se nalazi ispod linije podudarnosti ($y=x$).
- B. Bland-Altman-ov dijagram slaganja izme u ln Debljine zidaPH i ln Debljine zidaMDCT: (0: linija potpunog slaganja; srednja podebljana linija: prose na razlika; spoljašnje linije: 95% interval poverenja).

Antiln transformacijom srednje vrednosti i 95% intervala poverenja razlike izme u ln vrednosti debljine zida PH i debljine zida MDCT, dobija se: 0,83 (0,51-1,34), što zna i da debljina zida izmerena na patološkom pregledu iznosi prose no 0,83 debljine zida izmerene na MDCT-u (a u intervalu od 0,51-1,34).

4.9.5. *Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika jednjaka registrovanih MDCT-om posle HRT u proceni odgovora na HRT*

Povezanost morfoloških (debljina zida i denzitet) i perfuzionih parametara koji su registrovani kontrolnim postHRT MDCT-om u grupi od 31 bolesnika koji su kasnije radikalno operisani i patohistološki potvrđeno kompletnog odgovora na neoadjuvantnu HRT (pCR), testirana je primenom testa Spermanove korelacije ranga (r_s).

4.9.5.1. *Prediktivna vrednost debljine i denziteta zida posle HRT u proceni pCR*

Vrednosti debljine i denziteta zida jednjaka u regiji gde je ranije vizualizovan karcinom, u pacijenata sa i bez pCR, prikazane su u **tabeli 33** i **grafikonima 32** i **33**.

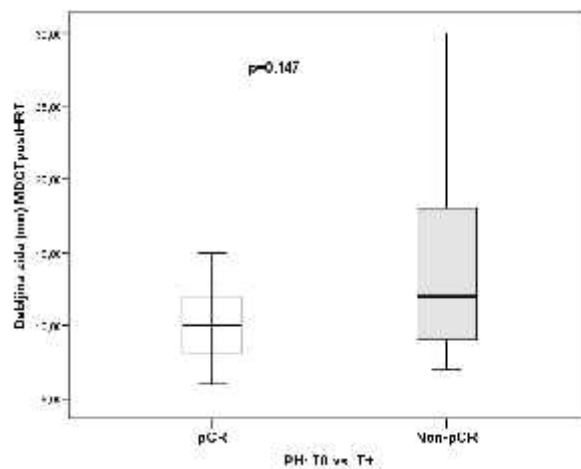
Nije na ena statistički značajna korelacija između debljine zida, izmerenog kontrolnim MDCT pregledom posle HRT, u regiji ranije vizualizovanog tumora i kompletnog patohistološkog odgovora na HRT (pCR) ($r_s=0,283$, $p=0,123$).

Na ena je statistički značajna korelacija između **denziteta zida**, izmerenog kontrolnim MDCT pregledom posle HRT, u regiji ranije vizualizovanog tumora i kompletnog patohistološkog odgovora na HRT (pCR) ($r_s=0,426^*$, $p=0,017$).

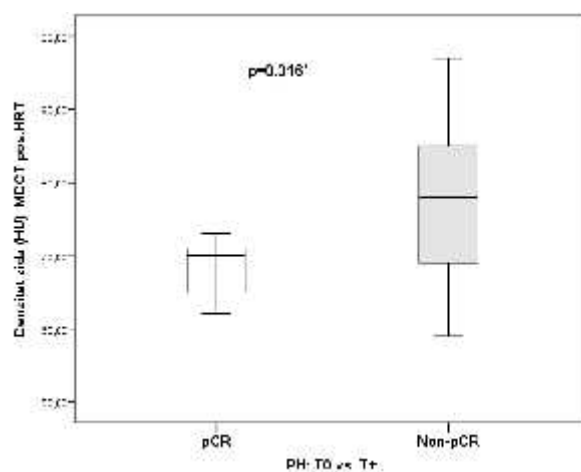
Tabela 33. Debljina zida i denzitet zida jednjaka na MDCTpostHRT u pacijenta sa T0 i T+ na PH (pCR vs. non-pCR).

MDCTpostHRT	pCR		Non-pCR		Razlika		
	Medijana ili $X \pm SD$	Min-Max	Medijana ili $X \pm SD$	Min-Max	t	Z	p
Debljina zida (mm)	10,3±2,9	6-15	12	7-30		-1,449	0,147
Denzitet zida (HU)	68,4±3,8*	62-73	77,3±10,6	59-97	-2,565		0,016

t: t test za dva vezana uzorka; Z: Mann-Whitney test; **: $p < 0,01$; *: $p < 0,05$

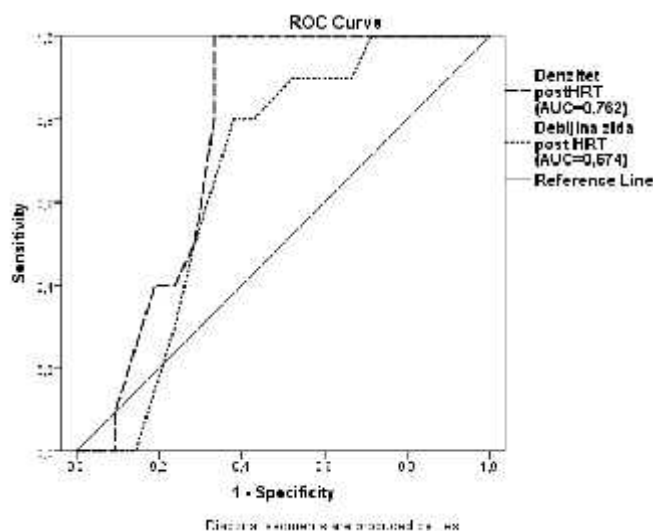


Grafikon 32. Debljina zida jednjaka (mm) na MDCTpost HRT u pacijenata sa pCR i non-pCR.



Grafikon 33. Denzitet zida jednjaka (HU) na MDCTpost HRT u pacijenata sa pCR i non-pCR.

ROC analizom je potvrđeno da je na osnovu vrednosti denziteta zida u regiji tumora posle HRT, moguće predvideti kompletan odgovor na HRT (pCR), dok na osnovu debljine zida jednjaka izmerene posle HRT MDCT-om, nije (**Grafikon 34, Tabela 33**).



Grafikon 34. ROC analiza denziteta zida_{postHRT} i debljine zida_{postHRT} u diskriminaciji pCR od non-pCRs (AUC: area under the curve).

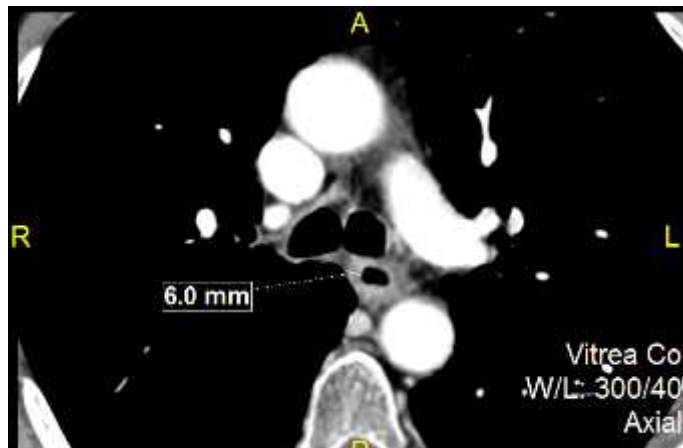
Nije na ena je statisti ki zna ajna korelacija izme u procenta smanjenja debljine zida ($r_s=0,241$, $p=0,192$), kao ni procenta ($r_s=0,316$, $p=0,083$) i apsolutnog smanjenja denziteta zida ($r_s=0,301$, $p=0,100$), izmerenih kontrolnim MDCT pregledom posle HRT, u regiji ranije vizualizovanog tumora i potpunog patohistološkog odgovora na HRT (pCR).

Tabela 34. Procenat smanjenja debljine zida i denziteta zida jednaka na MDCT-u posle HRT u odnosu na inicijalni MDCT, u T0 i T+ na PH (pCR vs. non-pCR).

	pCR	Non-pCR	t	p
% smanjenja debljine zida	45,7±17,8	33,9±17,9	1,711	0,098
% smanjenja denziteta	24,8±8,6	13,7±17,1	1,924	0,064
Smanjenje denziteta (HU)	23,2±9,5	13,5±14,9	1,874	0,071

t: t test za dva nezavisna uzorka; **: $p<0,01$; *: $p<0,05$

Na *slikama 19 i 20* prikazani su primeri MDCT nalaza posle HRT u bolesnika sa pCR (TRG 1) i non-pCR (TRG 3).



Slika 19. MDCT postHRT u bolesnika sa pCR (PH: pyT0 N0 M0; TRG 1): ravnomerno, cirkumferentno, diskretno zadebljao zid, ne vidi se rezidualni tumor.



Slika 20. MDCT postHRT u bolesnika sa pPR (PH: pyT3 N2 M0; TRG 3): vidi se rezidualni tumor- hiperdenzne zone unutar neravnomerno zadebljalog zida.

4.9.5.2. Prediktivna vrednost perfuzionih parametara posle HRT u proceni pCR

Perfuziona CT studija je ura ena posle HRT u 27 pacijenata (41%), koji su kasnije radikalno operisani.

Od svih perfuzionih parametara tumora koji su testirani (BF_{postHRT} , BV_{postHRT} , MTT_{postHRT} i PS_{postHRT}), na ena je statisti ki zna ajna korelacija izme u **pCR** i BF_{postHRT} ($r_s=-0,749$, $n=27$, $p<0,001^{**}$), BV_{postHRT} ($r_s=-0,695$, $n=27$, $p<0,001^{**}$), MTT_{postHRT} ($r_s=0,408$, $n=27$, $p<0,035^*$). i Na ena je statisti ki zna ajna razlika izme u vrednosti BF_{postHRT} , BV_{postHRT} , MTT_{postHRT} i PS_{postHRT} , u grupama pCR i Non-pCR (*Tabela 35*).

Srednje vrednosti (medijana, ili $X\pm SD$) i razlike izme u perfuzionih parametara izmerenih kontrolnim MDCT pregledom posle HRT, u regiji ranije vizualizovanog tumora i pCR prikazane su u *tabeli 35 i grafikonima 35-38*.

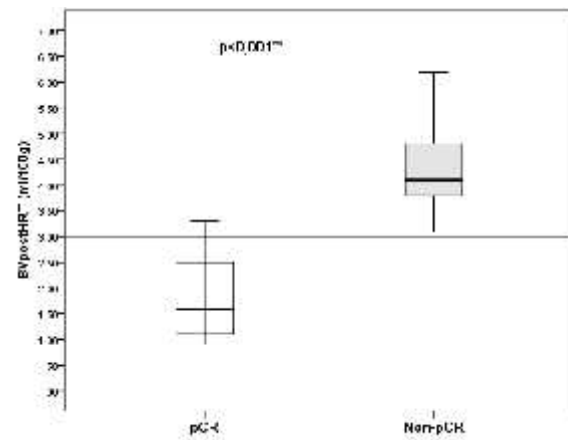
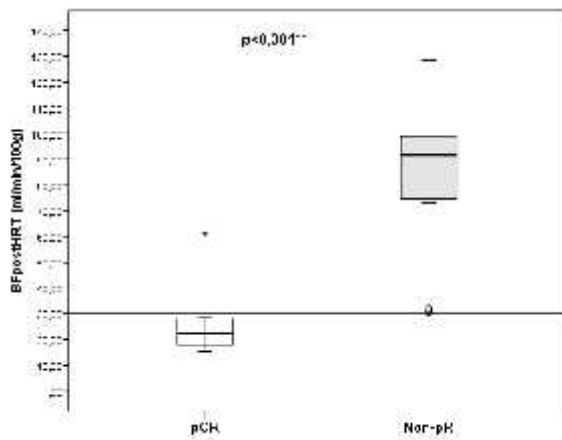
Tabela 35. BF, BV, MTT i PS na postHRTMDCT-u u pacijenta sa pCR i Non-pCR.

	pCR	Non-pCR	Razlika		
			t	Z	p
BF_{postHRT}	22,5 ^{**}	86,0±30,8		-3,818	<0,001
BV_{postHRT}	1,9±0,9 ^{**}	4,3±0,8	4,933		<0,001
MTT_{postHRT}	7,8±4,4 [*]	3,8		-2,078	0,038
PS_{postHRT}	6,4±2,3 [*]	9,1±3,0	2,076		0,048

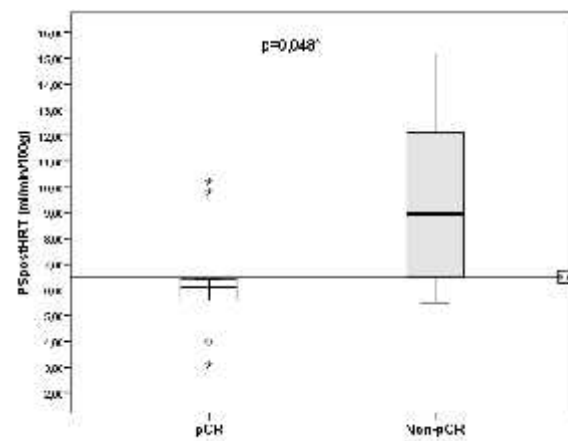
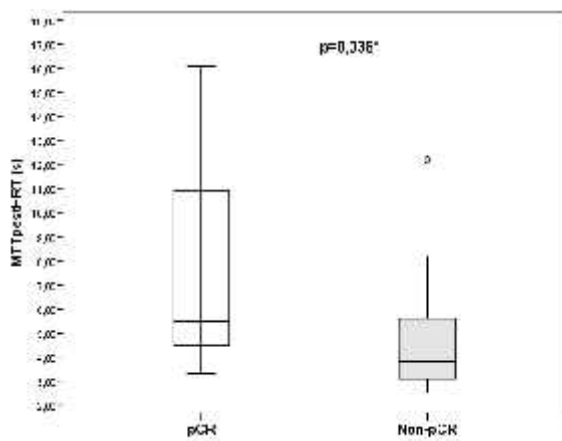
Z: Mann-Whithney test; t: t test za dva nezavisna uzorka; ^{**}: $p<0,01$; ^{*}: $p<0,05$

ROC analizom je potvr eno da je na osnovu vrednosti BF, BV, MTT i PS posle HRT, mogu e predvideti kompletan odgovor na HRT (pCR), dok na osnovu debljine zida jednjaka izmerene posle HRT MDCT-om, nije (*Tabela 36, Grafikon 39*).

Ako se vrednost BF od 30 ml/min/100 g uzme kao grani na (“cut-off”), pCR je predvi an sa pouzdanoš u od 100% (*Tabela 36, Grafikon 35*).



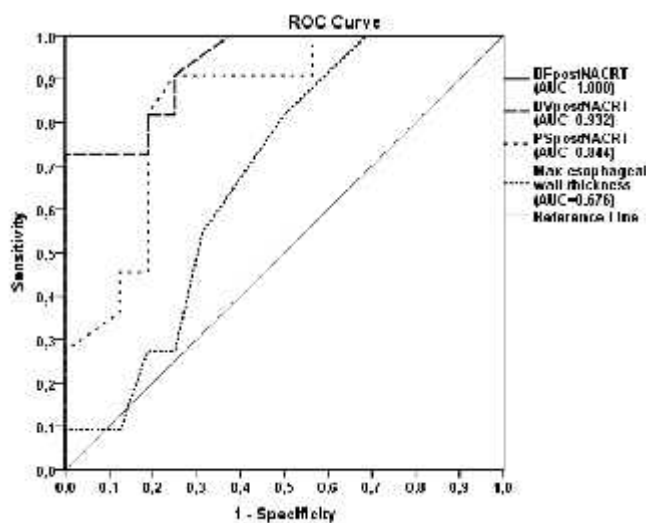
Grafikon 35. $BF_{post\ HRT}$ u pCR i Non-pCR. **Grafikon 36.** $BV_{post\ HRT}$ u pCR i Non-pCR.



Grafikon 37. $MTT_{post\ HRT}$ u pCR i Non-pCR. **Grafikon 38.** $PS_{post\ HRT}$ u pCR i Non-pCR.

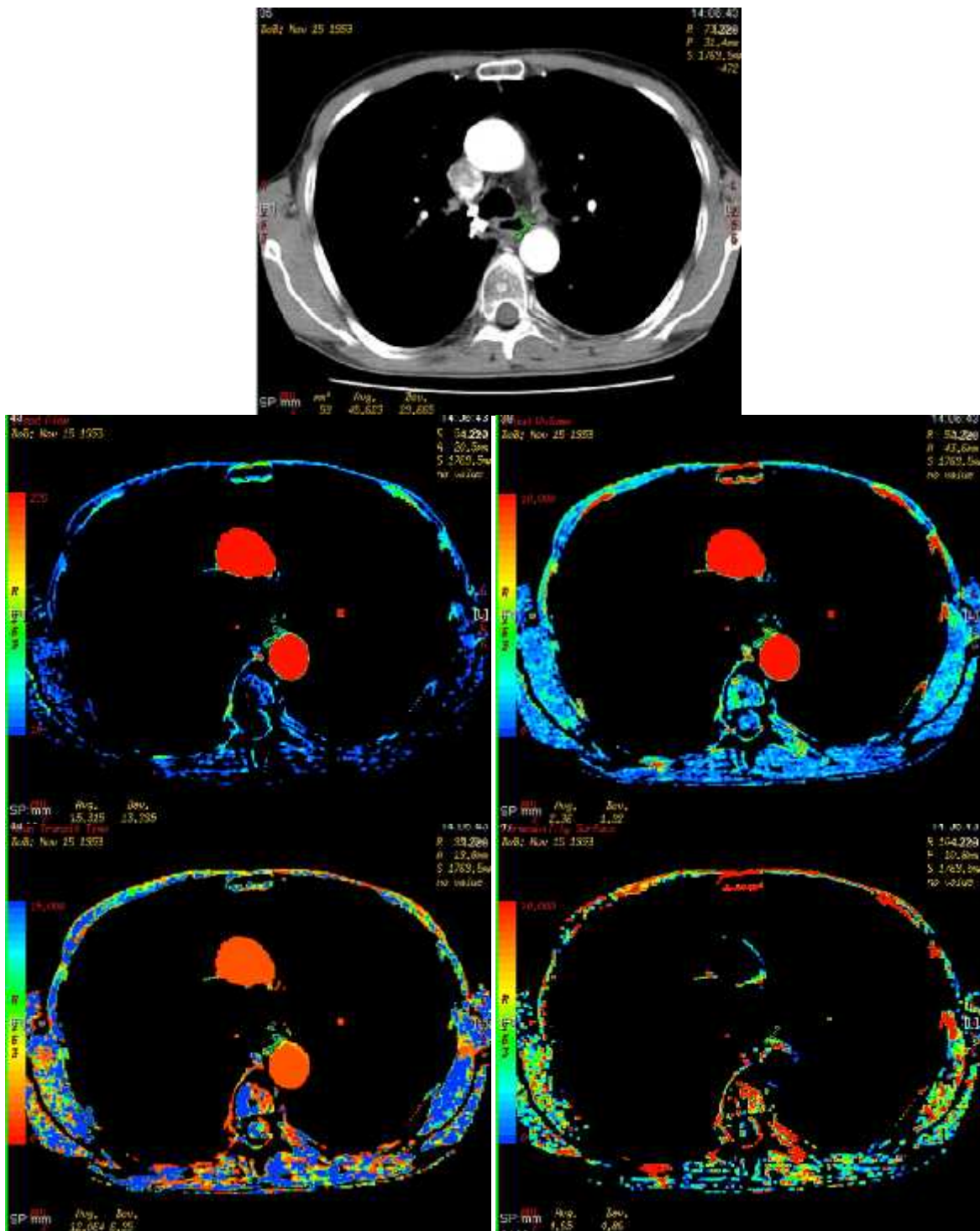
Tabela 36. Rezultati ROC analize $BF_{postNACRT}$, $BV_{postNACRT}$, $MTT_{postNACRT}$, $PS_{postNACRT}$, debljine zida $_{postNACRT}$ i denziteta zida $_{postNACRT}$ u diskriminaciji pCR od Non-pCR (AUC: area under the curve; **: $p < 0.01$). Senzitivnost i specifičnost za predložene cut-off vrednosti $BF_{postHRT}$, $BV_{postHRT}$ i $PS_{postHRT}$ za predikciju pCR.

	ROC			Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost
	AUC	95% interval poverenja AUC	p			
$BF_{post-HRT}$ (ml/min/100 g)	1.000**	1.000-1.000	0.000	<30.0	100%	100%
$BV_{post-HRT}$ (ml/100 g)	0.932**	0.841-1.000	0.000	3.0	81.8%	87.5%
$MTT_{post-HRT}$ (s)	0.801**	0.634-0.968	0.009			
$PS_{post-HRT}$ (ml/min/100 g)	0.844**	0.693-0.995	0.003	6.5	90.9%	75.0%
Maksimalna debljina zida $_{post-HRT}$ (mm)	0.676	0.474-0.878	0.126			
Denzitet zida $_{post-HRT}$ (HU)	0.762*	0.595-0.929	0.020			

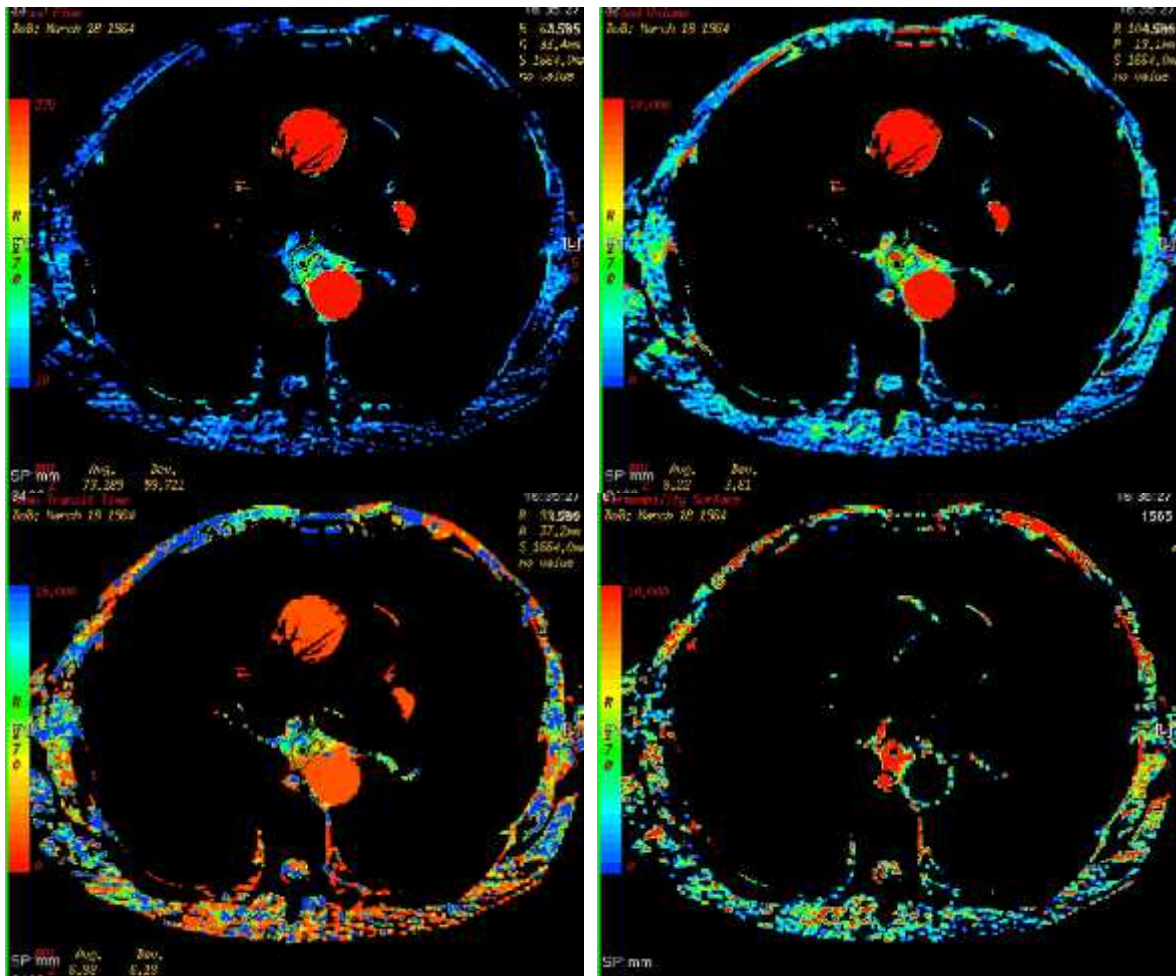


Grafikon 39. ROC analiza $BF_{postHRT}$, $BV_{postHRT}$, $PS_{postHRT}$ i debljine zida $_{postHRT}$ u diskriminaciji pCR od non-pCRs (AUC: area under the curve).

Na slikama 21A-E i 22A-E prikazani su primeri CT perfuzionih studija posle HRT u bolesnika sa pCR (TRG 1) i non-pCR (TRG 3).



Slika 21A-E. CT perfuzione mape posle HRT u bolesnika sa pCR (PH: pyT0 N0 M0; TRG 1). **A.** Jedan od preseka CT perfuzione studije (freehand ROI iscrtan zelenom bojom). **B.** BF (15.3 ml/min/100 g), **C.** BV (2.4 ml/100 g), **D.** MTT (12.1 s), **E.** PS (4.9 ml/min/100 g).



Slika 22 A-E. CT perfuzione mape posle HRT u bolesnika sa non-pCR (PH: pT3 N1 M0; TRG 3). **A.** Jedan od preseka CT perfuzije studije (freehand ROI iscrtan zelenom bojom). **B.** BF (73.3 ml/min/100 g), **C.** BV (5.2 ml/100 g), **D.** MTT (3.6 s), **E.** PS (7.0 ml/min/100 g).

4.9.5.3. Debljina i denzitet zida i perfuzioni parametri u odnosu na TRG

Koeficijenti korelacije izme u TRG i morfoloških karakteristika (debljina i denzitet zida) i perfuzionih parametara izmerenih MDCT-om posle HRT, prikazani su u **tabeli 37**.

Tabela 37. Koeficijenti korelacije izme u TRG i morfoloških karakteristika (debljina i denzitet zida) i perfuzionih parametara detektovanih MDCT-om posle HRT.

TRG	Debljina zida	Denzitet zida	% smanjenja debljine zida	% smanjenja denziteta	Smanjenje denziteta	BF	BV	MTT	PS
r _s	0,398*	0,577**	-0,241	-0,574**	-0,548**	0,745**	0,848**	-0,457*	0,368
n	31	31	31	31	31	27	27	27	27
p	0,027	0,001	0,192	0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,016	0,059

** : p<0,01; * : p<0,05

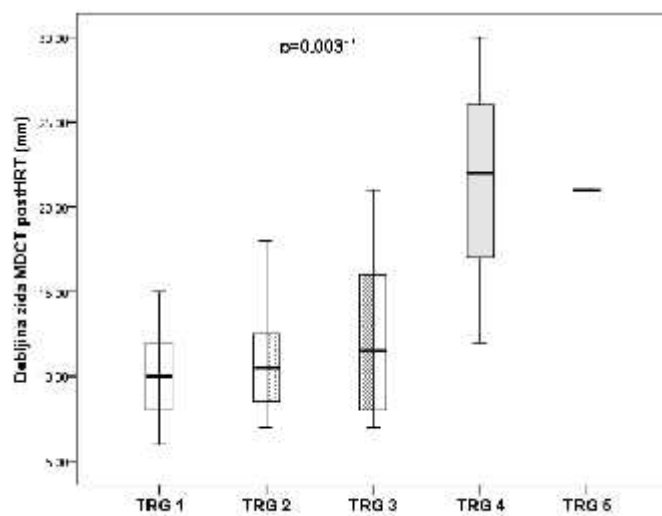
r_S: Spearman-ov koeficijent korelacije ranga;

Srednje vrednosti i razlike izme u debljine i denziteta zida i perfuzionih parametara izmerenih MDCT-om posle HRT, u pacijenata sa TRG 1, TRG 2, TRG 3 i TRG 4, prikazane su u **tabelama 38 i 39** i na **grafikonima 40-45**.

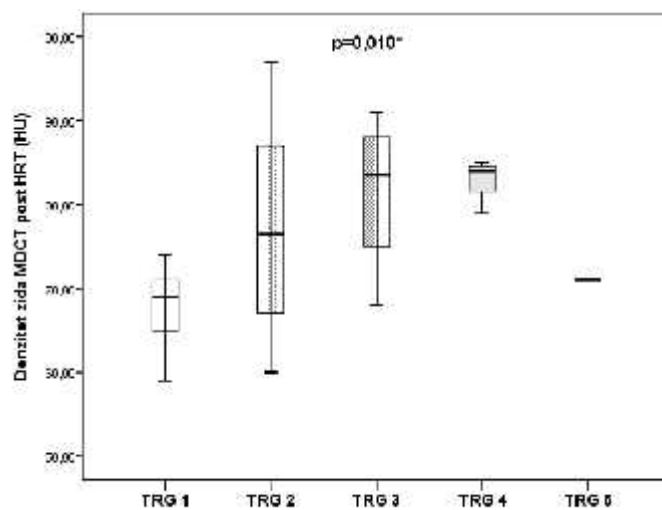
Tabela 38. Srednje vrednosti ($X \pm SD$, ili medijana) debljine zida, denziteta zida, % smanjenja debljine zida, % smanjenja denziteta zida i (apsolutnog) smanjenja denziteta zida post HRT, u odnosu na TRG.

Morfološke karakteristike posle HRT	TRG 1 (n=13)	TRG 2 (n=8)	TRG 3 (n=6)	TRG 4 (n=3)	Razlika		
					X ²	F	p
Debljina zida (mm)	10,3±2,9	11,0±3,5	12,5±5,3	21,3±9,0**		5,150	0,003
Denzitet zida (HU)	67,8±4,6*	77,2±12,7	81,5±8,6	82,7±3,2		4,168	0,010
% smanjenja debljine zida	41,6±12,6	50,0	32,8±19,3	24,0±4,7	2,820		0,420
% smanjenja denziteta	25,9±8,2*	14,3±22,7*	14,8±9,1*	0,4±4,3*		3,288	0,026
Smanjenje denziteta (HU)	24,2±8,8*	14,6±19,0*	14,3±8,8*	0,3±3,5*		3,404	0,023
PH: Debljina zida (mm)	8,1±2,1	9,7±2,5	9,8±5,3	20,0±6,1**		8,331	<0,001

X²: Kruskal-Wallis-ov test; F: jednofaktorska analiza varijanse; ** : p<0,01; * : p<0,05



Grafikon 40. Debljina zida MDCT posle HRT u TRG 1-4.

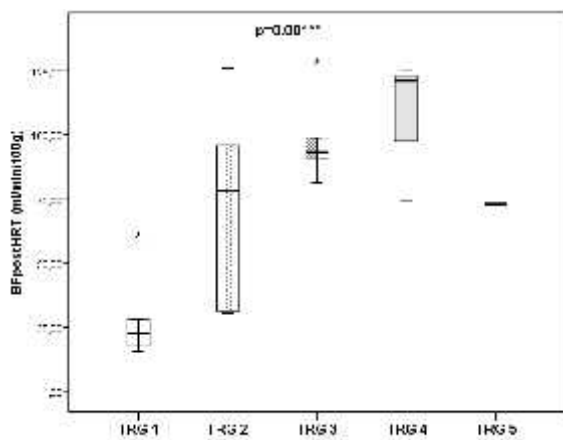


Grafikon 41. Densitet zida MDCT posle HRT u TRG 1-4.

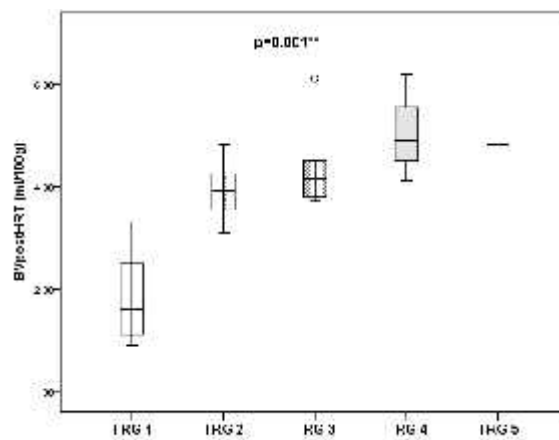
Tabela 39. Srednje vrednosti ($X \pm SD$, ili medijana) BF, BV, MTT i PS post HRT, u odnosu na TRG.

Perfuzioni parametri	TRG 1 (n=9)	TRG 2 (n=8)	TRG 3 (n=6)	TRG 4 (n=3)	Razlika		
					X ²	F	p
BF (ml/min/100g)	22,5**	70,9±36,1	97,8±16,2	106,9±28,1	18,032		0,001
BV (ml/100g)	1,9±0,9**	3,9±0,5	4,1	5,1±1,0	19,564		0,001
MTT (s)	7,9±4,4	5,6±3,3	3,5±0,6	3,6±0,6		1,988	0,132
PS (ml/min/100g)	6,4±2,3	9,2±2,8	8,6±3,6	8,7±3,3		1,587	0,213

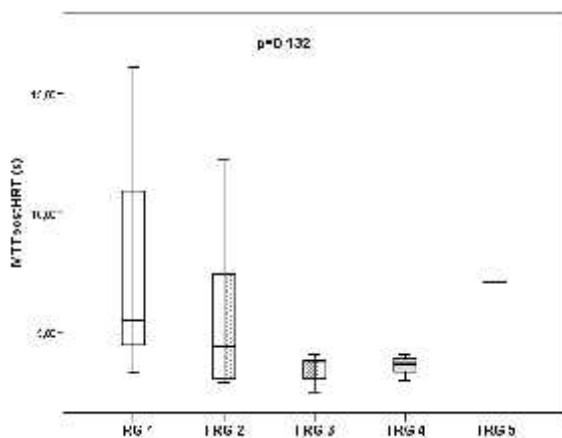
X²: Kruskal-Wallis-ov test; F: jednofaktorska ANOVA; **: p<0.01; *: p<0.05



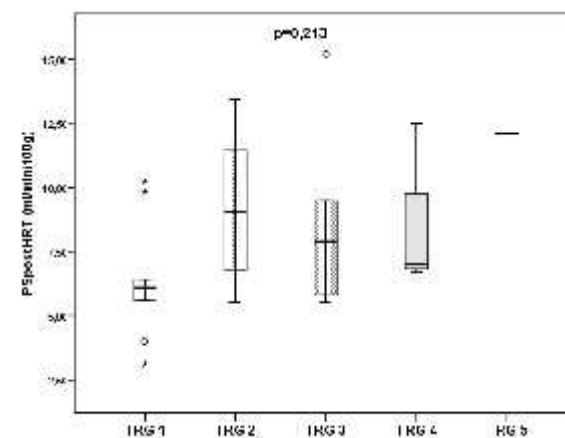
Grafikon 42. BF post HRT prema TRG.



Grafikon 43. BV post HRT prema TRG.



Grafikon 44. MTT post HRT prema TRG.



Grafikon 45. PS post HRT prema TRG.

4.10. Recidiv karcinoma jednjaka u radikalno operisanih bolesnika

U 5 od 31 radikalno operisanih pacijenata (16%), dijagnostikovano je recidiv maligne bolesti. U jednog bolesnika su nađene metastaze u plućima godinu dana posle operacije. U preostala 4 bolesnika potvrđen je lokalni recidiv u periodu od: 6, 12, 13, odnosno 20 meseci posle operacije. U svim četiri bolesnika recidiv karcinoma jednjaka je bio lokalizovan na istom mestu, u gornjem medijastinumu, uz desni zid ezofago-gastro anastomoze (*Slika 23*). Dijametar tumorske mase izmeren MDCT-om u trenutku postavljanja dijagnoze recidiva iznosio je od 35-50mm.

U jedne bolesnice sa pCR (pT0N0M0), 12 meseci posle operacije (transtorakalna ezofagektomija sa proširenom TA limfadenektomijom), nađeno je recidiv karcinoma jednjaka, dijametara 45mm, tipične lokalizacije, u gornjem medijastinumu, uz desni zid ezofago-gastro anastomoze.



Slika 23. Recidiv karcinoma jednjaka godinu dana posle ezofagektomije, na tipičnom mestu.

5. DISKUSIJA

5.1. Karakteristike bolesnika

U našoj seriji pacijenata, žene su bile preko osam puta manje zastupljene nego muškarci (Grafikon 1), što je manje u odnosu na prose nu zastupljenost ženskog pola me u obolelima od karcinoma jednjaka. Prema podacima iz ve ine epidemioloških studija, prose an odnos muškaraca i žena me u bolesnicima sa karcinomom jednjaka je oko 4:1 (3-5, 140, 141). Izuzetak predstavlja Gezira, oblast centralnog Sudana, gde žene ine oko 75% obolelih (142). Prose na starost naših bolesnika je bila 60 godina (Grafikon 2), što se tako e slaže sa navodima u literaturi da starosna struktura pacijenata sa karcinomom jednjaka dostiže pik u 6. i 7. deceniji života (3-7, 140-142). Žene su, u našoj seriji bile u proseku mla e za celu deceniju u odnosu na muškarce, a najmla a pacijentkinja je imala samo 23 godine (Grafikon 3). Podatak o prose no mla oj starosnoj dobi žena obolelih od karcinoma jednjaka u odnosu na muškarce, navodi se i u drugim epidemiološkim studijama (3, 142).

Dva naj eša histološka tipa malignih tumora jednjaka su skvamocelularni (planocelularni) karcinom (SCC) i adenokarcinom. Planocelularni karcinomi su, ukupno uzevši, u celom svetu još uvek procentualno više zastupljeni od adenokarcinoma, mada njihova incidenca u Evropi i zapadnoj Americi opada, dok incidenca adenokarcinoma zna ajno raste u poslednjim decenijama (3, 6, 140). U Kini i Japanu, me utim, dominiraju SCC, ija je incidenca u obe zemlje viša od svetskog proseka, dok su adenokarcinomi jednjaka i dalje veoma retki (141). U našoj seriji su bili zastupljeni isklju ivo skvamocelularni karcinomi, verovatno zbog toga što je neoadjuvantna hemoradioterapija u našim uslovima još uvek uglavnom rezervisana za bolesnike sa ovim histološkim tipom karcinoma jednjaka. Pore enjem ukupnog broja i broja operisanih pacijenata sa karcinomom jednjaka u Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike Klini kog centra Srbije, koja predstavlja nacionalnu referentnu ustanovu za ovo oboljenje, u periodu od 1996.-2000. godine (74) i broj operisanih bolesnika sa karcinomom jednjaka u periodu od 2004.-2008. (78), možemo da primetimo da se broj pacijenata sa SCC jednjaka na godišnjem nivou u ovoj hirurškoj ustanovi ne smanjuje. Na osnovu navedenog pore enja, a

u nedostatku novijih egzaktnih epidemioloških podataka, možemo posredno da zaključimo da se incidenca oboljevanja od planocelularnog karcinoma jednjaka u našoj zemlji u posljednjih petnaestak godina u najmanju ruku ne smanjuje.

5.2. Karakteristike karcinoma jednjaka procenjene inicijalnim MDCT-om

5.2.1. Morfološke karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u

U našoj seriji bolesnika najviše je bilo onih sa karcinomom lokalizovanim u mediodistalnom segmentu jednjaka (Grafikon 6). Kako je dužina tumorom zahvaćenog segmenta jednjaka dostizala i do 13cm, tumori nije je ishodište (centar) bilo u medijalnoj trećini torakalnog jednjaka su do momenta postavljanja dijagnoze dovoljno porasli da se prošire i na distalnu trećinu. Slika 6 je slučaj sa karcinomima proksimalne trećine, koji se tokom vremena šire do ispod visine ravnice traheje, koja prema segmentnoj podeli jednjaka predstavlja granicu između proksimalnog i medijalnog dela. Zato smo, a i radi pouzdanije statističke analize, sve karcinome u našoj seriji podelili na tri segmenta jednjaka: proksimalni, srednji i distalni, u odnosu na lokalizaciju centra tumorske mase (Grafikon 7). Prema ovoj podeli, najviše su u našoj seriji bolesnika bili zastupljeni karcinomi proksimalnog i medijalnog, a znatno manje karcinomi distalnog jednjaka (među kojima je bilo tri koji su zahvatali ezofagogastrični spoj). U većini objavljenih serija o dijagnostici karcinoma jednjaka CT-om, prevladavali su karcinomi distalnog (ukoliko su bili obuhvaćeni i adenokarcinomi), ili medijalnog jednjaka (ukoliko su je činili samo SCC), dok su karcinomi proksimalne trećine bili zastupljeni u manjem procentu (42-45, 143-146).

Srednja dužina karcinoma jednjaka u našoj seriji je iznosila oko 7cm, slično kao prosečna dužina tumora u T3 i T4 stadijumu, koja se navodi u drugim dostupnim studijama (45, 147).

Prosečna maksimalna debljina zida jednjaka zahvaćenog tumorom u našoj seriji je iznosila 18mm, što je identično podacima navedenim u radu Ba-Salamah i sar. (45). U pomenutoj seriji, tumori procenjeni hidro-MDCT-om kao T3, imali su prosečnu debljinu zida $17,3 \pm 6,3$ mm i dužinu $71,0 \pm 31,3$ mm, a tumori procenjeni kao T4, debljinu zida $18,0 \pm 21,8$ mm i dužinu $43,0 \pm 19,8$ mm (45). U seriji Li i sar., prosečna maksimalna debljina

tumorom zahvaćenog zida je bila 14mm, ali su u navedenoj seriji očigledno bili zastupljeni u proseku manji tumori nego u seriji Ba-Ssalamah i sar. i našoj seriji (Tabela 5), jer je prosečna dužina tumora iznosila 4cm, a prosečan volumen 13,3ml (144). I maksimalne vrednosti dužine tumora, debljine zida i volumena tumora, u seriji Li i sar., bile su značajno manje nego u našoj seriji (144).

Denzitet karcinoma jednjaka, meren posle intravenskog davanja kontrasta, u portnovenskoj fazi (scan delay 55s), prosečno je u našoj seriji iznosio 91HU, a kretao se od 60HU do 122HU (Tabela 6). U seriji Umeoka i sar., prosečan denzitet skvamocelularnog karcinoma jednjaka, posle intravenskog davanja kontrasta, u kasnoj arterijskoj fazi (scan delay 35s) bio je 130 ± 18 HU, a u venskoj fazi (scan delay 65s) 111 ± 14 HU (148). Nešto niže postkontrastne atenuacione vrednosti karcinoma jednjaka u našoj seriji, u odnosu na pomenutu seriju (148), mogle bi da se objasne razlikama u količini intravenskog datog kontrasta (100ml kontrasta u seriji Umeoka i sar., a 60-100ml kontrasta, u našoj) i metodologiji merenja denziteta i postkontrastnoj fazi CT pregleda. Naime, Umeoka i sar. su merili denzitet na tri poprečna preseka (148), dok smo mi merili denzitet celog volumena tumora, uključujući i njegov proksimalni i distalni deo (Slika 12B). Treće, pomenuti autori su denzitet tumora opacifikovanog intravenskim kontrastom merili u kasnoj arterijskoj fazi, 35s posle početka intravenskog davanja kontrasta i u venskoj fazi (65s), a mi u portnovenskoj fazi (55s). Iako je zaključak pomenute studije bio da se najbolja postkontrastna opacifikacija, kao i detektabilnost ezofagealnog karcinoma, postiže u kasnoj arterijskoj fazi (35s), mi smo radili jednofazni CT pregled u portnovenskoj fazi (55s), sa ciljem da u jednoj fazi objedinimo detekciju ezofagealnog karcinoma i eventualnih metastatskih promena, u prvom redu u jetri.

U tabeli 6 su prikazane razlike u morfološkim karakteristikama karcinoma jednjaka u odnosu na lokalizaciju. Jasno se vidi da su tumori distalnog jednjaka bili u proseku značajno duži, veći ih poprečni dijametara, maksimalne debljine zida i volumena, a manjih denziteta, u odnosu na tumore medijalnog i proksimalnog jednjaka. I pored toga, svi tumori distalnog jednjaka bili su inicijalno procenjeni kao T3. Karcinomi proksimalnog jednjaka su bili u proseku najmanjih dimenzija i najvećeg denziteta, ali procentualno najviše zastupljeni među tumorima T4 stadijuma. Anatomski položaj jednjaka u medijastinumu,

odnosno distanca izme u zidova jednjaka i susednih anatomskih struktura, razlog je za navedenu diskrepancu izme u velicine i T stadijuma karcinoma jednjaka razliite lokalizacije. Naime, manji prostor gornjeg sprata zadnjeg medijastinuma i blizak odnos proksimalnog jednjaka i traheje, uslovljava da prose no zna ajno manje voluminozni karcinomi proksimalnog jednjaka infiltrišu traheju (T4 stadijum). Nasuprot tome, o igledno je da i znatno ve i tumori distalnog jednjaka mogu u trenutku postavljanja dijagnoze da budu u T3 stadijumu, zbog ve eg prostora donjeg sprata zadnjeg medijastinuma i ve e distance izme u zida jednjaka i susednih anatomskih struktura u tom prostoru.

5.2.2. *TNM stadijum karcinoma jednjaka procenjen inicijalnim MDCT-om*

U trenutku postavljanja dijagnoze, karcinom jednjaka je u ve ini slu ajeva u uznapreovalom stadijumu (TNM: T3-4, N0-3, M0-1). (5, 7). U našoj seriji su bili zastupljeni pacijenti sa uznapreovalim, lokoregionalno ograni enim karcinomom jednjaka (Tabela 7, Grafikoni 8-11), jer ovaj stadijum maligne bolesti predstavlja uslov za neoadjuvantnu hemoradioterapiju (82). Svi bolesnici u našoj seriji su imali tumore inicijalno procenjene kao T3 (80%), ili T4 (20%) (Tabela 7, Grafikon 8), na osnovu kriterijuma za procenu T stadijuma karcinoma jednjaka CT-om, koji su utvr eni u literaturi i navedni u poglavlju Metodologija (14, 39-41). Ovakva distribucija prema T stadijumu je delimi no u saglasnosti sa podacima iz dostupnih studija, jer su u ve ini objavljenih serija bili zastupljeni i tumori T1 i/ili T2 stadijuma (42-45, 133, 143-147). Distribucija bolesnika prema N0/N+ statusu (Grafikon 10), odnosno N stadijumu (Tabela 7, Grafikon 9), uporediva je sa drugim publikovanim serijama (42-45, 133, 143-147).

5.2.3. *Perfuzione karakteristike tumora na inicijalnom MDCT-u*

Prou avanje angiogeneze tumora, ve dugo je veoma aktuelna tema u onkologiji (149). Dokazano je da angiogeneza igra zna ajnu ulogu u rastu i metastaziranju malignih tumora, kao i da je zna ajan faktor u odgovoru malignih tumora na HRT (150). Histopatološka analiza tumora je, me utim, po pravilu fokusirana na histološku gra u samog malignog tumora, a ne na njegovu neovaskulaturu. Detaljnija analiza vaskulature

tumora omogu ena je imunohistohemijskim obeležavanjem endotelnih celija, pomo u monoklonskih antitela CD31 i CD34, ili faktora VIII (151, 152). To dalje omogu ava brojanje, odnosno utvr ivanje gustine (mikro) krvnih sudova ije su endotelne elije prethodno imunohistohemijski obeležene, unutar odre ene (mikro) zapremine tumora: microvessel density (MVD) (153). Procena MVD je stoga ograni ena samo na nekoliko uzoraka biopsije, ili na uzorke postoperativnog resektata.

Dinamski postkontrastni CT, ili CT perfuzija je modalitet CT pregleda koji omogu ava procenu tkivne perfuzije in vivo (150). Axel je 1980. godine prvi predložio na in kvantitativne procene krvnog protoka u moždanom tkivu CT-om, na osnovu kontinuiranog pra enja dinamike promene denziteta tkiva, u toku i posle iv. davanja jednog kontrasta (151, 152). Zbog tehni kih ograni enja prvih generacija CT aparata: dugog vremena skeniranja po jednom preseku i mogu nosti da ponavljano skenira samo jedan presek (maksimalne debljine do 10mm), tehnika CT perfuzije je po ela šire da se primenjuje tek pojavom generacije spiralnih CT-a. Spiralnim CT-om je mogu e posti i zadovoljavaju u brzini skeniranja (npr. jedan presek u sekundi), za pouzdano pra enje dinamike postkontrastne atenuacije tkiva, ali je ponavljano skeniranje i dalje limitirano na jedan presek po rotaciji. Uvo enjem multi-detektorskih CT aparata (MDCT) u klini ku praksu, omogu en je prikaz perfuzije celog, ili ve eg dela volumena tumora, u zavisnosti od broja detektora kojim aparat raspolaže i veli ine tumora (114-116). MDCT perfuzija se koristi za dijagnozu malignih tumora i metastaza, prognozu agresivnosti tumora, predikciju i procenu odgovora tumora na radio i hemoterapiju (113-124, 153-161). Na osnovu vrednosti CT perfuzionih parametara mogu e je razlikovanje neoplazme od zdravog tkiva, malignih od benignih tumora, visokoagresivnih od niskoagresivnih tumora, kao i tumora koji su dobro odgovorili na radio i hemoterapiju od onih koji nisu (113-124, 153-161).

Vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, koje smo utvrdili inicijalno, pre HRT, metodom CT perfuzije (Tabela 3, Grafikoni 8-11), u saglasnosti su sa podacima publikovanim u tri dostupne studije, u kojima je koriš en isti softver za CT perfuzije koji smo i mi koristili (Perfusion 3.0 GE) (47, 48, 162). Tako e, visoko statisti ki zna ajna razlika izme u perfuzionih parametara malignog tumora i zdravog tkiva, koja je pokazana u ve em broju studija (119, 120, 122, 157, 161-163), potvr ena je i u našoj seriji (Tabela 3,

Grafikoni 8-11). Značajno više vrednosti BF, BV i PS, a kraće MTT u tkivu karcinoma jednjaka, u odnosu na tkivo susednog skeletnog mišića, reflektuju morfološke i funkcionalne razlike neovaskularizacije i vaskularizacije zdravog tkiva. Krvni sudovi u malignom tumoru su tortuozni, fragilni i hiperpermeabilni zbog prisustva interendotelnih šuplina i intra elijskih pora, isprekidane bazalne membrane i odsustva glatkih mišićnih elija i pericita u zidu (153, 164-167). Pristni su arteriovenski (AV) šantovi, neki krvni sudovi su slepo zatvoreni, haotično su raspoređeni i neravnomerne gustine u neoplastičnom tkivu (164-167). Zbog narušene strukture i arhitektonike neovaskulature, krvni protok je neujednačene brzine, od ubrzanog, kroz AV šantove, preko usporenog kroz tortuozne krvne sudove, do odsutnog, ili reverznog protoka, zbog slepo zatvorenih krvnih sudova, ili kolapsa nekih krvnih sudova. Kolaps novostvorenih krvnih sudova u neoplazmi je prouzrokovan povećanim pritiskom u intersticijumu usled prelaska makromolekula i krvnih elemenata iz intravaskularnog u međuelijski prostor kroz hiperpropustljivi zid krvnih sudova (167). Ovo dovodi do regionalne hipoksije unutar tumora, uprkos gušćoj vaskularnoj mreži (prosečno veći MVD nego u zdravom tkivu) (153, 167).

Kako navedene strukturne i funkcionalne karakteristike neoangiogeneze reflektuje koji od CT perfuzionih parametara? Blood flow (BF) - protok krvi kroz tkivo (ml/min/100g tkiva), uslovljen je gustinom, tokom i širinom lumena prohodnih krvnih sudova, a to su oni sa otvorenim lumenom, kroz koje krv cirkuliše. BF se stoga smatra glavnim pokazateljem oksigenacije tkiva (114, 115, 150, 168, 169). Blood volume (BV) - ukupan volumen krvi u krvnim sudovima (ml/100g tkiva), uslovljen je prvenstveno gustinom krvnih sudova u tkivu (114, 115, 150, 168, 169). U nekoliko studija pokazana je korelacija između MVD i BV tumora (162, 164, 170-173). Nasuprot tome, nije utvrđena korelacija između BF i MVD karcinoma želuca i kolona (154, 134). Permeability surface area product (PS) - proizvod permeabilnosti i ukupne površine vaskularnog zida (ml/min/100g tkiva), prvenstveno zavisi od permeabilnosti vaskularnog zida, ali i od ukupnog volumena krvnih sudova u tkivu (114, 115, 150, 168, 169). Mean transit time (MTT) - prosečno vreme prolaska krvi kroz krvne sudove tkiva (s), uslovljeno je oblikom i širinom lumena krvnih sudova, kao i pritiskom u intersticijumu (114, 115, 150, 168, 169).

Utvrđili smo statistički značajnu negativnu korelaciju između BF i MTT u tkivu tumora (brži protok krvi i kraće vreme tranzita kroz krvne sudove), pozitivnu korelaciju između BV i PS (veći i ukupan volumen intravaskularnog prostora i veći PS, zbog veće površine hiperpropustljivog vaskularnog zida) i pozitivnu korelaciju između MTT i PS (duže vreme tranzita kroz krvne sudove i veća permeabilnost). Inverzna korelacija između BF i MTT proističe i iz matematičke metodologije izražavanja ovih parametara u svim kinetičkim modelima i utvrđena je po pravilu u dostupnim studijama za različite tipove tkiva (47, 48, 113-124, 151-178). Nije namena statistički značajna povezanost u našoj seriji između BF i BV tumora ($r=0,178$; $p=0,259$), a utvrđena je za zdravo tkivo miši a ($r_s=0,532^{**}$; $p<0,001$) (veći broj funkcionalnih krvnih sudova i bolja perfuzija). U miškom tkivu, međutim, MTT nije značajno koreliralo sa PS ($r=0,250$; $p=0,110$), kao što je bio slučaj u neoplastičkom tkivu, a što se može objasniti malom permeabilnošću u normalnom građevini krvnih sudova zdravog mišnog tkiva. Makarić i sar. su u svojoj seriji od 55 bolesnika sa uznapredovalim SCC jednjaka utvrđili statistički značajnu korelaciju između BF i BV tumora, što nije bio slučaj u našoj seriji, kao i između BF i MTT, ali ne i između BV i MTT, što se slaže sa našim rezultatima (48).

Analizirajući povezanost između perfuzionih parametara i morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka (Tabela 9), našli smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju između tBF i denziteta tumora ($r_s=0,610^{**}$; $p<0,001$) i negativnu korelaciju između tMTT i denziteta ($r_s=-0,642^{**}$; $p<0,001$), što je razumljivo jer su i BF i postkontrastna atenuacija tumora uslovljene gustinom prohodnih krvnih sudova u tkivu tumora. tBV pozitivno korelira sa volumenom tumora ($r_s=0,341^*$; $p=0,027$), što se slaže sa rezultatima drugih studija (174, 175), a može se objasniti većom gustinom novostvorenih krvnih sudova u voluminoznijim tumorima, zbog intenzivnije neoangiogeneze usled povećane potrebe brzorastajuće neoplazme za nutrientima i kiseonikom. Našli smo statistički značajnu povezanost između tMTT i lokalizacije tumora ($r_s=0,377^*$; $p=0,014$), kao i između tPS i lokalizacije ($r_s=0,322^*$; $p=0,038$) i AP dijametara tumora ($r_s=0,421^{**}$; $p=0,006$) (Tabela 9). Tumori proksimalnog jednjaka su imali značajno veći BF i kraće MTT, kao i manji PS, dok su tumori medijalnog jednjaka imali veći BV i PS, a nešto manji BF i duže MTT (Tabela 10). Registrovana je povezanost između BV i PS tumora i histološkog G diferencijacije,

koja me utim, nije dostigla nivo staisti ke zna ajnosti ($p=0,89$ i $p=0,52$), što je možda posledica malog statisti kog uzorka (26 pacijenata). Ipak, prikazani rezultati mogu da ukažu na obimniju neovaskularizaciju u slabije diferentovanom, brzorastu em neoplasti nom tkivu.

5.2.4. Pore enje perfuzionih parametara karcinoma jednjaka dobijenih primenom razli itih matemati kih algoritama

Postkontrastna atenuacija tkiva zavisi od slede ih faktora: denziteta u lumenu “ulazne” arterije) (arterijski input), kinetike distribucije krvi duž kapilarnog zida, propustljivosti kapilarnih zidova i volumena intersticijalnog prostora (150). Predloženi su razli iti farmakodinamski modeli koji omogu avaju kvantitativnu procenu mikrovaskularnih parametara tkiva: BF, BV, MTT, PSAP (permeability-surface-area product), intersticijalni volumen, koeficijent ekstrakcije (150). Komercijalno dostupni softveri za CT perfuziju koji se najšire koriste u svakodnevnoj praksi, zasnovani su na tri razli ita kineti ka modela: model jednog odeljka (one-compartment), ili “maximum slope” (MS) (Fick-ov princip), model dva odeljka (two-compartment), ili Patlak-ov model i model raspodeljenih parametara (distributed parameter), ili prošireni deconvolution model (Johnson i Wilson model) (113, 114, 116, 117, 168, 169, 176). Maximum slope (one-compartment) je najjednostavniji kineti ki model. MS algoritam se zasniva na Fick-ovom principu, koji pretpostavlja da intravaskularni i ekstravaskularni prostor predstavljaju jedan odeljak (kompartiment) (168). Ovo je ta no samo u toku tzv. “prvog prolaza” (first pass) kontrasta kroz arterijske i kapilarne krvne sudove tkiva, tj. pre pojave kontrasta u venskim krvnim sudovima. Primenom MS algoritma, mogu e je izra unati samo BF i BV, ali ne i PS, što je detaljno objašnjeno u poglavlju Metodologija (Slika 11A-D) (116, 134, 135). Patlak-ov model (two-compartment) podrazumeva postojanje dva odvojena odeljka (kompartimenta): intravaskularni i ekstravaskularni ekstracelularni prostor i zasniva se na pretpostavci da se kontrast kre e isklju ivo jednosmerno: iz intravaskularnog u estravaskularni me u elijski prostor, a zanemaruje se povratni fluks kontrasta iz intersticijuma u venski sistem (176). Patlakovim analiti kim modelom mogu e je izra unati

BV i PS (114, 117, 176). Treći model: adiabatska aproksimacija raspodeljenog parametarskog modela, ili prošireni deconvolution model, uzima u obzir promenu gradijenta koncentracije kontrasta u intravaskularnom prostoru (kapilarima), odnosno pretpostavlja da koncentracija kontrasta linearno opada na putu od “arterijskog ulaza” (arterial inlet) do “venskog izlaza” (venous outlet) (113, 168, 176). Ovim algoritmom izrađuju se BF, BV i MTT, a proširenjem deconvolution modela, koriste i tzv. “distributed parameter model”, koji uzima u obzir i povratni fluks kontrasta iz međuvaskularnog prostora u intravaskularni prostor, izrađuje se PS (113, 168, 176).

U veći dostupnih radova koji se odnose na kvantitativnu procenu perfuzionih parametara karcinoma jednjaka i želuca i njihovu korelaciju sa MVD i ekspresijom VEGF (vascular endothelial growth factor), histološkim gradusom i patološkim stadijumom, korišćen je MS CT perfuzioni algoritam (120, 163, 170, 171, 177, 178), a samo u jednom, deconvolution algoritam (162). U dve studije u kojima su analizirane vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, kao faktor predikcije i procene odgovora na HRT, korišćen je komercijalno dostupan softver za CT perfuziju zasnovan na proširenom deconvolution modelu (47, 48). Zapažali smo različite vrednosti istih perfuzionih parametara, objavljene u pomenutim radovima, a koje su dobijene različitim komercijalno dostupnim CT perfuzionim softverima. Zato smo smatrali da bi bilo od kliničkog značaja da utvrdimo da li različiti CT perfuzioni algoritmi, primenjeni na isti tumor, daju uporedive vrednosti odgovaraju ih perfuzionih parametara, što bi omogućilo validno poređenje podataka dobijenih u različitim studijama. U tom cilju smo poredili vrednosti BF i BV karcinoma jednjaka dobijenih 64-MDCT perfuzionom studijom, korišćenjem deconvolution CT perfuzionog softvera (Perfusion 3.0 GE), sa vrednostima istih perfuzionih parametara izrađanih metodologijom MS, za isti volumen tumora, što je detaljno objašnjeno u poglavlju Metodologija (Slike 11A-D).

Srednje vrednosti BF i BV dobijene deconvolution, odnosno MS analizom, prikazane su u tabelama 11 i 12. Vrednosti $BF_{deconvolution}$ (medijana: 74.75 ml/min/100 g, raspon: 18.00-230.50), dobijene analizom “presek-po-presek”, značajno su veće od vrednosti BF_{ms} (25.39 ml/min/100 g, raspon: 7.13-96.41), dok su vrednosti $BV_{deconvolution}$ (5.70 ml/100 g, raspon: 2.10-15.90) značajno manje od vrednosti BV_{ms} (9.37 ml/100 g, raspon: 3.44-

19.40) (Tabela 11). Slike ne prosečne vrednosti perfuzionih parametara i razlike između njih, dobijene su i analizom celog volumena tumora u dužini od 4cm (Tabela 12). Vrednosti oba para perfuzionih parametara su međusobno dobro korelirane ($p < 0,001$) (Tabele 11 i 12). Bland-Altmanovom analizom stepena slaganja našli smo da odnos $BF_{\text{deconvolution}} / BF_{\text{ms}}$ za isti uzorak tumora (ROI), prosečno iznosi 2,8 (faktor konverzije), dok odnos $BV_{\text{deconvolution}} / BV_{\text{ms}}$ prosečno iznosi 0,6 (Grafikoni 16A-D i 17A-D). Pošto su rasponi dobijenih vrednosti faktora konverzije široki: od 1,1 - 6,8 za BF, odnosno od 0,3 - 1,1 za BV, zaključujemo ili smo da pouzdana konverzija između odgovarajućih perfuzionih parametara, dobijenih različitim perfuzionim algoritmima (deconvolution i MS), za isti tumor, nije moguća.

Naši, nedavno publikovani rezultati o neslaganju vrednosti perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, koji su izražavani korišćenjem metodologije dva različita CT perfuzionog algoritma (179), u skladu su sa podacima iz malobrojnih dostupnih studija za druge tipove karcinoma, u kojima su autori takođe poredili vrednosti perfuzionih parametara za isti tumor, dobijene različitim CT perfuzionim algoritmima i zaključujemo ili da se ove vrednosti međusobno ne slažu (116, 176, 180). I pregledom literature jasno se vidi da se značajno manje vrednosti BF, a veće BV, za iste tipove karcinoma, dobijaju primenom maximum slope CT perfuzionog algoritma, u odnosu na široko korišćen, komercijalno dostupan algoritam zasnovan na deconvolution kinetičkom modelu (Perfusion 2.0, 3.0, ili 4.0 GE) (**Tabela 40**) (47, 48, 113, 119, 120, 122, 124, 134, 157, 162, 163, 170, 171, 175, 177-179, 181-184). Zbog toga je u budućnosti potrebno utvrditi koja od dostupnih metodologija analize CT perfuzionih parametara najpouzdanije reflektuje stvarnu perfuziju malignih tumora, što bi se moglo postići i poređenjem CT perfuzionih parametara dobijenih različitim CT perfuzionim algoritmima sa drugim referentnim metodama za procenu perfuzije tkiva. Na osnovu naših iznetih rezultata i poređenja sa drugim podacima navedenim u literaturi, možemo da zaključimo da je validna komparacija perfuzionih parametara tumora jedino moguća ako je, u najmanju ruku, korišćena ista metodologija za njihovo izražavanje, a poželjno je i identična verzija CT perfuzionog softvera. U tom smislu, potrebno je oformiti odvojene baze podataka o vrednostima perfuzionih parametara

koji su dobijeni primenom razli itih CT perfuzionih algoritama (*Tabela 40*), da bi se omogu ilo valjano pore enje rezultata razli itih studija.

Tabela 40. Vrednosti BF i BV za razli ite tipove tumora, dobijene primenom maximum slope (MS) i deconvolution analizom CT perfuzije: pregled literature.

Studija	Tip karcinoma i broj pacijenata	Perfuzioni softver i proizvo a	Metod analize	BF (ml/min/100 g) (Raspon)	BF (ml/100 g) (Raspon)
Chen TW et al; 2009. (120)	Ezofagealni SCC (41)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips	Maximum slope	31.83 ±24.76 (10.4-111.3)	12.57 ±5.15 (2.9-25.6)
Chen TW et al; 2011. (177)	Ezofagealni SCC (31)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips		28.85±20.29 (11.3-104.4)	12.13 ±5.21 (3.4-23.7)
Chen TW et al; 2011. (170)	Ezofagealni SCC (59)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips		33.27±24.15	12.45 ±12.22
Chen TW et al; 2012. (178)	Ezofagealni SCC (32)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips		38.47 ±30.26	11.82±6.06
Djuric-Stefanovic A et al; 2013. (179)	Ezofagealni SCC (35)	Manuelno ra unanje iz ATTD grfikona		25.39 (7.13-96.41)	9.37 (3.44-19.40)
Yao J et al ; 2010. (163)	Gastri ni adenoCa (58)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips		31.46±17.08	19.42±14.58
Yao J et al; 2012. (171)	Gastri ni adenoCa (37)	Briliance perfusion 2.1.1, Philips		31.3±15.8 (9.2-80.4)	17.8±10.5 (4.5-50.2)
Li ZP et al; 2005. (134)	Kolorektalni adenoCa (37)	Manuelno ra unanje iz ATTD grfikona		39.74 (15.6-64.8)	
Kandel S et al; 2009. (157)	Pankreati ni adenoCa (30)	Sopstveni softver		32±28 (8-138)	
Delrue L et al; 2012. (181)	Pankreati ni adenoCa (19)	Syngo MMWP, Siemens		28.7±17.1	6.19±2.93
Song T et al; 2012. (162)	Ezofagealni SCC (50)	Perfusion 3.0 GE Healthcare	Deconvolution	116.71 ±47.59	6.74±2.70
Makari Y et al; 2007. (48)	Ezofagealni SCC (55)	Perfusion 2.0 GE Healthcare		75.6±35.5	4.28±1.84
Hayano K et al; 2007. (47)	Ezofagealni SCC (31)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		90.17±49.50	5.80±2.97
Djuric-Stefanovic A et al; 2013. (179)	Ezofagealni SCC (35)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		74.75 (18.00-230.50)	5.70 (2.10-15.90)
Surlan-Popovic K et al; 2009. (182)	SCC glave i vrata (20)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		70.4±7.9	6.1±1.9
Bisdas S et al; 2009. (175)	Orofaringealni SCC (21)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		78.9±10.2	4.6±0.9
Bisdas S et al; 2010. (124)	SCC glave i vrata (84)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		82.9±28.7 (34-198)	5.5±1.7 (2.4-10)
Bellomi M et al; 2007. (122)	Rektalni adenoCa (25)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		65.4 (44.3-107.0)	5.5 (4.5-6.4)
Sahani DV et al; 2005. (113)	Rektalni adenoCa (15)	Perfusion 2.0 GE Healthcare		60.33±29.13	3.78±1.01
Goh V et al; 2006. (183)	Kolorektalni adenoCa (65)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		81.1±28.9	5.9±1.3
Goh V et al; 2008. (184)	Kolorektalni adenoCa (47)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		73.2±33.6	5.9±1.3
Goh V et al; 2006. (119)	Kolorektalni adenoCa (10)	Perfusion 3.0 GE Healthcare		91.1±31.1	6.1±1.3
Goh V et al; 2011. (176)	Kolorektalni adenoCa (30)	Perfusion 3.0, and 4.0 GE Healthcare		66.4±29.3 (79.9±25.9)	4.42±1.63 (7.08±4.42)

SCC: squamous cell carcinoma; AdenoCa: adenocarcinoma; ATTD: arterial-tumor-time-density grafikon

5.3. Neoadjuvantna hemoradioterapija

Posle objavljenih rezultata nekoliko randomiziranih multicentri nih studija (Radiation Therapy Oncology Group: RTOG 85-01, 94-05, 92-07), konkomitantna neoadjuvantna hemo-radioterapija (HRT) je postala široko prihvaćena terapijska opcija u multimodalnom tretmanu uznapredovalog karcinoma jednjaka (82, 89, 90, 92, 94-99, 185-189). Ciljevi ovakvog terapijskog pristupa su: smanjenje veličine tumora (“downsizing”), odnosno stadijuma maligne bolesti (“downstaging”) i eradikacija eventualno postojeće mikrometastaze (82). I novije studije u kojima su analizirani efekti različitih modaliteta liječenja karcinoma jednjaka, uglavnom su pokazale korist od trimodalne terapije (hemoterapija, radioterapija i hirurgija), u poređenju sa samo hirurgijom, ili radioterapijom (188-192). Najveći procenat naših bolesnika ličeno je hemoradioterapijom u Institutu za onkologiju Srbije, po modifikovanom De Gramont protokolu (82, 193), što je detaljno navedeno u poglavlju Metodologija. Svi su primili punu predviđenu dozu radioterapije (45-50,4Gy). Polovina njih (55%) je primila kompletnu predviđenu dozu hemoterapije (Cis/5-FU/LV) od 4, ili 5 ciklusa, dok su ostali primili tri, ili manje ciklusa, zbog ispoljene sistemske toksičnosti u toku tretmana (Grafikon 14). Skoro identični podaci o broju primljenih ciklusa HT prikazani su u dve serije pacijenata sa SCC jednjaka ličenih u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije neoadjuvantnom HRT po navedenom protokolu (82, 101). Mi smo utvrdili statistički značajnu povezanost ($p < 0,05$), između broja ciklusa HT, odnosno sprovedenog kompletnog HTR režima i kliničkog odgovora na HRT (Rezultati, poglavlje 4.5). Iako se trend pozitivne korelacije između broja ciklusa HT (odnosno kompletno, naspram nekompletno sprovedenog HRT režima) i patohistološkog odgovora na HRT, održava i kod operisanih bolesnika, rezultati nisu dostigli nivo statističke značajnosti, što je verovatno posledica manjeg statističkog uzorka (31 operisan bolesnik).

5.4. Procena odgovora posle završene neoadjuvantne HRT

5.4.1. Metodologija procene odgovora na HRT

Posle sprovedene neoadjuvantne HRT i to u periodu od 4-6 nedelja po završetku terapije, pacijentima je ra en kontrolni MDCT pregled, po istom protkolu kao inicijalni CT pregled, kao i kontrolni rendgenski i endoskopski pregled jednjaka, radi procene odgovora na HRT, odnosno re-stadiranja.

Kontrolnim MDCT pregledom je analizirano: da li se vizualizuje rezidualni tumor (zadebljanje zida jednjaka, koje se intenzivnije kontrastno opacifikuje od preostalih delova zida), ili ne (Slike 14A-D i 15A-B) i, ukoliko se vizualizuje, njegove dimenzije (dužina, maksimalni popre ni dijametri, maksimalna debljina zida i volumen) i odnos sa okolnim strukturama (T stadijum), lokalizacija, broj i dijametri patološki izmenjenih limfnih vorova (N stadijum) i eventualno prisustvo udaljenih sekundarnih depozita (M stadijum). T, N i M stadijum je procenjivan po istim kriterijumima kao u inicijalnoj dijagnosti koj obradi (13, 14, 39-41), što je detaljno objašnjeno u poglavlju Metodologija 3.3.1.4. U svakog bolesnika (bez obzira da li se prema navedenim CT kriterijumima detektuje rezidualni tumor, ili ne), merena je maksimalna debljina zida na istoj visini na kojoj je merena na inicijalnom CT-u i denzitet zida jednjaka u regiji koja je bila zahva ena tumorom. CT perfuziona studija posle HRT je ra ena i analizirana na isti na in kao što je prethodno opisano za inicijalni MDCT pregled.

Analizom nalaza kontrolnih rendgenskih pregleda jednjaka posle neoadjuvantne HRT, klasifikovali smo ih, prema tipičnim ezofagografskim karakteristikama, u etiri grupe, u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije (Tabela 3, u poglavlju Metodologija 3.3.3.2, slike 16A-B, 17A-B i 18A-C).

Kontrolnim endoskopskim pregledom jednjaka posle HRT detektovano je postojanje stenoze, rezidualnog tumora, ili promena sluznice u regiji ranije postoje eg tumora i eventualno prisustvo tumora u preostalim delovima jednjaka (skip lezije, sinhroni tumor).

Na osnovu nabrojanih elemenata kontrolnog MDCT-a i nalaza rendgenskog i endoskopskog pregleda jednjaka, procenjivan je klinički odgovor karcinoma jednjaka na HRT.

Odgovor na osnovu smanjenja veličine tumora (“downsizing”), je primarno definisan prema kriterijumima za evaluaciju odgovora u radioterapiji i hemoterapiji za ezofagealni kancer Japanskog ezofagealnog društva (47, 82), koji se baziraju na modifikovanim RECIST kriterijumima (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (136), na sledeći način:

-CR (complete response): odsustvo vizualizacije tumora MDCT-om, rendgenskim pregledom i endoskopijom;

-PR (partial response): smanjenje volumena tumora za $\geq 50\%$, mereno MDCT-om

-SD (stable disease): smanjenje volumena tumora za $<50\%$, do povećanja volumena za $<25\%$;

-PD (progressive disease): povećanje volumena tumora za $>25\%$.

Odgovor na osnovu promene stadijuma maligne bolesti (“downstaging”), definisan je na sledeći način (136):

-CR: odsustvo vizualizacije tumora MDCT-om, rendgenskim pregledom i endoskopijom;

-PR: smanjenje volumena tumora za $\geq 50\%$, uz niži, ili isti T stadijum (ali niži od T4), kao i niži, ili isti N stadijum i M0 posle HRT, u odnosu na inicijalni;

-SD: procenjen nepromenjen T stadijum posle HRT u odnosu na inicijalni;

-PD: lokoregionalna i/ili udaljena diseminacija bolesti.

Kompletna (CR) i parcijalna regresija tumora (PR), čine ukupni klinički odgovor na terapiju (RR-response rate). Zbirno, ukoliko je posle HRT klinički procenjen CR, ili PR, smatrali smo da je bolesnik pozitivno odgovorio na neoadjuvantnu HRT (R: responder), a ukoliko je procenjena SD, ili PD, nije odgovorio (NR: non-responder).

5.4.2. Procena odgovora na HRT kontrolnim MDCT-om na osnovu morfoloških karakteristika (debljine i denziteta zida)

U 43% naših pacijenata, kontrolnim MDCT-om, rendgenskim i endoskopskim pregledom posle HRT, nije detektovan rezidualni tumor (Grafikon 19, Slika 14A-D). Debljina zida jednjaka merena u segmentu koji je inicijalno bio zahvaćen tumorom, u ovoj grupi pacijenata, iznosila je od 6-15mm, u proseku 9mm (Tabela 15). Kako je normalna debljina zida jednjaka merena cross-sectional vizualizacionim metodama (EUS, CT, MR), manja od 5mm (14, 24, 40), naši rezultati jasno pokazuju da je zadebljanje zida jednjaka redovna sekvela HRT (Tabela 15, Slika 14B i D). Zbog toga je jedan od zaključaka našeg rada da poznati kriterijum koji je nezaobilazan u inicijalnom stadiranju, da se karcinom jednjaka CT-om vizualizuje kao zadebljanje zida jednjaka >5mm, nije validan u restadiranju posle HRT. Ipak, značajno veća debljina zida merena je u grupi bolesnika sa klinički procenjenim T+ (15mm; 7-30mm), u odnosu na one sa klinički procenjenim T0 (9mm; 6-15mm) (Tabela 15, grafikon 21).

Denzitet zida, međutim, prema našim rezultatima, predstavlja pouzdaniji pokazatelj postojanja rezidualnog tumora od debljine zida (Tabela 15, Slika 15B). Prosečan denzitet zida jednjaka, meren u segmentu koji je na inicijalnom MDCT-u bio zahvaćen tumorom, u grupi pacijenata kod kojih MDCT-om posle HRT nije vizualizovan rezidualni tumor (cT0), iznosio je 69HU, a kretao se u rasponu od 45-78HU (Tabela 15, Grafikon 22). U radu Li i sar. navodi se da je prosečan denzitet zida jednjaka u regiji ranije postojećeg tumora, posle HRT, iznosio $64,35 \pm 12,89$ HU (u rasponu od 34,07 do 94,82HU) (194). To se, međutim, odnosi na celu grupu pacijenata koji su podvrgnuti HRT, bez klasifikacije na one sa kliničkim kompletnim odgovorom tumora (T0) i one sa rezidualnim tumorom posle HRT (T+), kako smo ih mi podelili radi poređenja debljine zida i denziteta u dve grupe. I pored toga, Li i sar. su utvrdili nižu prosečnu vrednost denziteta zida u celoj grupi pacijenata posle HRT (u kojoj su po statistici kojim verovatno i morali da budu zastupljeni i pacijenti sa pCR i oni sa rezidualnim karcinomom, iako se autori o tome precizno ne izjašnjavaju), u odnosu na srednju vrednost denziteta zida u pacijenata sa klinički procenjenim T0 u našoj seriji, što može da se objasni i inicijalno nižim prosečnim vrednostima denziteta karcinoma jednjaka (pre HRT) u grupi pacijenata Li i sar. ($77,62 \pm 9,13$ HU), u odnosu na naše

(91HU), a što je verovatno posledica razlika u metodologiji merenja denziteta i postkontrastnoj fazi CT pregleda (194). Me utim, maksimalna vrednost denziteta u našoj grupi pacijenata sa klini ki procenjenim T0 je bila 78HU, dok je maksimalna vrednost u celoj grupi pacijenata posle HRT u seriji Li i sar. bila znatno ve a: 94HU (148), što odgovara vrednostima denziteta rezidualnih tumora (T+), u našoj seriji. Zna ajan rezultat koji su autori prikazali u pomenutom radu je da je postkontrastni denzitet zdravog zida jednjaka $53,77 \pm 7,04$ HU (raspon: 30,98-68,62HU), u pacijenata koji nisu zra eni, odnosno $55,09 \pm 7,30$ HU (raspon: 37,68-71HU), posle HRT (194). Umeoka i sar. su naveli da je prose an denzitet zdravog zida jednjaka u kasnoj arterijskoj fazi, u njihovoj seriji bolesnika koji nisu zra eni, bio $79,4 \pm 20,6$ HU, a u venskoj fazi: $87,2 \pm 16,5$ HU (148). O igledno je da se srednja vrednost denziteta zida jednjaka koji je ranije bio zahva en tumorom, u našoj grupi pacijenata sa klini ki procenjenim T0 (69HU), skoro poklapa sa maksimalnim denzitetom zdravog zida jednjaka u seriji Li i sar., dok su i maksimalna (78HU) i minimalna vrednost (45HU) u našoj grupi srazmerno ve e od vrednosti koje su navedene u pomenutom radu (194). Sumarno, ako uzmemo u obzir prethodno navedene razlike u postkontrastnoj fazi i metodologiji merenja denziteta u seriji Li i sar. i našoj, možemo da zaklju imo da su vrednosti denziteta zida jednjaka koje smo dobili, u segmentu koji je pre HRT bio zahva en tumorom, a posle HRT je klini ki procenjen kao T0, uporedive sa vrednostima postkontrastnog denziteta zdravog zida jednjaka, koje su izmerene u navedenom radu (194). U studiji Umeoka i sar., me utim, izmeren je ve i postkontrastni denzitet zdravog zida jednjaka u obe faze, što je verovatno posledica ukupno ve e koli ine iv. datog kontrasta (100ml), od one koju su dobijali pacijenti u seriji Li i sar. (80ml) i naši pacijenti (60-100ml) (148, 194).

U grupi naših pacijenata kod kojih je klini ki procenjen T+ posle HRT, prose an denzitet zida zahva enog rezidualnim tumorom je bio 85HU (u rasponu od 59-140HU), bez zna ajne razlike u odnosu na vrednosti denziteta istog tumora pre HRT (Tabela 14), a statisti ki zna ajno ve i ($p < 0,001$), u odnosu na cT0 grupu (Tabela 15, Grafikon 22). Ovakav nalaz ukazuje da se rezidualni tumor posle HRT, sli no postkontrastno opacifikuje kao primarni karcinom jednjaka (pre HRT), što može da predstavlja klju ni faktor u njegovoj detekciji MDCT-om.

Procenat smanjenja debljine zida i relativno i apsolutno smanjenje denziteta zida jednjaka u segmentu zahvaćenom tumorom, u istog pacijenta, pre i posle HRT, tako e se statistički značajno razlikuju ($p < 0,001$), u dve grupe pacijenata: cT0 i cT+ (Tabela 16). Dok se debljina zida jednjaka zahvaćenog tumorom posle HRT, prosečno smanjila za 44,6% ($\pm 16\%$) u grupi pacijenata sa cT0, u grupi sa rezidualnim tumorom se smanjila za 22% ($\pm 19,4\%$). Još je uočljiva razlika u relativnom i apsolutnom smanjenju denziteta zida jednjaka u regiji tumora posle HRT (Tabela 16). Sa jedne strane, smanjenje denziteta zida jednjaka koji je bio zahvaćen tumorom, u grupi pacijenata sa cT0 prosečno iznosi 25%, odnosno 25HU, što je tačno onoliko koliko, prema podacima iz literature, iznosi razlika između postkontrastnog denziteta karcinoma jednjaka i zdravog zida jednjaka (148, 194). Sa druge strane, u grupi sa rezidualnim tumorom (cT+), prosečno smanjenje denziteta iznosi neznatnih 1,4% ($\pm 17,6\%$), odnosno 1,8HU ($\pm 15,1HU$), što potvrđuje da se postkontrastna atenuacija rezidualnog tumora posle HRT ne razlikuje od postkontrastne atenuacije istog tumora pre HRT. U radu Li i sar. navodi se da prosečna razlika između denziteta karcinoma jednjaka i zdravog zida jednjaka iznosi $23,86 \pm 10,59HU$, a u radu Umeoka i sar. ta razlika iznosi $23,5 \pm 19HU$, u venskoj fazi, a $50,6 \pm 23HU$, u kasnoj arterijskoj fazi (148, 194). Treba zbog toga naglasiti, da je pouzdana primena prikazanih rezultata o procentualnom i apsolutnom smanjenju denziteta zida jednjaka u regiji tumora posle HRT, koristeći vrednosti koje smo utvrdili kao kriterijum za diskriminaciju T0 od T+ statusa (Tabela 16), moguće samo pod uslovom da su inicijalni i kontrolni MDCT pregled pacijenta urađeni na istom CT aparatu i po identičnom protokolu (sa istom količinom intravenski datog kontrasta, brzinom davanja kontrasta i u istoj postkontrastnoj fazi).

Na osnovu prethodno iznetih rezultata možemo zaključiti da se rezidualni tumor posle HRT, CT-om vizualizuje kao fokalno, ili cirkumferentno zadebljanje zida, koje je hiperdenzno (intenzivnije postkontrastno opacifikovano), u odnosu na preostali (umereno zadebljao), zid jednjaka (Slike 15B i 20B).

5.4.3. Klinički odgovor na HRT na osnovu smanjenja veličine tumora (“downsizing”) i smanjenja stadijuma tumorske bolesti (“downstaging”)

Poredeći i dimenzije tumora (dužina, poprečni dijametri, debljina zida i volumen) pre i posle HRT (Tabele 5 i 14), jasno se vidi i statistički je dokazano da je kod većine pacijenata (97%), posle neoadjuvantne HRT došlo do smanjenja tumora (“downsizing”) (Grafikon 23A). Prema kriterijumima Japanskog ezofagealnog društva, koje smo koristili za definisanje odgovora na osnovu procenta smanjenja volumena tumora, a koji su prilagođeni RECIST kriterijumima, ukupno 69% pacijenata je imalo pozitivan klinički odgovor tumora na HRT (CR ili PR) (Grafikoni 24A i 23A). U 28 pacijenata (43%), nije vizualizovan rezidualni tumor posle HRT, što može da se definiše kao cCR tumora na HRT (Grafikon 23A).

Kada su, međutim, upoređeni T, N i M stadijum, koji su procenjeni pre i posle HRT (“downstaging”) dobijeni su nepovoljniji rezultati u odnosu na “downsizing”: ukupna stopa pozitivnog kliničkog odgovora iznosi 57%. Kod 6 pacijenata (9%), registrovana je progresija maligne bolesti (zbog detekcije udaljenih metastaza). (Tabela 17, Grafikoni 23B i 24B). U 18 pacijenata (28%), posle neoadjuvantne HRT, klinički je procenjen T0N0M0 stadijum maligne bolesti, što se definiše kao cCR (Grafikon 23B). U 21 od 52 bolesnika sa inicijalno procenjenim T3 stadijumom i 10 od 13 bolesnika sa inicijalno procenjenim T4 stadijumom, primarni tumor je preveden u niži stadijum (Tabela 17), što ukazuje da je u većine pacijenata (95%), posle primene neoadjuvantne HRT, postignuta potencijalna resektabilnost tumora.

U literaturi su navedeni različiti podaci o učestalosti pozitivnog kliničkog odgovora na neoadjuvantnu HT i HRT, u rasponu od 31% do 86% (4). U dve studije japanskih autora, koje su po dizajnu veoma slične našoj (pacijenti sa uznapredovalim SCC jednjaka, RT: 40Gy, HT: Cis/5-FU, procena odgovora CT-om), navode se stope kliničkog odgovora od 68% (47), odnosno 61% (48). U dve do sada publikovane studije iz naše zemlje, urađene u Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, navodi se stopa kliničkog odgovora od 59%, odnosno 43,9% (82, 101). Stopa kliničkog odgovora u našoj seriji od 57%, u rangu je rezultata nabrojanih studija. Smatramo da nabrojani rezultati o procentu pacijenata sa

pozitivnim kliničkim odgovorom, potvrđuju opravdanost primene neoadjuvantne HRT u bolesnika sa uznapredovalim karcinomom jednjaka.

5.4.4. Procena kliničkog odgovora na osnovu endoskopskog nalaza

U 11 od 58 bolesnika (19%), endoskopskim pregledom posle HRT nije viđen rezidualni tumor, koji je, međutim, detektovan MDCT-om (Tabela 18). U 9 od 55 bolesnika (16%), endoskopijom je procenjen CR, dok je na osnovu nalaza rendgenskog pregleda procenjen PR, dok ni u jednom slučaju nije zabeleženo obrnuto (Tabela 19). U odnosu na PH nalaz, kao referentni "zlatni standard", u 9 od 25 slučajeva (36%) endoskopijom je dobijen lažno negativni nalaz, tj. patološkim pregledom je nađen rezidualni tumor, koji prethodno nije viđen endoskopski (Tabela 20). Verovatno je razlog za značajan broj lažno negativnih endoskopskih nalaza je u tome što se rezidualni tumor posle HRT često nalazi u zidu jednjaka, submukozno (100), a često je prisutna i postiradijaciona stenoza, što dodatno otežava endoskopsku eksploraciju.

5.4.5. Procena kliničkog odgovora na osnovu rendgenskog pregleda

U 5 od 55 bolesnika (9%), rendgenskim pregledom jednjaka nije vizualizovan rezidualni tumor, ali je detektovan MDCT-om, a u 3 (5%), na osnovu rendgenskog pregleda je procenjen PR, a MDCT-om CR (lažno pozitivni nalazi) (Tabela 21). U odnosu na patološki pregled kao referentni "zlatni standard", bilo je 6/23 (26%) lažno negativnih, a 2/23 (9%) lažno pozitivnih ezofagografskih nalaza (Tabela 22). Slična proporcija lažno pozitivnih nalaza rendgenskog pregleda jednjaka u odnosu na MDCT i PH, kao "zlatni standard", ukazuje na veliku pouzdanost MDCT-a u proceni CR, u odnosu na ezofagografiju. Uzrok lažno pozitivnih ezofagografskih nalaza je bio to što smo na osnovu vizualizacije granuliranog izgleda sluznice u segmentu ranije postojećeg tumora, što je verovatno bila posledica postiradijacionog ezofagitisa, pogrešno zaključili ili da se radi o PR. Značajan procenat lažno negativnih nalaza ezofagografije, iako nešto manji u odnosu na endoskopiju,

može da se objasni difuznom submukoznom propagacijom rezidua tumora unutar fibroziranog zida jednjaka, bez rendgenski vidljivih defekata u reljefu sluznice.

Prikazali smo karakteristične ezofagografske nalaze posle HRT, koje smo klasifikovali u skladu sa kriterijumima RECIST klasifikacije (Tabele 3 i 23, slike 16B, 17B i 18B-C). Stenoza jednjaka u segmentu koji je zračen je uobičajena, mada ne obavezno prisutan nalaz rendgenskog pregleda posle HRT (Slika 17B i 18B). U literaturi se navodi da je postiradijaciona stenoza jednjaka otkrivana sekvela radioterapije anatomskih struktura medijastinuma, dozama ranga 45-60Gy (20, 195, 196). Kako je radioterapijska doza u HRT terapijskom protokolu kojim su lečeni naši pacijenti, iznosila 45-50,4Gy, razumljivo je da je u većine pacijenata rendgenski vizualizovana postiradijaciona stenoza, kako u onih sa kompletnim odgovorom, tako i u onih sa rezidualnim tumorom (Tabela 23). Diskretne, lokalizovane promene u reljefu sluznice: proširen, ili zbrisan nabor sluznice, ili lakunarni i/ili ivični defekt (nodularna lezija) (Slika 18B-C), predstavljaju patognomoničan ezofagografski nalaz za prisustvo rezidualnog tumora (19, 20, 55, 195, 197). Granulirani izgled sluznice koji se vidi na ezofagografiji, kao što je prethodno pomenuto, može da potekne i od postiradijacionog ezofagitisa, koji se obično razvija tri nedelje od početka radioterapije, a može da perzistira i po završenom zračenju (20, 55). Tumačenje ovakve iregularnosti reljefa sluznice na ezofagografiji kao PR, može da bude uzrok lažno pozitivnog nalaza, naročito ukoliko je kontrolni rendgenski pregled urađen rano po završetku HRT.

Na kraju ovog poglavlja možemo da zaključimo da je rendgenski pregled jednjaka posle HRT koristan za prikaz prisustva, stepena i dužine postiradijacione stenozе, iregularnosti u reljefu sluznice, koje ukazuju na prisustvo rezidualnog tumora i prikaz eventualno postojećeg “skip” tumora, obično u segmentu jednjaka koji je bio van zračenog polja. Odsustvo ezofagografskih znakova koji su karakteristični za prikaz rezidualnog tumora, međutim, ne isključuje eventualno prisustvo fokusa neoplastičnog tkiva u submukoznim slojevima zida.

5.5. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika karcinoma jednjaka detektovanih MDCT-om pre HRT u odnosu odgovor na neoadjuvantnu HRT

Od morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka, najznačajnija i najkonzistentnija prediktivna vrednost u predviđanju kliničkog odgovora na neoadjuvantnu HRT, utvrđena je za lokalizaciju i dužinu tumora ≤ 5 cm u odnosu na >5 cm. Proksimalnija lokalizacija tumora povezana je sa većom verovatnoćom pozitivnog odgovora na HRT. Ako uporedimo grafikone 7 i 20, videćemo da je inicijalno bilo procentualno najviše karcinoma proksimalne trećine jednjaka (Grafikon 7), a da je posle HRT, najmanji procenat rezidualnih tumora u odnosu na broj pre HRT, detektovan u proksimalnoj trećini jednjaka (Grafikon 20). Rezidualni tumor (cT+) je posle HRT nastao u 33% pacijenata sa karcinomom proksimalnog jednjaka, 62% pacijenata sa karcinomom medijalnog i u svih 6 pacijenata koji su imali tumor distalnog segmenta jednjaka (Grafikoni 7 i 20), odnosno obrnuto, najveći procenat kompletnog kliničkog odgovora tumora na HRT (cT0) bio je zastupljen u grupi bolesnika sa centrom primarnog tumora u proksimalnoj trećini jednjaka (67%). Pri tome, procentualna zastupljenost T4 tumora i N+ statusa nije se značajno razlikovala među pacijentima sa tumorima proksimalnog i medijalnog jednjaka (Tabela 7B), ali su tumori proksimalnog jednjaka bili u proseku značajno manji u vreme postavljanja dijagnoze, u odnosu na karcinome medijalnog i, još više, distalnog jednjaka (Tabele 6 i 7B). U starijim radovima, u eri radioterapije jednjaka, upravo se lokalizacija i dužina tumora ≤ 5 cm prema >5 cm, navode kao najznačajniji prognostički faktori za potencijalni odgovor na radioterapiju (81, 196). U tom smislu, dužina tumora do 5cm je predstavljala granicu veličine za primenu radikalne radioterapije, da bi kompletan volumen tumora u zračenom polju bio homogeno ozračen (81). Osim lokalizacije i dužine tumora ≤ 5 cm i >5 cm, za koje je nađena statistički značajna povezanost sa kliničkim i patohistološki procenjenim odgovorom na HRT, klasifikovanim po različitim kriterijumima (RR, RECIST, T0) i neki drugi inicijalni morfološki i klinikopatološki parametri su korelirali sa nekim od kriterijuma za procenu kliničkog i/ili patohistološkog odgovora, pa u tom smislu imaju manju prognostičku vrednost. To su: denzitet tumora (već i inicijalni

denzitet – bolji odgovor), AP dijametar, volumen, N stadijum i N status (N0 vs. N+), svi u smislu inverzne korelacije sa odgovorom (veće vrednosti – lošiji odgovor). Ni jedan od inicijalno procenjenih morfoloških, niti klinikopatoloških parametara karcinoma jednjaka nije značajno korelirao sa TRG, ali je nađena značajna korelacija između ukupne stope patohistološki procenjenog odgovora na HRT i svih inicijalnih morfoloških karakteristika primarnog tumora, osim dužine (lokalizacija, LL dijametar, AP dijametar, maksimalna debljina zida, volumen tumora i denzitet).

Od svih perfuzionih parametara tumora pojedinačno, jedino smo utvrdili statistički značajnu inverznu korelaciju inicijalno kvantifikovanog MTT tumora i kliničkog odgovora na HRT (Tabele 26A-C). Kraće inicijalno srednje tranzitno vreme protoka krvi kroz tumor, prediktor je potencijalno boljeg odgovora na HRT (Tabela 26B, Grafikon 25A). Zapaža se i tendencija boljeg odgovora na HRT karcinoma jednjaka sa pojedinačno višim inicijalnim vrednostima BF, a nižim BV i PS, ali bez dostizanja nivoa statističke značajnosti (Tabele 26A-C). Međutim, zbirnom procenom udružene kombinacije svih četiri perfuzionih parametara koji su inicijalno kvantifikovani u istom tumoru i to: veći BF, a manji BV, MTT i PS, povećava se značajna vrednost u predikciji kliničkog odgovora na HRT (Tabela 26C, Grafikon 25B).

U dva rada dostupna u literaturi o prediktivnoj vrednosti inicijalnih perfuzionih i klinikopatoloških parametara kvamocelularnog karcinoma jednjaka u odnosu na odgovor na HRT i na preživljavanje, Hayano i sar. i Makari i sar. nisu našli povezanost između klinikopatoloških parametara i preživljavanja, ali su dokazali značajnu povezanost između perfuzionih parametara tumora i kliničkog odgovora i preživljavanja (47, 48). Na osnovu rezultata ovih studija japanskih autora, koje su, što je ranije spomenuto, po dizajnu veoma slične našoj, mi smo postavili jednu od hipoteza istraživanja: da morfološke i klinikopatološke karakteristike karcinoma jednjaka inicijalno vizualizovane MDCT-om nisu u korelaciji sa odgovorom tumora na neoadjuvantnu HRT. Makari i sar. su utvrdili značajnu korelaciju između inicijalnog BF, BV i MTT, a Hayano i sar. između BF i MTT karcinoma jednjaka i kliničkog odgovora na HRT, a obe grupe autora su dokazale povezanost između inicijalnog BF tumora i preživljavanja (47, 48), na osnovu čega smo postavili drugu hipotezu istraživanja: da je na osnovu inicijalnih vrednosti perfuzionih

parametara karcinoma jednjaka, izmerenih metodom CT perfuzije pre HRT, mogu e je predvideti odgovor datog tumora na neoadjuvantnu HRT.

Kao što je prethodno izneto, utvrdili smo da dva morfološka kriterijuma: proksimalna lokalizacija tumora i dužina $> 5\text{cm}$, najznačajnije koreliraju sa pozitivnim kliničkim odgovorom na HRT, a da izvesnu prediktivnu vrednost mogu da imaju i denzitet, volumen, N stadijum i N status. Lokalizacija, maksimalni poprečni dijometri, maksimalna debljina zida, volumen i denzitet korelirali su sa patološkim odgovorom na HRT. Li i sar. u seriji od 96 pacijenata sa uznapredovalim (T3-4) SCC jednjaka utvrdili da je inicijalna debljina zida $> 20\text{mm}$, morfološki faktor koji je najznačajnije korelirao sa odgovorom na HRT (198). Volumen tumora je procenjen kao najznačajniji prognostički faktor za odgovor uznapredovalih SCC glave i vrata na intraarterijsku HRT, što je prikazano u radu Van den Broek i sar. (127). Na osnovu svojih rezultata, autori su konstruisali statistički model verovatno e pozitivnog odgovora na HRT na osnovu inicijalnog volumena ovih tumora, koji su prema svojim morfološkim i patohistološkim odlikama veoma slični karcinomima proksimalnog jednjaka (127).

Prediktivna vrednost perfuzionih parametara kvantifikovanih tehnikom CT perfuzije, u odnosu na odgovor tumora na HT i HRT, analizirana je u više studija, većinom za adenokarcinome rektuma i skvamocelularne karcinome regije glave i vrata (113, 122-124, 175, 182, 199). Adenokarcinomi kolona i rektuma sa višim vrednostima BF i kraćim MTT, a SCC glave i vrata sa većim BV su generalno pokazivali bolji terapijski odgovor na HT, ili HRT (113, 122-124, 175, 182, 199). U više puta do sada spominajnim radovima dve grupe japanskih autora, koji se odnose na SCC jednjaka, navedene su cut-off vrednosti inicijalnog BF, na osnovu kojih je mogu e najpouzdanije predviđanje budu egi pozitivnog odgovora na HRT: $\text{BF} > 50\text{ml/min/100g}$ u studiji Hayano i sar. (47), odnosno $\text{BF} > 70\text{ml/min/100g}$, u studiji Makari i sar. (48). U obe studije je utvrđena i negativna korelacija između dužine MTT i odgovora na HRT (što je otkriveno, s obzirom na inverznu korelaciju BF i MTT), a koju smo i mi utvrdili. Inicijalno MTT je prosečno iznosilo $5,4\text{s} (\pm 2,4\text{s})$ u grupi naših pacijenata koji su odgovorili na HRT, a $7,5\text{s} (\pm 3,1\text{s})$ u onih koji nisu, ali, zbog značajne disperzije i preklapanja minimalnih i maksimalnih vrednosti u dve grupe, nije bilo mogu e utvrditi granicu vrednosti MTT za pouzdanu predikciju odgovora na HRT (Tabela 26B).

Tendencija boljeg odgovora na HRT tumora sa inicijalno ve im BF i kra im MTT, a manjim BV i PS, utvr ena je u našoj seriji (Tabele 26B i C, Grafikoni 26 A i B).

Na osnovu rezultata dostupnih studija, sa kojima su u saglasnosti i rezultati koje smo mi dobili, postavljena je hipoteza verovatnog mehanizma odgovora malignog tumora na HRT, u svetlu profila vaskularizacije tog tumora, koji je procenjen na osnovu perfuzionih parametara kvantifikovanih CT perfuzionom studijom (48, 114). Poznato je, naime, da je radiosenzitivnost neoplasti nog tkiva uslovljena stepenom njegove oksigenacije (bolja oksigenacija tumora ve a radiosenzitivnost) (47, 200, 201). BF se, od svih CT perfuzionih parametara, smatra glavnim pokazateljem tkivne oksigenacije (114, 115, 150, 168, 169). Kako je MTT u snažnoj inverznoj korelaciji sa BF, što je pokazano u literaturi i potvr eno u našem radu ($r=-0,864^{**}$; $p<0,001$), sledi da i dužina MTT reflektuje stepen tkivne oksigenacije. To je i potvr eno u studiji Hemphill i sar., koji su direktno merili pritisak kiseonika u moždanom tkivu pomo u mikrosonde plasirane u parenhim mozga i poredili ga sa vrednostima perfuzionih parametara izmerenih istovremeno ra enom CT perfuzionom studijom, u ROI koji je konstruisan u delu tkiva oko same sonde (202). Autori su navedenim postupkom utvrdili statisti ki zna ajnu negativnu korelaciju izme u MTT kvantifikovanog u moždanom tkivu ROI oko sonde, metodom CT perfuzije i pritiska kiseonika u tkivu, koji je direktno izmeren pomo u iste sonde (202). Time je pokazano da je MTT pouzdan pokazatelj tkivne oksigenacije (202). U tom smislu, kra e srednje tranzitno vreme izmereno CT perfuzijom u tkivu karcinoma jednjaka, ukazuje na bolju oksigenaciju tumora, što ga ini radiosenzitivnijim u odnosu na tumore sa dužim MTT, ime se može objasniti bolji odgovor na HRT karcinoma jednjaka sa kra im MTT, što je jedan od rezultata našeg rada.

Dok BF i MTT predstavljaju pokazatelje tumorske oksigenacije, smatra se da porast BV i PS odražava fiziološke posledice molekularnog odgovora tumora, koji ozna ava adaptaciju tumora na hipoksiju (114). Poznato je da je adaptacija malignog tumora na hipoksiju povezana sa pove anjem njegove agresivnosti i rezistencijom na radio i hemoterapiju (114). Pokazano je da je pove ana ekspresija hipoksijom-indukovanog faktora (HIF1- : hypoxia inducible factor), koji se smatra klju nim faktorom regulacije odgovora tumora na hipoksiju, u histološkim uzorcima karcinoma jednjaka, povezana sa

uznapredovalim tumorskim stadijumom (T3-4), kraćim preživljavanjem i lošijom prognozom (203, 204). U istom radu je utvrđena korelacija stepena ekspresije HIF1- α u SCC jednjaka, sa venskom invazijom, ekspresijom VEGF (vascular endothelial growth factor) i MVD (204). U drugim studijama je dokazano da MVD SCC jednjaka značajno korelira sa dubljom tumorskom invazijom (višim T stadijumom) i lošijom prognozom (205, 206). Chen i sar. i Song i sar. su utvrdili korelaciju MVD SCC jednjaka sa BV, koji je kvantifikovan različitim perfuzionim algoritmima u dvema navedenim studijama (162, 170). U kontekstu navedenih saznanja, možemo da pretpostavimo da je trend lošijeg odgovora na HRT tumora sa višim prosečnim vrednostima BV i PS, dužim MTT, a manjim BF, koji smo utvrdili u našem radu, verovatno posledica hipoksičnog statusa tih tumora, što, kao što je prethodno navedeno, uslovljava rezistenciju na radio i hemoterapiju (47, 114, 200, 201). U ovakvu pretpostavku se uklapa i nalaz značajne korelacije volumena tumora sa BV i grani ne sa PS, koju smo takođe utvrdili (Tabela 9). Poznato je naime, da se sa povećanjem malignog tumora smanjuje njegova ukupna oksigenacija, uprkos povećanju intenziteta i obima angiogeneze, jer nutritivne potrebe naraslog tumorskog tkiva prevazilaze kapacitete njegove anarhične i, u značajnoj meri, nefunkcionalne neovaskulature (165).

Zapaža se da su karcinomi proksimalnog jednjaka u našoj seriji, koji su u proseku bili i značajno manji (Tabele 6 i 7B), imali značajno veće prosečne vrednosti BF, a manje BV, MTT i PS, u odnosu na karcinome medijalnog, a posebno distalnog jednjaka (Tabela 10). Ovakav “perfuzioni profil” karcinoma proksimalnog jednjaka može da ukaže na njihovu bolju oksigenaciju, a samim tim i veću radiosenzitivnost, u odnosu na karcinome medijalnog i distalnog jednjaka, što je, s obzirom da su svi karcinomi u našoj seriji bili istog histološkog tipa, verovatno bilo posledica njihove manje veličine u vreme inicijalne dijagnostike, a kasnije i u periodu sprovođenja HRT. Na osnovu prethodnog iznetih podataka iz literature i naših rezultata, možemo da sumiramo da karcinomi proksimalnog jednjaka, verovatno zbog udruženog uticaja više faktora, od kojih su neki i međusobno povezani, a to su: prosečno manja veličina, bolja oksigenacija tumora i pogodniji položaj za transkutanu radioterapiju, imaju u proseku značajno bolji odgovor na HRT, u odnosu na karcinome medijalnog i, još više, distalnog jednjaka. Ovakav nalaz smatramo značajnim,

posebno s obzirom na generalno nepovoljnu prognozu ove lokalizacije karcinoma jednjaka, zbog čega je u najnovijem, 7. izdanju TNM klasifikacije, i lokalizacija uvrštena kao jedan od faktora u prognosti kom stadiranju SCC jednjaka (Tabela 2B) (13, 207).

U zaključku poglavlja o prediktivnim markerima pozitivnog odgovora na HRT koje je moguće identificirati MDCT-om sa perfuzionom studijom, možemo da rezimiramo da su: proksimalna lokalizacija, dužina tumora ≤ 5 cm i kraće inicijalno MTT, značajni prediktivni faktori potencijalno dobrog odgovora SCC jednjaka na HRT.

5.6. Hirurgija i patološka analiza

48% bolesnika (31) je radikalno operisano posle neoadjuvantne HRT (Grafikon 26). U većini je urađena transtorakalna ezofagektomija, sa različitim tipovima rekonstrukcije, a samo u jednog bolesnika transhijatalna ezofagektomija (Rezultati 4.7.1.).

Standardna TA limfadenektomija je urađena u većini bolesnika, a u manjem procentu proširena, odnosno totalna TA limfadenektomija, dok je CTA limfadenektomija urađena u jednog bolesnika (Rezultati 4.7.2.).

Prosečno je odstranjeno 29 (± 14) limfnih čvorova po bolesniku (7-59). U 39% bolesnika je izvađeno 30 limfnih čvorova, što se smatra optimalnom limfadenektomijom za bolesnike sa T3-4 stadijumom karcinoma jednjaka, prema preporukama Worldwide Oesophageal Cancer Collaboration (WECC) (208).

TRG 1 regresioni status je utvrđen patohistološkom analizom u 42% bolesnika (Grafikon 27). U odnosu na seriju Mandard A-M i sar. (100), znatno veći procenat naših pacijenata je imao TRG 1, a znatno manji procenat bolesnika TRG 4-5, dok je procenat onih sa TRG 2 i TRG 3, bio približan. (Grafikon 27). S obzirom na povoljniji inicijalni klinikopatološki status bolesnika u seriji Mandard A-M i sar. (93 bolesnika), u odnosu na naše, verovatno je razlog generalno nepovoljnijeg patohistološki procenjenog ishoda HRT u pomenutoj seriji bolesnika, drugačiji radio i hemoterapijski protokol kojim su oni lečeni: manja ukupna radioterapijska doza (37Gy, hiperfrakcionisanim režimom) i hemoterapija cis-dihloro-diamino-cisplatinom (100).

Pozitivnim odgovorom na HRT prema patohistološkim kriterijumima (pR), smatran je regresioni status TRG 1-3, jer je u referentnoj studiji Mandard A-M i sar., multivarijantnom statističkom analizom utvrđeno da regresioni status TRG 1-3 predstavlja nezavisan prognostički faktor dužine preživljavanja bez bolesti, u odnosu na TRG 4-5 (100). Po tom kriterijumu, 84% operisanih bolesnika je imalo pozitivan patološki odgovor na HRT (Grafikon 30).

U trećine naših pacijenata koji su radikalno operisani (32%), utvrđeno je pCR (pyT0N0M0) (Grafikon 28). Skoro identična stopa pCR navodi se u serijama Cerfolio i sar. i Zuccaro i sar. (130). Prema navodima u literaturi, procenat bolesnika sa pCR na HRT, kreće se u rasponu od 16% - 56% (100, 128, 129, 210). Razlozi za ovako značajne razlike u stopi pCR u različitim serijama su višestruki, a oni mogu biti: različiti inicijalni klinikopatološki status bolesnika, razlike u HRT režimima, različiti kriterijumi i dijagnostički algoritmi korišćeni u proceni odgovora na HRT, različiti kriterijumi u odabiru pacijenata za operaciju, razlike u tipu i radikalnosti operacije (100, 128, 129, 210).

Utvrđeno je da pCR predstavlja jedan od najznačajnijih prognostičkih faktora konačnog uspeha trimodalnog lečenja karcinoma jednjaka (82, 100, 210, 211). U literaturi se navodi podatak da stopa 5-godišnjeg preživljavanja pacijenata sa pCR iznosi 63%, u odnosu na 23%, pacijenata bez pCR (210).

5.7. Dijagnostička vrednost MDCT u proceni T i N stadijuma posle neoadjuvantne HRT karcinoma jednjaka

Poređenjem T stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT, procenjenog MDCT-om, sa T stadijumom, koji je utvrđen patološkim pregledom resektata (ypT), kao "zlatnim standardom", utvrdili smo sledeće vrednosti pokazatelja dijagnostičke pouzdanosti MDCT-a u tačnoj proceni svakog T stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT u našoj seriji od 31 operisanog bolesnika: senzitivnost: 60%, specifičnost: 75%, PPV: 69,2%, NPV: 66,7% i pouzdanost: 67,7% (Tabela 29). Dijagnostička pouzdanost MDCT-a za svaki T stadijum pojedinačno (T0-4), manja je od dijagnostičke pouzdanosti u proceni T0, odnosno T+ statusa (Tabele 29 i 31), što je razumljivo s obzirom da se CT-om ne vizualizuju slojevi

zida jednjaka. U odnosu na T0 stadijum, “understaging” MDCT-om je bio znatno zastupljeniji nego “overstaging” (19% : 3%), zbog toga su specifičnost i PPV MDCT-a u proceni T0, uo ljuvo manje u odnosu na senzitivnost i NPV (Tabela 29). Konkretno, u šest sluajeva (19%), MDCT-om nije detektovan rezidualni tumor, dok su PH pregledom na ene rezidualne kancerske elije u zidu jednjaka. U 4/6 ovih bolesnika patohistološki je procenjen TRG 2 regresioni status, a u preostala 2 bolesnika, TRG 3.

U nekoliko radova su analizirane i opisane osobenosti patohistološkog nalaza SCC jednjaka, kao i SCC glave i vrata posle HRT, ili HT (100, 211, 212). U svim pomenutim studijama navodi se da u veini sluajeva rezidualni tumor u zidu jednjaka ine samo mikroskopski vidljivi fokusi kancerskih elija, ili pojedina ne kancerske elije, razbacane unutar submukoze i/ili mišnog sloja zida, koji je fibrozno izmenjen, esto se hroničnim inflamatornim eksudatom, a veoma retko prisutnom nekrozom u zidu, dok je mukoza ogoljena, ili re-epitelizovana (100, 211, 212). Ovakve regresione promene posle HRT su karakteristične za TRG 2 i TRG 3 regresioni status, po kriterijumima Mandard A-M (100). Kako se u sluajevima TRG 1-3, rezidue tumora makroskopski ne vide ni patološkim pregledom preparata, razumljivo je da se ne vizualizuju ni MDCT-om, što je razlog visokog procenta neta no procenjenog T0 stadijuma u našoj seriji (“understaging”).

Poreenjem N stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT, procenjenog MDCT-om, sa N stadijumom, koji je utvrđen patološkim pregledom resektata (ypN), kao “zlatnim standardom”, utvrdili smo sledeće vrednosti pokazatelja dijagnostičke pouzdanosti MDCT-a u ukupnoj proceni N stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT: senzitivnost: 71,4%, specifičnost: 66,7%, PPV: 38,5%, NPV: 88,9% i pouzdanost: 67,7% (Tabela 30A). Dijagnostička pouzdanost MDCT-a za svaki N stadijum pojedinačno (N0-3), prikazana je u tabeli 30A, a u odnosu na N0/N+ status, u tabeli 30B. Dijagnostička pouzdanost MDCT-a u proceni N0, odnosno N+ statusa, znatno je bolja u odnosu na pojedinačnu procenu svakog N stadijuma ponaosob, i iznosila je 80,6% u našoj seriji (Tabela 30B). I dobijena vrednost koeficijent slaganja Kappa od 0,599 ukazuje na dobro slaganje između MDCT i PH nalaza o N statusu. “Overstaging” je u proceni N statusa, bio znatno češći nego “understaging” (16% : 3%), suprotno od procene T stadijuma, gde je bio obrnut sluaj. Verovatan razlog za ovakvu pojavu je to što je veliki broj bolesnika bio jedini kriterijum za procenu pozitivnog limfnog

vora MDCT-om, a kasnije je patološkom analizom utvrđeno da limfni čvorovi u kojima je došlo do kompletne regresije metastatskog tumora mogu da ostanu uvećani (Slika 18A-D). Ono što smo, međutim, zapazili i prikazali je da se denzitet takvih limfnih čvorova značajno smanjuje na MDCT-u posle HRT, u odnosu na inicijalni (Slika 18A-D). U tom smislu smatramo da je i denzitet potrebno uvrstiti kao dodatni kriterijum, pored veličine, u re-evaluaciji CT-om N stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT, čemu treba da prethodi posebno istraživanje da bi se utvrdile granice vrednosti denziteta na osnovu kojih je moguće pouzdana diskriminacija metastatski izmenjenih od regresivnih limfnih čvorova.

Samo nekoliko radova u literaturi posvećeno je analizi procene odgovora karcinoma jednjaka na HRT kompjuterizovanom tomografijom, iako se ova vizualizaciona metoda ubedljivo najčešće koristi kako u inicijalnoj dijagnostici kod obradi karcinoma jednjaka, tako i u re-evaluaciji posle HRT (213). U studijama Westerterp i Sloof *et al.*, dat je sistematski prikaz literature o primeni CT, EUS i FDG-PET u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT (129, 214). U ovom radu su analizirane četiri do tada dostupne studije, u kojima je korišćen spiralni CT, čemu smo pridodali noviju studiju Konieczny *et al.*, u kojoj je korišćen MDCT (129, 130, 133, 147, 214-217). Zbirni prikaz karakteristika i rezultata ovih studija, dat je u tabeli 41.

Tabela 41. *Senzitivnost, specifičnost i pouzdanost CT-a u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT.*

Studija	Tip karcinoma, broj pacijenata	Th	Tip CT-a	Metod procene odgovora	Senzitivnost	Specifičnost	Pouzdanost
Walker SJ <i>et al.</i> ; 1991. (215)	SCC i AdenoCa (38)	HT	Spiralni CT	Modifikovan WHO			47%
Griffith JF <i>et al.</i> ; 1999. (216)	SCC (45)	HRT		MCSA	55%	50%	
Jones DR <i>et al.</i> ; 1999. (147)	SCC i AdenoCa (50)	HRT		ECOG	65%	33%	
Kroep JR <i>et al.</i> ; 2003. (217)	SCC i AdenoCa (13)	HT		Modifikovan WHO	50%	75%	
Cerfolio RJ <i>et al.</i> ; 2005. (130)	SCC i AdenoCa (48)	HRT		Re-stadiranje			76% (T) 78% (N)
Konieczny <i>et al.</i> ; 2013. (133)	SCC i AdenoCa (35)	HRT	64-MDCT	Modifikovan RECIST			34% (T) 69% (N)

SCC: squamous cell carcinoma; **AdenoCa:** adenocarcinoma; **Th:** tip terapije; **HT:** hemoterapija; **HRT:** hemoradioterapija; **WHO:**

World Health Organisation criteria; **MCSA:** maximal cross-section area; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group solid tumors response criteria; **RECIST:** response evaluation criteria in solid tumors.

U pore enju sa rezultatima ve ine navedenih studija, naši rezultati generalno pokazuju bolju dijagnostiku pouzdanost MDCT-a u re-evaluaciji nakon HRT. Ono što je, me utim, problematično u pore enju rezultata razli itih studija, jesu razlike u sastavu kohorti pacijenata, u smislu razli ih histoloških tipova karcinoma jednjaka i inicijalnih klinikopatoloških karakteristika, razlike u neoadjuvantnim terapijskim režimima koji su primenjeni, a posebno razlike u metodologiji procene odgovora na HRT (Tabela 41) (129, 130, 133, 214-217). Dva najpoznatija i danas opšte prihva ena sistema evaluacije odgovora solidnih tumora na neoadjuvantnu terapiju su WHO (World Health Organisation criteria) (218) i RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) (136). WHO sistem se zasniva na merenju dva maksimalna dijametra “target” solidne lezije na popre nom preseku, koji su perpendikularni jedan na drugi (bi-dimenzionalni sistem merenja), a RECIST na merenju samo jednog maksimalnog dijametra na popre nom preseku na kom je površina target lezije najve a (uni-dimenzionalni sistem meranja) (136, 218). U modifikovanom WHO sistemu merenja, primenjenom na karcinom jednjaka, procenjuje se proizvod maksimalnog dijametra tumora na popre nom preseku i dužine tumora (215, 217). ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group solid tumors response criteria) primenjuje isti način merenja i procene odgovora (147). MCSA (maximal cross-sectional area), zasniva se na merenju površine ROI, koji se konstruiše duž cirkumferencije jednjaka na preseku gde je površina tumora najve a (216). Modifikovan RECIST sistem, zasniva se na merenju maksimalnog dijametra tumora na popre nom preseku (133). Procena odgovora prema kriterijumima za evaluaciju odgovora u radioterapiji i hemoterapiji za ezofagealni kancer, Japanskog ezofagealnog društva, koji smo mi koristili, zasniva se na smanjenju volumena tumora (47). Po svim navedenim sistemima procene odgovora, odsustvo vizualizacije tumora označava CR, smanjenje (proizvoda maksimalnog popre nog dijametra i dužine, maksimalne površine tumora na popre nom preseku, maksimalnog popre nog dijametra, ili volumena) za $\geq 50\%$ označava PR; smanjenje za $< 50\%$ do povećanja za $< 25\%$ označava SD, dok povećanje za $\geq 25\%$ označava PD (47, 48, 130, 133, 147, 215-217). I bez detaljnije matemati ke analize, očigledno je da različiti sistemi merenja, primenjeni u različitim studijama, rezultiraju značajnim razlikama u proceni realnog stepena smanjenja veličine, odnosno volumena tumora. Zbog toga smo mi u

proceni odgovora merili volumen rezidualnog tumora i poredili ga sa inicijalno izmerenim volumenom istog tumora pre HRT (Metodologija 3.3.1.4). Pored kriterijuma smanjenja volumena (“downsizing”), koristili i smo i kriterijum smanjenja T stadijuma (“downstaging”), što je detaljno objašnjeno u prethodnim poglavljima. U jedinoj do sada objavljenoj studiji o dijagnostici kojim vrednosti MDCT-a u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT (133), Konieczny i sar. su utvrdili relativno nisku dijagnostičku pouzdanost MDCT u ukupnom T re-stadiranju (34%) i solidnu pouzdanost u N re-stadiranju (69%), na osnovu čega su autori zaključili ili da primena MDCT ne povećava dijagnostičku pouzdanost u odnosu na starije generacije CT aparata (133). Naši rezultati su pokazali veću dijagnostičku pouzdanost MDCT-a i viši stepen slaganja sa patohistološki procenjenim T stadijumom, u odnosu na pomenutu studiju Konieczny i sar., što je verovatno posledica različitih kriterijuma u proceni odgovora tumora koje smo koristili (133). Autori su naime, u proceni odgovora koristili modifikovane RECIST kriterijume u odnosu na izmereni maksimalni dijametar poprečnog preseka tumora jednjaka, a mi smo koristili iste kriterijume, ali primenjene na volumen tumora (133). Smatramo da je verovatni razlog relativno nepovoljnih rezultata pomenute studije u proceni T stadijuma posle HRT, primena isključivo kriterijuma debljine zida (odnosno maksimalnog transversalnog dijametra) (133). Kako je zid jednjaka posle HRT po pravilu zadebljao, što smo dokazali našim rezultatima (Tabele 15 i 32), u 80% slučajeva je u pomenutoj studiji T0 stadijum “procenjen” (pogrešno procenjen MDCT-om kao T+) (133). Mi smo utvrdili dijagnostičku pouzdanost MDCT od 83,9% u proceni pCR, sa 2/10 lažno pozitivnih (“overdiagnosing”) i 3/10 lažno negativnih nalaza (“underdiagnosing”) (Tabela 30B). Naši rezultati o pouzdanosti MDCT-a u proceni N stadijuma (67,7%), skoro su identični sa dijagnostičkom pouzdanošću u koju su utvrdili Konieczny i sar. (69%) (133).

Dijagnostička pouzdanost EUS u re-stadiranju karcinoma jednjaka posle HRT, kreće se u rasponu od 27%-82% (medijana: 48%), prema navodima u literaturi, što je značajno manje u odnosu na pouzdanost iste metode u inicijalnom stadiranju karcinoma jednjaka (24, 25, 31-34, 36, 37, 129, 219). Slično kao sa CT-om, u različitim studijama su korišćeni različiti kriterijumi za procenu odgovora, a najčešće relativno smanjenje maksimalne

površine tumora na poprečnom preseku (MCSA) i “downstaging” (129). Razlog za manju preciznost EUS u proceni stadijuma posle HRT, u odnosu na pre HRT, je u tome što je zid jednjaka pre HRT otežan histološke slojevitosti, koja se jasno diferencira EUS i unutar koje se jasno detektuje tumorska masa, a koja se slojevitost gubi posle HRT, zbog inflamacije i fibroze zida, koje su redovne sekvele HRT (100, 211, 212). Unutar ovako izmenjenog zida otežana je detekcija rezidualnog tumora EUS-om (129). Osim toga, u oko 6%-15% slučajeva, nemoguće je uraditi validan EUS pregled posle HRT, zbog stenoziranja lumena jednjaka (129). Griffin i sar., u studiji publikovanoj 2012. godine, navode da je EUS, zbog niske dijagnostičke pouzdanosti u proceni T stadijuma (36%) i pCR (10,5%), što su pokazali svojim rezultatima, izbačena iz rutinske kliničke upotrebe za re-stadiranje karcinoma jednjaka posle HRT u ustanovi autora (219).

PET, odnosno PET-CT je funkcionalno-morfološka vizualizaciona metoda koja trenutno važi za najpouzadaniju u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT (67, 72, 73, 129, 130, 129, 214). Sumiranjem podataka iz literature, navodi se senzitivnost u rasponu od 71% do 100%, specifičnost od 55% do 100%, a pouzdanost od 77% do 93% (129). Cerfolio i sar. su u seriji od 48 bolesnika utvrdili sledeće parametre dijagnostičke pouzdanosti PET u identifikaciji pCR (15 pacijenata): senzitivnost: 87%, specifičnost: 88%, PPV: 76%, NPV: 94% i pouzdanost: 88%, sa 2 lažno pozitivna, a 4 lažno negativna nalaza pCR, dok je pouzdanost CT u istoj seriji iznosila 71% (130).

Posle analize dostupne i navedene literature (Tabela 41) i sopstvenih rezultata, na kraju ovog poglavlja možemo da zaključimo da je dijagnostička pouzdanost MDCT u proceni T i N stadijuma karcinoma jednjaka posle HRT još uvek suboptimalna (68%), a zadovoljavajuća u ukupnoj proceni pCR (84%) i N statusa (N0/N+) (81%).

5.8. Prediktivna vrednost morfoloških i perfuzionih karakteristika jednjaka registrovanih MDCT-om posle HRT u proceni odgovora na HRT

5.8.1. Prediktivna vrednost debljine i denziteta zida posle HRT u proceni potencijalnog pCR i TRG

Pore enjem debljine zida jednjaka u segmentu koji je pre HRT bio zahva en tumorom, izmerene MDCT-om i patološkim pregledom, utvr ena je zna ajna korelacija izme u ovih nalaza, mada je debljina zida patološkog preparata resektata jednjaka bila u proseku za 2mm manja u odnosu na izmereno MDCT-om in vivo (Tabela 32, Grafikoni 31A-B). Ovo je razumljivo, s obzirom da posle resekcije i u toku preparacije resektata uobi ajeno dolazi do smežuravanja tkiva.

Zna ajan je nalaz da ni MDCT-om niti patološkim pregledom nije utvr ena statisti ki zna ajna razlika u prose noj debljini zida jednjaka posle HRT, izme u pCR i Non-pCR, mada je nešto deblji zid bio u grupi Non-pCR (Tabela 33, Grafikon 32). Tako e se zapaža veliki raspon u debljini zida posle HRT u obe grupe (Tabela 33, Grafikon 32). Na osnovu prikazanih rezultata možemo da zaklju imo da debljina zida jednjaka posle HRT, nije pouzadan prediktor pCR. Interesantno je, me utim, da je debljina zida posle HRT zna ajno negativno korelirala sa regresionim gradusom (Tabele 37 i 38, Grafikon 36).

Za razliku od debljine zida, prose an denzitet zida jednjaka se zna ajno razlikovao u grupama pCR i Non-pCR ($p=0,016$) (Tabela 33, Grafikon 33). Tako e, denzitet zida, kao i relativno i apsolutno smanjenje denziteta, bili su u zna ajnoj negativnoj korelaciji sa TRG (Tabele 37 i 38, Grafikon 37). Prose an denzitet zida u grupi pCR je bio za skoro 10HU manji nego u grupi Non-pCR (68,4 HU : 77,3 HU) (Tabela 33). U grupi pCR, maksimalan srednji denzitet zida je bio 73HU, a u grupi Non-pCR, srednji denzitet se kretao do 93HU (Tabela 33), koliko je iznosio prose an denzitet karcinoma jednjaka pre HRT (Tabela 6). Ovakvi rezultati potvr uju naše prethodno izneto zapažanje da se rezidualni tumor posle HRT, sli no postkontrastno opacifikuje kao primarni karcinom jednjaka (pre HRT), što može da predstavlja klju ni faktor u njegovoj detekciji MDCT-om. U tom smislu, verovatno je vrednost maksimalnog postkontrastnog denziteta, merenog u hiperdenznim fokusima u zidu jednjaka, ako se takvi vizualizuju, korisniji indikator postojanja

rezidualnog tumora, od srednje vrednosti denziteta celog segmenta jednjaka koji je pre HRT bio zahvaćen tumorom, što treba analizirati u budućim istraživanjima. ROC analizom je potvrđeno da postkontrastni denzitet zida jednjaka posle HRT ima potencijalnu prediktivnu vrednost u identifikaciji pCR (Grafikon 34, Tabela 36).

Choi je prvi predložio uvođenje kriterijuma o vrednosti denziteta, u procenu odgovora GIST na terapiju imatinibom, pored kriterijuma veličine, koji je sveopšte prihvaćen uvođenjem RECIST sistema u onkološku praksu (220-223). Choi i sar. su utvrdili da udruženo smanjenje denziteta za >15% i smanjenje veličine (maksimalnog dijametra) za >10% target lezija GIST-a, u toku terapije imatinibom, snažno korelira sa metaboličkim odgovorom na terapiju, procenjenim FDG-PET-om (220-223). Navedeni kriterijumi su, po autoru, postali poznati kao Choi kriterijumi. Autori su takođe naglasili značaj detekcije hiperdenznih fokusa (nodusa) unutar hipodenznih lezija, koje su odgovorile na terapiju, jer ti hiperdenzni fokusi predstavljaju vijabilni rekurentni tumor (223). Slika na metodologija je primenjena za procenu odgovora karcinoma bubrežnih ćelija (RCC) na terapiju antiangiogenim agensima, inhibitorima tirozin kinaze (TK), sunitinibom i sorafenibom u studiji Smith i sar. (224). Vizualizacija hiperdenznih fokalnih zadebljanja na marginama, ili hiperdenznih nodusa unutar hipodenznog postablacionog defekta, znak je rekurentnog tumora posle radiofrekventne ablacije tumora jetre (225). Utvrđena je i korelacija između relativnog smanjenja postkontrastnog denziteta i metaboličkog odgovora karcinoma pluća na HT, ili HRT (226).

Sumiranjem naših rezultata o prosečnoj debljini zida i postkontrastnom denzitetu zida jednjaka posle HRT, smatramo da možemo zaključiti da je denzitet važniji faktor od debljine zida u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT.

5.8.2. Prediktivna vrednost perfuzionih parametara posle HRT u proceni potencijalnog pCR i TRG

Primenom CT perfuzije, za detekciju, predikciju i pra enje odgovora na radio i hemoterapiju, uvode se elementi funkcionalne dijagnostike u morfološki imidžing tumora. U poslednjem poglavlju rada analizirali smo vrednost CT perfuzije u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT, što, prema našim saznanjima, do sada nije publikovano u dostupnoj literaturi. Utvrdili smo da su vrednosti BF, BV i PS, kvantifikovane posle HRT, zna ajno niže, a MTT zna ajno duže, u grupi pacijenata sa pCR u odnosu na grupu Non-pCR (Tabela 35, Grafikoni 35-38). Tako e smo utvrdili zna ajne razlike u vrednostima perfuzionih parametara u odnosu na TRG (Tabela 39, Grafikoni 42-45).

U dve preliminarne studije koje se odnose ne karcinom rektuma, autori su prikazali zna ajnu promenu vrednosti perfuzionih parametara posle HRT, sa im su u saglasnosti naši rezultati (113, 122). Sahani i sar. utvrdili su zna ajno smanjenje BF: od 62,57 ml/min/100 g ($\pm 26,50$) pre HRT, na 23,36 ml/min/100 g ($\pm 13,18$) posle HRT i zna ajno produženje MTT: od 8,40s ($\pm 3,55$) pre HRT, na 17,09s ($\pm 6,89$) posle HRT, u grupi od 9 pacijenata, od kojih 7 sa pozitivnim klini kim odgovorom na preoperativnu HRT (113). Bellomi i sar. su objavili sli ne rezultate, koriste i isti CT perfuzioni softver koji smo i mi koristili: zna ajno niže srednje vrednosti BF (65,4 pre : 39,2 ml/min/100 g posle HRT), BV (5,6 pre : 2,4 ml/100 g posle HRT) i PS (12,8 pre : 7,8 ml/min/100 g posle HRT), u grupi od 19 pacijenata, od kojih 15 sa pozitivnim klini kim odgovorom (122). U obe citirane studije, kriterijum za pozitivan odgovor je bio lokalni “down-staging” karcinoma rektuma, procenjen endorektalnim ultrazvukom, a srednje vrednosti perfuzionih parametara su izra unate za celu grupu pacijenata koji su primili preoperativnu HRT, a ne odvojeno za grupu pCR i Non-pCR, kao što smo mi radili (113, 122). U radovima koji su se odnosili na uznapredovale skvamocelularne karcinome glave i vrata, tako e je pokazano da su se vrednosti BF i BV zna ajno smanjile posle definitivne konkomitantne HRT, ili indukcione HT, u pacijenata koji su pozitivno odgovorili na terapiju (182, 227, 228). Šurlan-Popovi i sar. navode da su srednje vrednosti BF i BV posle HRT, u grupi od 14 pacijenta koji su pozitivno odgovorili bile: 53,0 ml/min/100 g ($\pm 15,1$) i 5,00 ml/100g ($\pm 1,4$), u odnosu na 87,8 ml/min/100 g ($\pm 30,1$) i 8,3 ml/100 g ($\pm 2,4$) u grupi od 6 pacijenata koji nisu

odgovorili na HRT (182). Gandhi i sar. su prikazali da su srednje vrednosti BF i BV u grupi od 7 pacijenata sa pozitivnim odgovorom bile znatno manje: 45,1 ml/min/100 g i 3,1 ml/100g, u odnosu na 75,9 ml/min/100g i 4,71 ml/100g u dva pacijenta bez odgovora (227). U obe citirane studije, kriterijum za procenu odgovora na HRT je bilo relativno smanjenje volumena tumora, procenjeno CT-om, ili endoskopijom (182, 227). Naši rezultati su uporedivi sa rezultatima navedenih studija za adenokarcinom rektuma i SCC glave i vrata, mada smo mi utvrdili niže vrednosti BF i BV u našoj grupi pCR, nego pomenuti autori u njihovim serijama pacijenata sa pozitivnim kliničkim odgovorom (cR) (113, 122, 182, 227, 228). Verovatno objašnjenje za takvu razliku je to što smo mi koristili kriterijum patološki potvrđenog kompletnog odgovora (pCR), dok su nabrojani autori pacijente podelili prema manje preciznom kriterijumu: kliničkom odgovoru na HRT (113, 122, 182, 227, 228). Tako smo mi utvrdili uočljivije razlike u vrednostima perfuzionih parametara posle HRT u grupama pCR i Non-pCR, u odnosu na citirane studije (Tabela 35, Grafikoni 35-38). Prosečne vrednosti BF, BV, MTT i PS posle HRT u našoj grupi pCR su bile: 22,5ml/min/100g; 1,9ml/100g ($\pm 0,9$); 7,8s ($\pm 4,4$); i 6,4ml/min/100g ($\pm 2,3$), dok su vrednosti istih perfuzionih parametara u grupi Non-pCR iznosile: 86ml/min/100g ($\pm 30,8$); 4,3ml/100g ($\pm 0,8$); 3,8s; i 9,1ml/min/100g ($\pm 3,0$) (Tabela 36, Grafikon 35). ROC analizom je pokazana maksimalna dijagnostička pouzdanost BF posle HRT u diskriminaciji pCR od Non-pCR pre operacije (AUC=1.0) (Tabela 36, Grafikon 39). Prema našim rezultatima, od svih perfuzionih parametara, BF posle HRT < 30 ml/min/100g je najpouzdaniji prediktor pCR (Tabela 36, Grafikon 39). Pokazana je i znatna prediktivna vrednost BV, PS i MTT u identifikaciji potencijalnog pCR, mada preklapanje maksimalnih i minimalnih vrednosti u dve grupe, posebno MTT, umanjuje pouzdanost procene pCR na osnovu pomenutih perfuzionih parametara (Tabele 35 i 36, Grafikoni 35-39).

Vrednosti BF, BV i PS, kvantifikovane u zidu jednjaka u grupi pacijenata sa pCR, bile su generalno nešto veće, ali uporedive sa vrednostima istih perfuzionih parametara zdravog skeletnog mišića, koje smo mi izmerili u našoj seriji (Tabela 8, Grafikoni 12-15) i koje se navode u literaturi (119, 229). Ovakvi naši rezultati ukazuju da redukcija vrednosti perfuzionih parametara, koji su izmereni metodom CT perfuzije posle HRT, verovatno reflektuje odsustvo rezidualne neovaskularizacije u fibrozno izmenjenom zidu jednjaka u

kom više nisu prisutne rezidualne maligne elije (pCR). Da bi se dokazala, ili opovrgla ova pretpostavka, potrebna su budu a histološka istraživanja, koja bi bila fokusirana na promene u vaskularnoj arhitektonici posle HRT, a upadljiv je nedostatak ovakvih studija u literaturi. Na osnovu studija na animalnom modelu, pretpostavljeni mehanizam delovanja HRT na vaskularizaciju neoplazme, a što se ogleda u promeni perfuzionih parametara mesec do dva posle HRT, bio bi slede i: kao posledica citotoksi nog efekta i na endotelne elije, dolazi do smanjenja broja i volumena krvnih sudova i arterio-venskih šantova u tumoru, što rezultira smanjenjem BF, BV i PS i produženjem MTT, a perikapilarna fibroza i zadebljanje bazalne membrane krvnih sudova, dodatno doprinose smanjenju PS (113-115, 167, 168).

U emu je potencijalna korist od pouzdane predikcije pCR posle HRT, a pre operacije? Trimodalna terapija (konkomitantna HRT, a potom hirurgija), trenutno se smatra metodom izbora u le enju lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka (230). Multivarijantnom analizom je u više studija pokazano da pCR i R0 status, posle resekcije jednjaka, predstavljaju dva najzna ajnija prognosti ka faktora za dužinu preživljavanja bez bolesti i ukupnu dužinu preživljavanja bolesnika sa karcinomom jednjaka posle trimodalne terapije (82, 90, 100). Sa druge strane, dokazano je da su stope mortaliteta posle ezofagektomije me u najve ima, od svih hirurških procedura (231). Zbog toga se u nekim radovima sugerise da bi definitivna HRT mogla da bude primarni modalitet le enja pacijenata sa karcinomima jednjaka (232-234). U svakom slu aju, pouzdana identifikacija potencijalnog pCR posle HRT sigurno bi omogu ila bolju selekciju pacijenata za rizi nu hiruršku intervenciju, što bi moglo da poboljša ukupne rezultate le enja ovih bolesnika.

Na kraju ovog poglavlja, smatramo da na osnovu prikazanih rezultata možemo da zaklju imo da je na osnovu vrednosti perfuzionih parametara posle HRT metodom CT perfuzije, mogu a predikcija kompletnog odgovora karcinoma jednjaka na HRT. Ako se u nastavku istraživanja koje planiramo, na ve em statisti kom uzorku, potvrde preliminarni rezultati koje smo prikazali u ovom radu, smatramo da CT perfuzionu studiju može jednostavno i bezbedno da bude inkorporirana u redovni protokol CT pregleda pacijenata sa karcinomom jednjaka u svrhu restadiranja posle HRT.

5.9. Zaključna razmatranja: ograničenja studije, potencijalni klinički doprinosi i pravci daljnjeg istraživanja

Smatramo da je jedno od najvažnijih ograničenja naše studije broj pacijenata i to ne toliko ukupan broj pacijenata koji su uključeni u studiju (65), koliko relativno mali broj pacijenata koji su ostali uključeni u neke njegove delove (42 bolesnika sa inicijalnom perfuzionom studijom, 31 operisani bolesnik, od kojih 27 pacijenata sa perfuzionom studijom posle HRT). Proračun potrebnog broja ispitanika je izvršen na osnovu podataka iz literature da stopa kliničkog odgovora iznosi prosečno oko 60% (82). Za preciznost ocene od 5% ($E=0,05$) i interval poverenja od 95% ($Z=1,96$), što se smatra optimalnim za kohortne kliničke studije, bilo bi potrebno uključiti u studiju 92 bolesnika. Analizom podataka iz literature o broju pacijenata uključeni u publikovane studije u vezi sa efektima trimodalne terapije karcinoma jednjaka, a posebno studije urađene u našoj zemlji (74, 82, 101), procenili smo da bi uključivanje ovolikog broja bolesnika značajno produžilo period trajanja istraživanja, što bi, po našem mišljenju, umanjilo aktuelnost dobijenih rezultata. Zbog toga smo preciznost ocene smanjili na 10% ($E=0,1$), a interval poverenja na 90% ($Z=1,645$), što se u literaturi smatra donjom granicom za proračun dovoljnog broja ispitanika i dobili broj od 65 pacijenata koji bi činili studijsku (i kontrolnu) grupu (137). Poređenjem sa sličnim studijama u literaturi (Tabela 41), može se zapaziti da je naša serija bolesnika uporediva, ili veća, ali i homogenija u odnosu na patohistološki tip karcinoma jednjaka (samo SCC) i HRT protokol (isti za sve pacijente), dok je obuhvaćeni period približan, ili kraći, u odnosu na većinu sličnih studija dostupnih u literaturi (47, 48, 130, 133, 147, 214-217).

Jedan od ciljeva našeg rada je bio da utvrdimo da li neka od inicijalnih morfoloških karakteristika, ili perfuzionih parametara karcinoma jednjaka, koje je moguće detektovati MDCT-om, ima vrednost u predikciji odgovora na neadjuvantnu HRT. Utvrdili smo da su: proksimalna lokalizacija, dužina tumora ≤ 5 cm i kraće inicijalno MTT, najvažniji prediktivni faktori potencijalno dobrog odgovora SCC jednjaka na HRT. Takođe, sledeća kombinacija perfuzionih parametara u istom tumoru ("perfuzioni profil"): veći BF, a manji BV i PS i kraće MTT, može da se smatra prediktivnim markerom dobrog odgovora na

HRT. Kako su sve pomenute morfološke i perfuzione karakteristike (dužina 5cm, kra e MTT i navedeni “perfuzioni profil”), zna ajno eš e bile zastupljene u tumorima proksimalnog jednjaka, a uzimaju i o obzir prethodno izneta razmatranja o me uzavisnosti veli ine tumora, neovaskularizacije, oksigenacije i radisenzitivnosti, možemo da zaklju imo da se proksimalna lokalizacija SCC jednjaka može da smatra najzna ajnijim prediktivnim faktorom potencijalno dobrog odgovora na HRT. Obrnut je slu aj sa karcinomima distalnog jednjaka, koji su, iako u trenutku postavljanja dijagnoze zna ajno voluminozniji nego karcinomi proksimalnog jednjaka, po pravilu inicijalno procenjeni kao T3. Implikacije ovih zaklju aka na selekciju bolesnika sa karcinomom jednjaka za odre eni modalitet terapije u klini koj onkološkoj praksi su slede e: bolesnici sa karcinomima proksimalnog jednjaka, kao i bolesnici sa karcinomima medijalnog jednjaka, koji su CT-om procenjeni kao neresektabilni, ili grani no resektabilni (visoka lokalizacija tumora, ija je proksimalna granica u visini ra ve traheje, što bi potencijalno moglo da onemogu i R0 resekciju), treba da budu podvrgnuti neoadjuvantnoj HRT. Diskutabilno je, me utim, da li bolesnici sa uznapredovalim karcinomima mediodistalnog i distalnog jednjaka, ako je tumor CT-om procenjen kao resektabilan, imaju ve u potencijalnu korist ukoliko se odmah radikalno operišu, u odnosu na operaciju posle neoadjuvantne HRT. Potrebna su dalja istraživanja, sprovedena kroz multicentri ne i randomizirane studije, da bi se dao odgovor na ovo pitanje.

Smanjenje veli ine primarnog tumora može da se o ekuje u svih pacijenata koji su le eni neoadjuvantnom HRT, a kompletan odgovor u oko 1/3 pacijenata. U ve ine bolesnika postiže se T3, ili niži stadijum posle HRT, tj. potencijalna resektabilnost tumora jednjaka. Me utim, u manjem procentu slu ajeva dolazi do udaljene metastatske diseminacije, uprkos sprovedenoj neoadjuvantnoj HRT. Nabrojani rezultati potvr uju opravdanost primene neoadjuvantne HRT u bolesnika sa uznapredovalim karcinomom jednjaka.

Debljina zida jednjaka posle HRT ne može da bude jedini i odlu uju i kriterijum za procenu odgovora tumora na HRT, i zato što je zadebljanje zida u segmentu koji je bio zahva en primarnim tumorom, redovna sekvela HRT. Postkontrastni denzitet zida je važniji faktor u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT.

Rezultati našeg rada ukazuju na ve u dijagnostici ku pouzdanost MDCT u restadiranju karcinoma jednjaka posle HRT, u odnosu rezultate nekoliko studija dostupnih u literaturi o dijagnostici koj pouzdanosti prethodne generacije CT aparata (spiralni CT). U tom smislu, možemo da zaključimo da je uvo enjem nove generacije multidetektorskih CT aparata, unapre ena dijagnostici ka vrednost kompjuterizovane tomografije, kao najšire koriš ene vizualizacione metode u dijagnostici koj re-evaluaciji bolesnika sa karcinomom jednjaka posle HRT, u svakodnevnoj klini koj praksi. Tome je zna ajno doprinela odli na dijagnostici ka pouzdanost MDCT perfuzije u proceni pCR, koju smo utvrdili u našem istraživanju. Budu im istraživanjima na ve em broju pacijenta, potrebno je precizno utvrditi grani ne vrednosti postkontrastnog denziteta i perfuzionih parametara zida jednjaka i limfnih vorova, na osnovu kojih e biti mogu a pouzdana identifikacija kompletnog odgovora karcinoma jednjaka na HRT. Time bi bila omogu ena bolja selekcija bolesnika kojima je odmah neophodna radikalna operacija, od onih kojima je dovoljno redovno pra enje, ime bi zna ajno mogli da se unaprede udaljeni rezultati le enja lokalno uznapredovalog karcinoma jednjaka.

6. ZAKLJU CI

Zaklju ci našeg istraživanja o dijagnostici koj vrednosti MDCT u proceni i predikciji odgovora karcinoma jednjaka na neoadjuvantnu HRT, sprovedenog u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu KCS i Centru za hirurgiju jednjaka Prve hirurške klinike KCS, na grupi od 65 bolesnika sa lokalno uznapredovalim skvamocelularnim karcinomom jednjaka, le enih neoadjuvantnom hemoradioterapijom (HRT), su slede i:

1. MDCT je pouzdana dijagnosti ka metoda u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT. U proceni T stadijuma posle HRT, senzitivnost MDCT je 60%, specifi nost 75%, PPV 69,2%, NPV 66,7%, a ukupna pouzdanost 67,7%. U proceni N stadijuma posle HRT, senzitivnost MDCT je 71,4%, specifi nost 66,7%, PPV 38,5%, NPV 88,9%, a ukupna pouzdanost 67,7%. Dijagnosti ka pouzdanost u proceni kompletnog odgovora na HRT (pCR) je 83,9%, a u proceni N statusa posle HRT (N0 vs. N+) 80,6%.
2. Metodom CT perfuzije mogu a je pouzdana procena kompletnog odgovora tumora (pCR) na neoadjuvantnu HRT. BF, BV i PS u segmentu jednjaka koji je inicijalno bio zahva en tumorom zna ajno su manji, a MTT zna ajno duže u grupi sa pCR u odnosu na grupu bez pCR (Non-pCR), a srednje vrednosti perfuzionih parametara u dve grupe (pCR vs. Non-pCR) su: BF_{postHRT} : 22,5 vs. 86 ($\pm 30,8$)ml/min/100g ($p < 0,001$), BF_{postHRT} : 1,9 ($\pm 0,9$) vs. 4,3 ($\pm 0,8$)ml/100g ($p < 0,001$), MTT_{postHRT} : 7,8 ($\pm 4,4$) vs. 3,8s ($p = 0,038$), PS_{postHRT} : 6,4 ($\pm 2,3$) vs. 9,1 ($\pm 3,0$)ml/min/100g ($p = 0,048$). Cut-off vrednost $BF_{\text{postHRT}} < 30$ ml/min/100g je najpouzdaniji prediktor pCR (AUC=1; $p < 0,001$).
3. Proksimalna lokalizacija tumora, dužina tumora ≤ 5 cm, kra e inicijalno MTT, zna ajni su inicijalni prediktivni faktori potencijalno dobrog odgovora SCC jednjaka na HRT.
4. Postkontrastni denzitet u zidu posle HRT, zna ajan je prediktor pCR (AUC=0,762; $p = 0,020$), dok maksimalna debljina zida u segmentu jednjaka koji je inicijalno bio zahva en tumorom, nije (AUC=0,676; $p = 0,126$). Srednje vrednosti denziteta i debljine zida u dve grupe (pCR vs. Non-pCR) su: denzitet: 68,4 ($\pm 3,8$) vs. 77,3 (± 10)HU ($p = 0,016$), maksimalna debljina zida: 10,3 ($\pm 2,9$) vs. 12mm ($p = 0,147$).

5. Utvrđeno je statistički značajna korelacija između debljine zida jednjaka izmerenog MDCT-om i patološkim pregledom ($r_s=0,744$; $p<0,001$). Debljina zida resektata jednjaka izmerena na patološkom pregledu (6-15mm), iznosi prosečno 0,83 debljine zida izmerene na MDCT-u (5-13mm).
6. Statistički značajna razlika je utvrđena između parametara CT perfuzionih parametara tumora i odgovarajućih parametara skeletnog mišića. U tkivu SCC jednjaka, u odnosu na tkivo skeletnog mišića, kvantifikovane su značajno veće i (p=0,001): BF: 89,2 ($\pm 25,4$) vs. 18,6 ($\pm 8,5$)ml/min/100g, BV: 5,7 ($\pm 1,2$) vs. 1,5ml/100g i PS: 15,0 vs. 5,4 ($\pm 1,9$)ml/min/100g, a kraće MTT: 6,5 ($\pm 2,8$) vs. 9,4 ($\pm 3,5$)s.
7. Statistički značajna korelacija je utvrđena između sledećih perfuzionih parametara karcinoma jednjaka: BF i MTT ($r=-0,864$; $p<0,001$), BV i PS ($r_s=0,746$; $p<0,001$), MTT i PS ($r_s=0,402^{**}$; $p=0,008$).
8. Utvrđeno je statistički značajna korelacija između sledećih perfuzionih parametara i morfoloških karakteristika karcinoma jednjaka: BF i denziteta tumora ($r_s=0,610$; $p<0,001$), BV i volumena tumora ($r_s=0,341$; $p=0,027$), MTT i lokalizacije tumora ($r_s=0,377$; $p=0,014$), MTT i denziteta tumora ($r_s=-0,642$; $p<0,001$), PS i lokalizacije tumora ($r_s=0,322$; $p=0,038$), PS i AP dijametara tumora ($r_s=0,421$; $p=0,006$).
9. Tumori proksimalnog jednjaka su bili značajno manji, veći denzitet, sa većim BF, kraćim MTT i manjim PS, u odnosu na tumore distalnog jednjaka, koji su, iako u proseku veći, u vreme inicijalne dijagnostike svi bili procenjeni kao T3.
10. Utvrdili smo da postoje značajne razlike u vrednostima perfuzionih parametara karcinoma jednjaka kvantifikovanih korišćenjem dva različita CT perfuzionog algoritma: deconvolution i maximum slope. Primenom deconvolution algoritma, u odnosu na maximum slope algoritam, dobijaju se značajno veće vrednosti BF (74,75 vs. 25,39ml/min/100g), a manje vrednosti BV (5,70 vs. 9,37ml/100g), za isti tumor ($p<0,001$).

11. Stopa pozitivnog kliničkog odgovora, u smislu smanjenja TN stadijuma (“downstaging”) iznosi 57%. U većine pacijenata (97%), posle neoadjuvantne HRT došlo je do smanjenja, ili nestanka tumora (“downsizing”). U 28 pacijenata (43%), nije vizualizovan rezidualni tumor posle HRT, što može da se definiše kao klinički kompletan odgovor tumora na HRT. U 6 pacijenata (9%), registrovana je progresija maligne bolesti posle HRT (zbog detekcije udaljenih metastaza). U većine pacijenata (95%), posle primene neoadjuvantne HRT, primarni tumor je kontrolnim MDCT-om procenjen kao resektabilan.
12. Rendgenski pregled jednjaka posle HRT koristan je za prikaz prisustva, stepena i dužine postadijacione stenoze, iregularnosti u reljefu sluznice, koje ukazuju na prisustvo rezidualnog tumora i prikaz eventualno postojećeg “skip” tumora. Dijagnostička pouzdanost ezofagografije u proceni odgovora karcinoma jednjaka na HRT je manja, u odnosu na MDCT.
13. Manje od polovine bolesnika, 31 od 65 (43%), je radikalno operisano posle neoadjuvantne HRT. U većine radikalno operisanih (32%), utvrđeno je pCR (pT0N0M0). TRG 1 regresioni status primarnog tumora je utvrđeno u 42% bolesnika. 84% operisanih bolesnika je imalo pozitivan patohistološki odgovor na HRT (TRG 1-3).
14. Utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između TRG i debljine zida jednjaka posle HRT ($r_s=0,398$; $p=0,027$). Još snažnija korelacija je utvrđena između TRG i postkontrastnog denziteta zida jednjaka posle HRT ($r_s=0,577$; $p=0,001$), kao i relativnog ($r_s=-0,574$; $p=0,001$) i apsolutnog ($r_s=-0,548$; $p=0,001$) smanjenja denziteta zida posle HRT, u odnosu na denzitet tumora pre HRT.
15. Utvrdili smo snažnu korelaciju između CT perfuzionih parametara kvantifikovanih u zidu jednjaka posle HRT i TRG: BF ($r_s=0,745$; $p<0,001$), BV ($r_s=0,848$; $p<0,001$) i MTT ($r_s=-0,457$; $p=0,016$).

7. LITERATURA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Herszényi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14:249-258.
3. Jankovi J, Ratkov I, Sipeti S, Marinkovi J, Maksimovi J. Oesophageal-cancer-derived death in the population of Belgrade in a period 1989-2006. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66:534-538.
4. Lambert R. Palliation of carcinoma of the esophagus: is there a hope for cure? *AJG* 1994; 89:27-40.
5. Akyama H. Surgery for cancer of the esophagus. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
6. Djordjevi M, Mitrovi N. Maligna oboljenja u Srbiji krajem XX veka (istine i zablude). Beograd; 1995. s.:96-101.
7. Gerzi Z. Hirurgija jednjaka. Beograd: Verzalpress; 1998.
8. Orringer M. Tumors of the esophagus. In: Sabiston D. (editor) Textbook of surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p:176-183.
9. Gledovic Z, Grgurevic A, Pekmezovic T, Pantelic S, Kisic D. Risk factors for esophageal cancer in Serbia. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26:265-268.
10. Peško p., Simi A. Barrett-ov jednjak, šezdeset godina kontraverze. Beograd: Partenon; 2010.
11. Peško P. Distribucija limfogenih metastaza karcinoma jednjaka i njen zna aj za radikalnu hiruršku intervenciju (Doktorska disertacija) Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1992.
12. Peško P, Raki S, Mili evi M, et al. Prevalence and clinicopathological features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73:2687-2690.
13. UICC International Union Against Cancer TNM classification of malignant tumors, 7.th edition. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. (editors). Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
14. Chapman A. H. A., Spencer J. A., Guthrie A., Robinson P. J. A. The salivary glands, pharynx and esophagus. In Sutton D. (ed.) Textbook of radiology and imaging (7 th edition). Churchill Livingstone, 2003.

15. Gore RM. Upper gastrointestinal tract tumors: diagnosis and staging strategies. *Cancer Imaging* 2005; 5:95-98.
16. Fiore D, Baggio V, Ruol A et al. Multimodal imaging of esophagus and cardia cancer before and after treatment. *Radiol Med* 2006; 111:804-817.
17. Levine MS, Chu P, Furth EE, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Carcinoma of the esophagus and esophagogastric junction: sensitivity of radiographic diagnosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1423-1426.
18. Šobi V., Šobi P., Šaranović J. *Rendgenologija digestivnog trakta u Lazi J., Šobi V. (urednici) Radiologija. Beograd: Medicinska knjiga 1997. s:194-196.*
19. Laufer I. *Double contrast gastrointestinal radiology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1979.*
20. Zaino C, Beneventano TC. *Radiologic examination of the oropharynx and esophagus, the barium swallow. New York, Heidelberg, Berlin: Springer-Verlag; 1977.*
21. Simpkins K. The salivary glands, pharynx and oesophagus in Sutton D. ed. *A textbook of radiology and imaging (7 th edition). New York: Churchill Livingstone; 1993. p:776-8.*
22. Akyama H. The esophageal axis and its relationship to resectability of carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1972; 176:30-36.
23. Yamabe Y, Kuroki Y, Ishikawa T, Miyakawa K, Kuroki S, Sekiguchi R. Tumor staging of advanced esophageal cancer: combination of double-contrast esophagography and contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol* 2008; 191:753-757.
24. Fockens P. Current endosonographic possibilities in the upper gastrointestinal tract in Tytgat G., Reeders J. (eds.) *Bailliere's clinical gastroenterology. London: Bailliere Tindall, W.B. Saunders company; 1994. p:603-619.*
25. Lees W. Endoscopic ultrasonography in Sutton D. (ed.) *A textbook of radiology and imaging. New York:Churchill Livingstone; 1993. p:779-780.*
26. Di Magno EP, Buxton JL, Regan PT. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980; March: 629-631.
27. Calletti G, Ferrari A, Brochi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 1993; 23:284-285.
28. Grimm H, Binmoeller K, Soehendra N. Ultrasonic esophagoprobe (prototype I). *Gastrointest Endoscopy* 1992; 38:490-493.

29. Wieresma MJ, Wieresma LM. High-resolution 25-megahertz ultrasonography of the gastrointestinal wall: histologic correlates. *Gastrointest Endoscopy* 1993; 39:499-504.
30. Akahoshi K, Misawa T, Fujishima H. Regional lymph node metastasis in gastric cancer: evaluation with endoscopic US. *Radiology* 1992; 182:559-564.
31. Liu JB, Goldberg B. Endoluminal ultrasound in Goldberg B, Petterson H. (editors) *Ultrasonography*. Oslo: The NICER Institute; 1996. p:669—698.
32. Yamada Y, Kida M, Sakaguchi T. A study of myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Digestive Endoscopy* 1992; 4:396-408.
33. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34:604-610.
34. Bottet JF, Lightdale CJ, Zauber AG. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181:419-425.
35. Rosch T, Lorenz R, Zenker K. Local staging and assessment of respectability in carcinoma of the esophagus, stomach, and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endoscopy* 1992; 38:4460-4467.
36. Woolfolk GM, Wiersema MJ. Endosonography in the assessment of esophageal stenosis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8:315-328.
37. Rosch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1995; 5:537-547.
38. Boyce GA, Sivak MVJ, Rosch T. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endoscopy* 1991; 37:449-454.
39. Taourel P, Pradel J, Bruel J-M. Current CT/MRI examination of the upper intestinal tract. In Tytgat GNJ, Reeders JWAJ (eds). *Bailliere's Clinical gastroenterology*, Bailliere Tindall, London, 1994.
40. Ha HK, Kim JK The gastrointestinal tract. In Haaga JR (ed). *CT and MR imaging of the whole body* (4th edition). Mosby, St. Louis, Missouri, 2003.
41. Canon C. Gastrointestinal tract. In Lee JK, Sagel SS, Stanley RJ and Heiken JP (eds). *Computed body tomography with MRI correlation* (4th edition). Lippinkott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
42. Onbas O, Eroglu A, Kantarci M et al. Preoperative staging of esophageal carcinoma with multidetector CT and virtual endoscopy. *Eur J Radiol* 2006; 57:90-95.

43. Kim SH, Lee JM, Han JK et al. Three-dimensional MDCT imaging and CT esophagography for evaluation of esophageal tumors: preliminary study. *Eur Radiol* 2006; 16:2418-2426.
44. Panebianco V, Grazhdani H, Iafrate F et al. 3D CT protocol in the assessment of the esophageal neoplastic lesions: can it improve TNM staging? *Eur Radiol* 2006; 16:414-421.
45. Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S et al. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local staging of esophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur Radiol* 2011; 21:2326-2335.
46. Ambros J, Beer A, Wieder H, Lordick F et al. Adenocarcinomas of esophagogastric junction: multi-detector row CT to evaluate early response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2006; 239:472-480.
47. Hayano K, Okazumi S, Shuto K et al. Perfusion CT can predict the response to chemoradiation therapy and survival in esophageal squamous cell carcinoma: Initial clinical results. *Oncol Reports* 2007; 18:901-908.
48. Makari Y, Yasuda T, Doki Y et al. Correlation between tumor blood flow assessed by perfusion CT and effect of neoadjuvant therapy in advanced esophageal cancers. *J Surg Oncol* 2007; 96:220-229.
49. Halvorsen Jr RA, Thompson WM. Computed tomography staging of gastrointestinal tract malignancies. Part I. Esophagus and stomach. *Invest Radiol* 1987; 22:2-16.
50. Schirmer CC, Osvaldt AB, Gurski RR et al. Efficacy of computed axial tomography in the evaluation of the involvement of the respiratory tract in patients with squamous cell carcinoma of esophagus. *Dis Esophagus* 1999; 12:196-201.
51. Picus D, Balfe DM, Koehler RE et al. Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology* 1983; 146:433-38.
52. Takashima S, Takeuchi N, Shiozaki H et al. Carcinoma of the esophagus: CT vs MRI imaging in determining resectability. *Am J Roentgenol* 1991; 156:297-302.
53. Reeders JWAJ, Bartelsman JFWM. Radiological diagnosis and preoperative staging of esophageal malignancies. *Endoscopy* 1993; 25:10-27.
54. Shuto K, Okazumi S, Yanagawa N, Ochai T. New method of evaluating pericardial invasion of esophageal cancer in 22 subjects using electrocardiogram-gated multislice computed tomography and compared with histological findings. *ECR 2004 / European Congress of Radiology, Vienna, Austria. Eur Radiol* 2004; 14(suppl. 1):483.

55. Levine MS, Halvorsen RA. Esophageal carcinoma. In Gore RM, Levine M S, Laufer I. (editors) Textbook of gastrointestinal radiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1994.
56. Lehr L, Rupp N, Siewert JR. Assessment of resectability of esophageal cancer by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Surgery* 1988; 103:344-350.
57. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S et al. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol.* 2012; 22:1172-1177.
58. Hou DL, Shi GF, Gao XS et al. Improved longitudinal length accuracy of gross tumor volume delineation with diffusion weighted magnetic resonance imaging for esophageal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013 Jul; 8:169.
59. Imanishi S, Shuto K, Aoyagi T, Kono T, Saito H, Matsubara H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting and detecting the early response to chemoradiotherapy of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dig Surg.* 2013; 30:240-248.
60. Petrillo R, Balzarini L, Bidoli P et al. Esophageal squamous cell carcinoma: MRI evaluation of mediastinum. *Gastrointest Radiol* 1990; 15:275-278.
61. Yamada I, Murata Y, Izumi Y et al. Staging of esophageal carcinoma in vitro with 4.7-T MR imaging. *Radiology* 1997; 204:521-526.
62. Riddell AM, Allum WH, Thompson JN, Wotherspoon AC, Richardson C, Brown G. The appearances of the oesophageal carcinoma on high-resolution, T2-weighted MRI, with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2007; 17:391-399.
63. Czerny C, Ba-Ssalamah A, Schima W. Cross-sectional imaging of the hypopharynx and esophagus. In Ekberg O (editor) *Radiology of the pharynx and the esophagus.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 2004.
64. Yamada I, Izumi Y, Kawano T, et al. Esophageal carcinoma: evaluation with high-resolution three-dimensional constructive interference in steady state MR imaging in vitro. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24:1326-1332.
65. Artiko V, Šobi -Šaranovi D, Petrovi N, Obradovi V. Pozitronska emisiona tomografija u otkrivanju malignih bolesti jetre. *RAS* 2008; 14:22-25.
66. Rosenbaum SJ, Stergar H, Antoch G, Veit P, Bockisch A, Kuhl H. Gastrointestinal tumors and PET-CT. *Abdom Imaging* 2008; DOI:10.1007/s00261-006-9098-8.
67. Himeno S, Yasuda S, Shimada H. Evaluation of esophageal cancer by positron emission tomography. *Jpn J Clin Oncol* 2002; 32:340-346.

68. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M et al. Value of positron emission tomography in the diagnosis of recurrent oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2004; 91:1004– 1009.
69. Luketich JD, Schauer P, Meltzer CC et al. The role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:765– 769.
70. Roedl JB, Blake MA, Holalkere NS et al. Lymph node staging in esophageal adenocarcinoma with PET-CT based on a visual analysis and based on metabolic parameters. *Abdom Imaging* 2009; DOI: 10.1007/s00261-008-9447-x.
71. Weber WA, Ott K, Becker K et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001; 19:3058–3065.
72. Zhu W, Xing L, Yue J et al. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation:a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol* 2012; 85(1017):e694-701. doi: 10.1259/bjr/29946900.
73. Lordick F. Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. *Recent Results Cancer Res* 2012; 196:201-211.
74. Stojakov D. Anastomotske komplikacije kod razli itih vrsta gastroplastike jednjaka (Doktorska teza). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2012.
75. Stojakov D. Zna aj limfadenektomije cerviko-torakalnog regiona u hirurškom le enju karcinoma jednjaka (Magistarska teza). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
76. Zingg U, McQuinn A, DiValentino D, Esterman AJ et al. Minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:911-919.
77. Schwameis K, Ba-Ssalamah A, Wrba F et al. The implementation of minimally-invasive esophagectomy does not impact short-term outcome in a high-volume center. *Anticancer Res* 2013; 33:2085-2091.
78. uri -Stefanovi A. Primena samošire ih metalnih proteza u palijativnom le enju malignih stenoza jednjaka (Magistarska teza). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2002.

79. Saranovic D, Djuric-Stefanovic A, Ivanovic A, Masulovic D, Pesko P. Fluoroscopically guided insertion of self-expandable metal esophageal stents for palliative treatment of patients with malignant stenosis of esophagus and cardia: Comparison of uncovered and covered stent types. *Dis Esophagus* 2005; 18:230-238.
80. Rosenberg JC, Schwade JG, Vaitkevicius VK. Cancer of the esophagus. In DeVitta VT, Hellman S, Rosenberg SA. (eds) *Cancer: Principles and practice in oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1982. p. 499.
81. Jeli Lj. Karcinom jednjaka. U Lazi J., Šobi V. (urednici) *Radiologija*. Beograd: Medicinska knjiga; 1997. s. 447-449.
82. Radošević-Jelić Lj, Stanković V, Josifovski T, Nikolić V, Popov I, Pesko P. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *ACI* 2009; 56: 83-89.
83. McKian KP, Miller RC, Cassivi SD, Jatoi A. Curing patients with locally advanced esophageal cancer: an update on multimodality therapy. *Dis Esophagus* 2006; 19:448–453.
84. Jackson JW, Cooper DKC, Guvendik L, Reece-Smith H. The surgical management of malignant tumours of the oesophagus and cardia: a review of the results in 292 patients treated over a 15-year period (1961-75). *Br J Surg* 1979; 66:98-104.
85. Harter KW. Esophageal cancer: management with radiation. In: Ahlgren J, Macdonald J (eds) *Gastrointestinal oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 1233-34.
86. Erlam R, Cuhna-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 1980; 67:457-61.
87. Levine MS. Other esophagitis. In Gore RM, Levine M S, Laufer I. (editors) *Textbook of gastrointestinal radiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1994.
88. Iveson T., Cunningham D. Gastrointestinal cancer. In Cavalli F., Hansen H., Kaye S, editors. *Textbook of medical oncology*. London: Martin Dunitz; 1997. p. 159-161.
89. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-43.
90. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
91. Diehl LF. Radiation and chemotherapy in the treatment of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1991; 20:765-74.

92. Herskovic A, Martz K, Al Sarraf L. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. *N Engl J Med* 1992; 1593-8.
93. Iveson T., Cunningham D. Gastrointestinal cancer. In Cavalli F., Hansen H., Kaye S, editors. *Textbook of medical oncology*. London: Martin Dunitz; 1997. p. 159-161.
94. Smith TJ, Ryan LM, Douglass HO Jr. Combined chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:269-276.
95. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:277-284.
96. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:462-467.
97. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161-167.
98. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73:1779-1784.
99. Urba S, Orringer M, Turris A. A randomized trial comparing surgery to preoperative concomitant chemoradiation plus surgery in patients with resectable esophageal cancer: updated analysis. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:A983.
100. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2680-2686.
101. Arsenijevic T, Micev M, Nikolic V, Gavrilovic D, Radulovic S, Pesko P. Is there a correlation between molecular markers and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell esophageal cancer? *J BUON* 2012; 17:706-711.
102. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K et al. Correlation between pretherapeutic D-dimer levels and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Dis Esoph* 2008; 21:281-287.
103. Kishi K, Doki Y, Miyata H, et al.: Prediction of the response to chemoradiation and prognosis in oesophageal squamous cancer. *Br J Surg* 2002;89:597–603.

104. Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, et al. p53 mutation status predicts pathological response to chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):804-11.
105. Hironaka S, Hasebe T, Kamijo T et al. Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T2–4 M0 esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2002; 8:124-130.
106. Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer* 2011; 117:4823-4833.
107. Swisher SG, Erasmus J, Maish M, et al. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma. *Cancer*. 2004; 101:1776–1785.
108. Hong D, Lunagomez S, Kim EE, et al. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patient with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer*. 2005; 104:1620–1626.
109. Ott K, Weber W, Siewert JR. The importance of PET in the diagnosis and response evaluation of esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006; 19:433–442.
110. Javeri H, Xiao L, Rohren E, Komaki R, et al. Influence of the baseline 18Ffluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation. *Cancer*. 2009; 115:624–630.
111. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med*. 2004; 45:56-68.
112. Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. *Dig Surg*. 2011; 28:252-257.
113. Sahani DV, Kalva SP, Hamberg LM et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations. *Radiology* 2005;234:785–92.
114. Miles KA, Lee TY, Goh V, et al. Current status and for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol* 2012;22(7):1430-41.

115. Bellomi M, Viotti S, Preda L, et al. Perfusion CT perfusion in solid-body tumours part II. Clinical applications and future development. *Radiol med* 2010;115:858-874.
116. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76(904):220-31.
117. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumor vascularity: which protocol? *Br J Radiol* 2003;76 (Spec No 1):36-42.
118. Goh V, Halligan S, Taylor SA et al. Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria—initial experience. *Radiology* 2007;242:456-62.
119. Goh V, Halligan S, Hugill J-A, Bartram CI. Quantitative assessment of tissue perfusion using MDCT: comparison of colorectal cancer and skeletal muscle measurement reproducibility. *Am J Roentgenol* 2006; 187:164-169.
120. Chen TW, Yang ZG, Li Y et al. Quantitative assessment of first-pass perfusion of oesophageal squamous cell carcinoma using 64-section MDCT: initial observation. *Clinical Radiology* 2009;64:38-45.
121. Sahani DV, Holalkere N-S, Mueller PR et al. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue—initial experience. *Radiology* 2007;243:736-43.
122. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A et al. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology*. 2007;244:486-93.
123. Zima A, Carlos R, Gandhi D et al. Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? *Am J Neuroradiol* 2007;28:328 –34.
124. Bisdas S, Rumboldt Z, Wagenblast J et al. Response and progression-free survival in oropharynx squamous cell carcinoma assessed by pretreatment perfusion CT: comparison with tumor volume measurements. *Am J Neuroradiol*. 2009;30:793-9.
125. Lee SM, Kim SH, Lee JM et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009;34(4):430-40.
126. Beer AJ, Wieder HA, Lordick F et al. Adenocarcinomas of esophagogastric junction: Multi-Detector Row CT to evaluate early response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2006;239:472-80.

127. Van den Broek GB, Rasch CRN, Pameijer FA et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2004;101:1809-17.
128. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1152-60.
129. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy—systematic review. *Radiology* 2005;236:841–51.
130. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232-41.
131. Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009; 250:888-94.
132. Rebollo Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas Portero R et al. 18F-fluorodeoxiglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Ann Surg* 2009;250:247-54.
133. Konieczny , Meyer P, Schnider A, et al. Accuracy of multidetector-row CT for restaging after neoadjuvant treatment in patients with oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2013; 23:2492–2502.
134. Li Z-P, Meng Q-F, Sun C-H, et al. Tumor angiogenesis and dynamic CT in colorectal carcinoma: Radiologic-pathologic correlation. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1287-91.
135. Miles KA, Griffiths MR, Fuentes MA. Standardized perfusion value: universal CT contrast enhancement scale that correlates with FDG PET in lung nodules. *Radiology* 2001; 220:548-53.
136. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
137. Eri -Marinkovi J, Dotli R, Janoševi S i sar. Ispitanici u istraživanju. U: Statistika za istraživa e u oblasti medicinskih nauka. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001. s:42-68.
138. Bland JM, Altman DG. Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:85-93.

139. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999; 8:135-60.
140. Drahos J, Wu M, Anderso W, et al. Regional variations in esophageal cancer rates by census region in the United States, 1999–2008. *Plos One* 2013; 8:1-6.
141. Lin Y, Totsuka Y, He Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China. *J Epidemiol* 2013; 23:233-242.
142. Mohammed ME, Abuidris DO, Elgaili EM, Gasmelseed N. Predominance of females with oesophageal cancer in Gezira, Central Sudan. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13:174-177.
143. Ulla M, Cavadas D, Muñoz I, Beskow A, Seehaus A, García-Mónaco R. Esophageal cancer: pneumo-64-MDCT. *Abdom Imaging* 2010; 35:383-389.
144. Li H, Chen TW, Li ZL, et al. Tumour size of resectable oesophageal squamous cell carcinoma measured with multidetector computed tomography for predicting regional lymph node metastasis and N stage. *Eur Radiol* 2012; 22:2487-2493.
145. Ulla M, Gentile EM, Cavadas D, et al. Esophageal cancer characterization with pneumo-64-MDCT. *Abdom Imaging* 2012; 37:501-511.
146. Moschetta M, Ianora AA, Marzullo A, Scardapane A, Angelelli G. Vessel probe CT protocol in the study of esophageal carcinoma: can it improve preoperative T staging? *Eur J Surg Oncol* 2010 Jul; 36:663-669.
147. Jones D, Parker L, Detterbeck F, Egan T. Inadequacy of computed tomography in assessing patients with esophageal carcinoma after induction chemoradiotherapy. *Cancer* 1999; 85:1026-1032.
148. Umeoka S, Koyama T, Togashi K, et al. Esophageal cancer: evaluation with triple-phase dynamic CT--initial experience. *Radiology* 2006; 239:777-783.
149. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-1186.
150. Cuenod CA, Fournier L, Balvay D, Guinebretiere J-M. Tumor angiogenesis: pathophysiology and implications for contrast-enhanced MRI and CT assessment. *Abdom Imaging* 2006; 31:188-193.
151. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980; 679-686.
152. Axel L. Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Invest Radiol* 1983; 18:94-99.

153. Bossi P, Viale G, Lee A, et al. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1995; 55:5049-5053.
154. Satoh A, Shuto K, Okazumi S et al. Role of perfusion CT in assessing tumor blood flow and malignancy level of gastric cancer. *Dig Surg* 2010; 27:253–260.
155. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am J Pathol* 1995; 147:9–19.
156. Ng QS, Goh V, Klotz E, et al. Quantitative assessment of lung cancer perfusion using MDCT: does measurement reproducibility improve with greater tumor volume coverage? *Am J Roentgenol* 2006; 187:1079–1084.
157. Kandel S, Kloeters C, Meyer H, Hein P, Hilbig A, Rogalla P. Whole-organ perfusion of the pancreas using dynamic volume CT in patients with primary pancreas carcinoma: acquisition technique, post-processing and initial results. *Eur Radiol* 2009; 19:2641-2646.
158. Schramm P, Xyda A, Klotz E, Tronnier V, Knauth M, Hartmann M. Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas. *Eur Radiol* 2010; 20:2482-2490.
159. Goh V, Halligan S, Wellsted DM, Bartram CI. Can perfusion CT assessment of primary colorectal adenocarcinoma blood flow at staging predict for subsequent metastatic disease? *Eur Radiol* 2009; 19:79-89.
160. Lind J, Meijerink M, Dingemans A-M, et al. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? *Eur Radiol* 2010; 20:2890-2898.
161. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, et al. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: Feasibility of the method and initial results. *Eur J Radiol* 2007; doi: 10.1016/j.ejrad.2007.02.032.
162. Song T, Shen YG, Jiao NN, et al. Esophageal squamous cell carcinoma: assessing tumor angiogenesis using multi-slice CT perfusion imaging. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2195-2202.
163. Yao J, Yang ZG, Chen TW, Li Y, Yang L. Perfusion changes in gastric adenocarcinoma: evaluation with 64-section MDCT. *Abdom Imaging* 2010; 35:195-202.
164. Park CM, Goo JM, Lee HJ, et al. FN13762 murine breast cancer: region-by-region correlation of first-pass perfusion CT indexes with histologic vascular parameters. *Radiology* 2009; 251:721-730.

165. Konerding MA, van Ackern C, Fait E, Steinberg F, Streffer C. Morphological aspects of tumor angiogenesis and microcirculation. In: Molls M, Vaupel P. (editors). Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Berlin: Springer (Medical radiology); 2000.
166. Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, et al. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *Am J Pathol* 2000; 156:1363-1380.
167. Goh V, Padhani AR, Rasheed S. Functional imaging of colorectal cancer angiogenesis. *Lancet Oncol* 2007; 8:245-255.
168. Petralia G, Bonello L, Viotti S, et al. CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging* 2010; 10:8-19.
169. Petralia G, Preda L, D'Andrea G, et al. CT perfusion in solid-body tumors. Part I: technical issues. *Radiol med* 2010; 115:843-857.
170. Chen TW, Yang ZG, Wang QL, Li Y, Qian LL, Chen HJ. Whole tumour quantitative measurement of first-pass perfusion of oesophageal squamous cell carcinoma using 64- row multidetector computed tomography: correlation with microvessel density. *Eur J Radiol* 2011; 79:218-23.
171. Yao J, Yang ZG, Chen HJ, Chen TW, Huang J Gastric adenocarcinoma: can perfusion CT help to noninvasively evaluate tumor angiogenesis? *Abdom Imaging* 2011; 36:15-21.
172. Li Y, Yang ZG, Chen TW, Chen HJ, Sun JY, Lu YR. Peripheral lung carcinoma: correlation of angiogenesis and first-pass perfusion parameters of 64-detector row CT. *Lung Cancer* 2008; 61:44-53.
173. Tacelli N, Remy-Jardin M, Copin M-C, et al. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: Pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology* 2010; 257:863-871.
174. Abramyuk A, Wolf G, Shakirin G, et al. Preliminary assessment of dynamic contrast-enhanced CT implementation in pretreatment FDG-PET/CT for outcome prediction in head and neck tumors. *Acta Radiol* 2010; 7:793-799. DOI 10.3109/02841851.2010.491092
175. Bisdas S, Nguyen SA, Anand SK, Glavina G, Day T, Rumboldt Z (2009) Outcome prediction after surgery and chemoradiation of squamous cell carcinoma in the oral cavity, oropharynx, and hypopharynx: use of baseline perfusion CT microcirculatory parameters vs. tumor volume. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 73:1313-1318.
176. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? *Radiology* 2007; 242:777-782.

177. Chen TW, Yang ZG, Dong ZH, et al. Whole tumour first-pass perfusion using a low-dose method with 64-section multidetector row computed tomography in oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol* 2011; 80:284-291.
178. Chen TW, Yang ZG, Chen HJ, et al. Quantitative assessment of first-pass perfusion using low-dose method at multidetector CT in oesophageal squamous cell carcinoma: correlation with VEGF expression. *Clin Radiol* 2012; 67:746-753.
179. Djuric-Stefanovic A, Saranovic Dj, Masulovic D, Ivanovic A, Pesko P. Comparison between the deconvolution and maximum slope 64-MDCT perfusion analysis of the esophageal cancer: is conversion possible? *Eur J Radiol* 2013; 82:1716-1723.
180. Bisdas S, Konstantinou G, Surlan-Popovic K, et al. Dynamic contrast-enhanced CT of head and neck tumors: comparison of first-pass and permeability perfusion measurements using two different commercially available tracer kinetics models. *Acad Radiol* 2008; 15:1580-9.
181. Delrue L, Blanckaert P, Mertens D, Van Meerbeeck S, Ceelen W, Duyck P. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment using 128-slice computed tomography. *Abdom Imaging* 2012; 37:595-601.
182. Surlan-Popovic K, Bisdas S, Rumboldt Z, Koh TS, Strojan P. Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31:570-575.
183. Goh V, Halligan S, Gartner L, Bassett P, Bartram CI. Quantitative colorectal cancer perfusion measurement by multidetector-row CT: does greater tumour coverage improve measurement reproducibility? *Br J Radiol* 2006; 79:578-583.
184. Goh V, Halligan S, Gharpuray A, Wellsted D, Sundin J, Bartram C. Quantitative assessment of colorectal cancer tumor vascular parameters by using perfusion CT: influence of tumor region of interest. *Radiology* 2008; 247:726-732.
185. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-1733.
186. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281:1623-1627.
187. Kachnic LA, Winter K, Wasserman T, et al. Longitudinal Quality-of-Life Analysis of RTOG 94-05 (Int 0123): A Phase III Trial of Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2011; 4:45-52.

188. Gaspar LE, Qian C, Kocha WI, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:593-599.
189. Worni M, Castleberry AW, Gloor B, et al. Trends and outcomes in the use of surgery and radiation for the treatment of locally advanced esophageal cancer: a propensity score adjusted analysis of the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1998 to 2008. *Dis Esophagus* 2013; doi: 10.1111/dote.12123.
190. Hong JC, Murphy JD, Wang SJ, Koong AC, Chang DT. Chemoradiotherapy Before and After Surgery for Locally Advanced Esophageal Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun 26. [Epub ahead of print]
191. Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):627-37.
192. Kobayashi N, Nakayama H, Osaka Y, et al. Tumor response after low-dose preoperative radiotherapy combined with chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Anticancer Res*. 2013 Mar;33(3):1157-61.
193. Andre T, Balosso J, Louvet C, et al. Combined radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and 5-fluorouracil) as palliative treatment for localized unresectable or adjuvant treatment for resected pancreatic adenocarcinoma: results of feasibility study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46:903–911.
194. Li R, Chen TW, Wang LY, et al. Quantitative measurement of contrast enhancement of esophageal squamous cell carcinoma on clinical MDCT. *World J Radiol* 2012; 4:179-185.
195. Vossugh A, Levine M. Esophageal morphology. In: Ekberg O. (ed.) *Radiology of the pharynx and the esophagus*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2003.
196. Beatty JD, DeBoer G, Rider WD. Carcinoma of the esophagus: pretreatment assessment, correlation of radiation treatment parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure. *Cancer* 1979; 43:2254-2267.
197. Levine MS, Langer J, Laufer I, et al. Radiation therapy of esophageal carcinoma: correlation of clinical and radiographic findings. *Gastrointest Radiol* 1987; 12:99-105.
198. Li SH, Rau KM, Lu HI, et al. Pre-treatment maximal oesophageal wall thickness is independently associated with response to chemoradiotherapy in patients with T3-4 oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:958-64.

199. Hayano K, Shuto K, Koda K, Yanagawa N, Okazumi S, Matsubara H. Quantitative measurement of blood flow using perfusion CT for assessing clinicopathologic features and prognosis in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1624-1629.
200. Moulder JE, Rockwell S. Tumor hypoxia: its impact on cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1987; 5:313-341.
201. Rockwel S, Moulder JE. Hypoxic fractions of human tumors xenografted into mice: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:197-202.
202. Hemphill JC 3rd, Smith WC, Sonne DC et al. Relationship between brain tissue oxygen tension and CT perfusion: feasibility and initial results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:1095-1100.
203. Goscinski MA, Nesland JM, Giercksky KE, Dhakal HP. Primary tumor vascularity in esophagus cancer - CD34 and HIF1- expression correlate with tumor progression. *Histol Histopathol* 2013 May 8. [Epub ahead of print].
204. Kimura S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha is associated with vascular endothelial growth factor expression and tumour angiogenesis in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2004; 40:1904-1912.
205. Tanigawa N, Matsumura M, Amaya H, et al. Tumor vascularity correlates with the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79:220-225.
206. Takebayashi Y, Natugoe S, Baba M, et al. Angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 1998; 5:401-404.
207. Shi H, Chen LQ. Should We Omit Tumor Location as a Variable When Staging Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the Chinese Population? *Ann Thorac Surg* 2013; 95:2210.
208. Stiles BM, Nasar A, Mirza FA, et al. Worldwide Oesophageal Cancer Collaboration guidelines for lymphadenectomy predict survival following neoadjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:659-664.
209. Kobayashi N, Nakayama H, Osaka Y, et al. Tumor response after low-dose preoperative radiotherapy combined with chemotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Anticancer Res* 2013; 33:1157-1161.
210. Rankin SC. Oesophageal cancer: assessment of response and follow up. *Cancer Imaging* 2007; 7:67-69.

211. Darnton SJ, Allen SM, Edwards C W, Matthews R. Histopathological findings in oesophageal carcinoma with and without preoperative chemotherapy. *J Clin Pathol* 1993;46:51-55.
212. Sulfaro S, Frustaci S, Volpe R, et al. A Pathologic Assessment of Tumor Residue and Stromal Changes After Intraarterial Chemotherapy for Head and Neck Carcinomas. *Cancer* 1989; 64:994-1001.
213. Boone J, Livestro DP, Elias SG, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. International survey on esophageal cancer: part II staging and neoadjuvant therapy. *Dis Esophagus* 2009; 22:203-310.
214. Sloof G. Response monitoring of neoadjuvant therapy using CT, EUS, and FDG-PET. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006; 20:941-957.
215. Walker SJ, Allen SM, Steel A, et al. Assessment of the response to chemotherapy in oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:519-522.
216. Griffith JF, Chan AC, Chow LT, et al. Assessing chemotherapy response of squamous cell oesophageal carcinoma with spiral CT. *Br J Radiol* 1999; 72:678-684.
217. Kroep RJ, Van Groeningen CJ, Cuesta MA, et al. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-(18-F)-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroesophageal cancer: a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol* 2003; 5:337-346.
218. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-214.
219. Griffin JM, Reed CE, Denlinger CE. Utility of restaging endoscopic ultrasound after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1855-1859.
220. Choi H, Charnsangavej C, Faria S et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: A quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1619-1628.
221. Hong X, Choi H, Loyer EM et al. Gastrointestinal stromal tumor: Role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics* 2006; 26:481-495.
222. Choi H, Charnsangavej C, Faria S et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25:1753-1759.

223. Choi H. Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors. *The Oncologist* 2008; 13(suppl 2):4-7.
224. Smith AD, Lieber M, Shah S. Assessing tumor response and detecting recurrence in metastatic renal cell carcinoma on targeted therapy: importance of size and attenuation on contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:157-165.
225. Dromain C, de Baere T, Elias D, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002; 223:255-262.
226. Hwang SH, Yoo MR, Park CH, et al. Dynamic contrast-enhanced CT to assess metabolic response in patients with advanced non-small cell lung cancer and stable disease after chemotherapy or chemoradiotherapy. *Eur Radiol* 2013; 23:1573-1581.
227. Gandhi D, Chepeha DB, Miller T et al. Correlation between initial and early follow-up CT perfusion parameters with endoscopic tumor response in patients with advanced squamous cell carcinomas of the oropharynx treated with organ-preservation therapy. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 101-106.
228. Petrala G, Preda L, Giugliano G, et al. Perfusion computed tomography for monitoring induction chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: correlation between changes in tumor perfusion and tumor volume. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33:552-559.
229. Bisdas S, Surlan-Popovic K, Didanovic V, Vogl TJ. Functional CT of squamous cell carcinoma in the head and neck: repeatability of tumor and muscle quantitative measurements, inter- and intra-observer agreement. *Eur Radiol* 2008; 18: 2241–2250.
230. Hong JC, Murphy JD, Wang SJ, et al. Chemoradiotherapy Before and After Surgery for Locally Advanced Esophageal Cancer: A SEER-Medicare Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun 26. [Epub ahead of print].
231. Schieman C, Wigle DA, Deschamps C et al. Patterns of operative mortality following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2012; 25: 645-651.
232. Taketa T, Correa AM, Suzuki A et al. Outcome of trimodality-eligible esophagogastric cancer patients who declined surgery after preoperative chemoradiation. *Oncology* 2012; 83: 300-304.
233. Cooper SL, Russo JK, Chin S. Definitive chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1213-1248.
234. Salek R, Tabrizi FV, Bezenjani SE et al. Chemoradiotherapy alone as the standard treatment of epidermoid esophageal carcinoma. *Oncology* 2011; 81:214-219.

SPISAK SKRA ENICA

SCC	-	skvamocelularni karcinom
EGJ	-	esophago-gastric junction
TNM	-	Tumor Node Metastasis
CT	-	kompjuterizovana tomografija
MDCT	-	multidetektorska kompjuterizovana tomografija
EUS	-	endoskopska ultrasonografija
MR	-	magnetna rezonanca
PET	-	pozitronska emisiona tomografija
FDG	-	(¹⁸ F)-fluoro-deoksi-glukoza
SUV	-	standardized uptake value
G	-	gradus diferencijacije malignog tumora
NG	-	nuklearni gradus diferencijacije malignog tumora
HRT	-	hemoradioterapija
HT	-	hemoterapija
RT	-	radioterapija
pCR	-	pathological complete response
Non-pCR	-	Non- pathological complete response
MVD	-	microvessel density

BF - blood flow

BV - blood volume

MTT - mean transit time

PS - permeability surface capillary area product

ROI - region of interest

ms - maximum slope

RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

CR - complete response

PR - partial response

SD - stable disease

PD - progressive disease

RR - response rate

R - responder

NR - non-responder

PH - patohistološki

TRG - tumor regression grade

ROC - receiver operating characteristic

AUC - area under curve

LL - latero-lateralni

AP - antero-posteriorni

BIOGRAFIJA

Dr Aleksandra Đurić-Stefanović je rođena 15.8.1968. godine u Ivanjici. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1987. godine, a diplomirala je 1994. godine, sa srednjom ocenom 9,39. Diplomski rad na temu "Uloga ultrazvuka u dijagnostici nodalnih promena štitaste žlezde" odbranila je u Institutu za radiologiju Kliničkog centra Srbije, sa ocenom deset (10). Poslediplomske studije iz radiologije upisala je u oktobru 1994. godine. Po završetku opšteg lekarskog staža, u aprilu 1995. započela je specijalizaciju iz radiologije, a specijalistički ispit je položila u martu 1999. godine, sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu "Primena samoširećih metalnih proteza u palijativnom lečenju malignih stenoza jednjaka" odbranila je u martu 2003. godine. Od decembra 1999. godine zaposlena je na neodređeno vreme kao specijalista radiologije u Odseku digestivne radiologije (Prva hirurška klinika) Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu Kliničkog centra Srbije. U decembru 2006. godine izabrana je u zvanje asistenta za predmet radiologija, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Autor je i koautor u 90 stručnih radova i publikacija, od čega je 17 radova objavljeno in extenso u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka, koji su do sada citirani više od 75 puta.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Александра Ђурић-Стефановић

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Вредност мултидетекторске компјутеризоване томографије у процени и предвиђању одговора карцинома једњака на неoadјувантну хеморадиотерапију"

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

Потпис докторанда

У Београду, 27.12.2013.

Александра Ђурић-Стефановић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Александра Ђурић-Стефановић

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада "Вредност мултидетекторске компјутеризоване томографије у процени и предвиђању одговора карцинома једњака на неoadјувантну хеморадиотерапију"

Ментор Проф. др Ђорђије Шарановић

Потписани Александра Ђурић-Стефановић

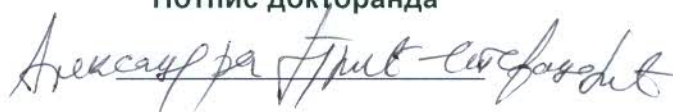
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања 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 докторанда

У Београду, 27.12.2013.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

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

"Вредност мултидетекторске компјутеризоване томографије у процени и предвиђању одговора карцинома једњака на неoadјувантну хеморадиотерапију"

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 27.12.2013.

Aleksandra Jelit-Cvejanich