



T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Rektum Tümörü Nedeni ile Neoadjuvan Kemoradyoterapi alan hastalarda MRG
ile Tedavi öncesi ve sonrası Kantitatif Değerlendirme ve Patoloji ile
Korelasyonu

Tıpta Uzmanlık TEZİ

Dr. Sena Tunçer

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Merve Gülbiz Kartal

İstanbul-2019

Teşekkür

Radyoloji asistanlığım boyunca Anabilim Dalı başkanlığı görevini yürütmekte olan sayın Prof. Dr. Nebiye Serra Sencer başta olmak üzere eğitim sürecimde klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan tüm değerli öğretim üyelerimize, asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanlarını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Merve Gülbiz Kartal'a,

İlköğretimden üniversiteye kadar olan eğitim hayatımın her kademesinde üzerimde emeği olan bütün değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Evlendiğimiz günden bu yana en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr. İbrahim Fethi Azamat'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Sena Tunçer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR LİSTESİ	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
ABSTRACT.....	2
ÖZET	1
GİRİŞ	3
GENEL BİLGİLER	5
EMBRYOLOJİ.....	5
ANATOMİ.....	5
ETİYOLOJİ	6
TANI VE TEDAVİ ÖNCESİ EVRELEME	6
REKTAL KANSERLERE GÜNCEL YAKLAŞIM VE GÜNCEL TEDAVİ METODLARI .	7
REKTAL MRG PROTOKOLLERİ	8
YAPILMASI GEREKENLER.....	8
YAPILMAMASI GEREKENLER	9
YAPILABİLİR OLANLAR	10
ANATOMİK MRG BULGULARI.....	11
REKTAL TÜMÖRÜN MRG İLE EVRELENDİRİLMESİ.....	11
LOKASYON VE MORFOLOJİSİ	11
ORTA VE PROKSİMAL REKTAL KANSERLERDE TÜMÖR EVRELEMESİ	12
DİSTAL REKTAL VE ANAL SFİNKTER TÜMÖRLERİ.....	13
CRM DURUMU	13
PELVİK ORGAN VE PELVİK DUVAR TUTULUMU	13
EKSTRAMURAL VASKULAR İNVAZYON.....	14

LENF NODU TUTULUMU.....	14
YENİDEN EVRELENDİRME.....	14
MUSİN CEVABI.....	16
REZİDÜEL TÜMÖR VE FİBROZİS	16
DİĞER POST KEMORADYOTERAPİ MRG ÖZELLİKLERİ.....	16
MRG'DE LOKAL NÜKS	17
GELECEKTE REKTUM KANSERİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE NELER DEĞİŞECEK?	18
HISTOGRAM ANALİZİ.....	20
HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
MATERYAL VE METHODLAR.....	20
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ	21
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME DEĞERLENDİRİLMESİ	21
ADC VE T2 AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLERDE HISTOGRAM ANALİZİ.....	22
HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	24
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	46
SONUÇ.....	49
KAYNAKÇA.....	50

KISALTMALAR LİSTESİ

CRM:	Sirkumferensiyal Rezeksiyon Sınırı
TME:	Total Mezurektal Eksizyon
KRT:	Kemoradyoterapi
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
EMVI:	Ekstramural Vaskular Invazyon
DAG:	Difuzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC:	Görünür Difuzyon Katsayısı
IMA:	Inferior Mezeneterik Arter
ERUS:	Endorektal Ultrasonografi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
PET/BT:	Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
MRF:	Mezurektal Fasya
FOV:	Field of View
DCE:	Dinamik Kontrast Enhansman
MTR:	Manyetik Transfer Rezonans
Gy:	Gray
5-FU:	5-Fluorourasil
SD:	Standart Deviasyon
rT2ASI:	relative T2 ağırlıklı Sinyal Intensitesi
ROI:	Region of Interest

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Manyetik Rezonans Görüntülemeye göre Tumor Regresyon Gradeleme
Tablo 2:	Histogram Parametreleri
Tablo 3:	Endoskopi Bulguları
Tablo 4:	Patolojiye göre Tümör Regresyon Gradelemesi
Tablo 5:	Demografik Özellikler
Tablo 6:	Regresyona Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi
Tablo 7:	Regresyona Göre MRG Tümör ADC Mean ve Median Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 8:	Regresyona Göre MRG Tümör ADC Skewness, Kurtosis ve Standart Deviation Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 9:	Regresyona Göre MRG Tümör ADC Minimum ve Maximum Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 10:	Regresyona Göre MRG Tümör ADC Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi
Tablo 11:	MRG Tümör ADC PostKT Mean ve PostKT Median İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları
Tablo 12:	Regresyona Göre MRG rT2ASI Mean ve Median Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 13:	Regresyona Göre MRG rT2ASI Skewness, Kurtosis ve Standart Deviation Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 14:	Regresyona Göre MRG rT2ASI Minimum ve Maximum Ölçümlerinin Değerlendirmesi
Tablo 15:	MRG rT2ASI Postop Mean ve Postop Median İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1: Cinsiyet dağılımı
- Şekil 2: Nüks dağılımı
- Şekil 3: Regresyona göre primer T2 volümlerinin dağılımı
- Şekil 4: Regresyona göre postKT mean için Roc Curve eğrisi
- Şekil 5: Regresyona göre postKT median için Roc Curve eğrisi
- Şekil 6: Regresyona göre postKT mean için Roc Curve eğrisi
- Şekil 7: Regresyona göre postKT median için Roc Curve eğrisi



ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda hem konvansiyonel magnetik rezonans görüntüleme hem de difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanarak neoadjuvan kemoradyoterapiye görüntüleme yanıtını araştırmaktır. ADC ve T2 ağırlıklı görüntülerin histogram analizinin kemoradyoterapi sonrası çarpıklığı ve görünen difüzyon katsayındaki yüzde değişiminin, lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapiye olumlu bir yanıtın tahmin edilmesine yardımcı olabileceği yönündeydi.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Bu retrospektif çalışmada, Nisan 2015 ile Nisan 2019 arasında neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrası Manyetik Rezonans Görüntüleme uygulanan 44 hasta (32 erkek, on iki kadın; ortalama yaş, 57 yıl) tanımlandı. Rektal kanserin neoadjuvant kemoradyoterapiye cevabı ikiye bölündü. Bunlar patolojik tam yanıt ve parsiyel yanıttır. T2 ağırlıklı ve ADC görüntülerinden elde edilen kantitatif doku özellikleri student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanarak iki kategori arasında karşılaştırıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı ve ROC eğrileri hesaplandı.

BULGULAR: 44 hastanın (50 %) 22'sinde tam patolojik yanıt, 50 % 'sinde (22/44) neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası kısmi yanıt izlendi. ADC değişikliği neoadjuvant kemoradyoterapiye yanıtı ile ilişkilidir ve ADC cut-off değeri olarak belirlenen $1310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ patolojik tam yanıtla hasta grubunda 72 % duyarlılık ve 77 % özgüllük ile neoadjuvant kemoradyoterapiye patolojik tam yanıtı öngörmektedir. Ayrıca, kemoradyoterapi patolojik tam yanıtındaki tüm hasta grubunda relatif T2 ağırlıklı sinyal intensitesinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. Bu düşüş parsiyel yanıtla hastalardan anlamlı ölçüde daha büyüktü. Buna ek olarak; patolojik tam yanıt grubunda, kemoradyoterapi sonrası relatif T2 ağırlıklı sinyal intensitesinin çarpıklık değişimi histopatolojik tümör regresyon derecesi ile pozitif korelasyon göstermektedir.

SONUÇ: Lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda, T2 histogramının KRT sonrası çarpıklığı ve ADC'deki kantitatif değişim, neoadjuvan kemoradyoterapiye olumlu bir yanıtın tahmin edilmesinde faydalı olmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER: Rektal kanser, neoadjuvan kemoradyoterapi, histogram analizi, relatif T2 ağırlıklı sinyal intensitesi, ADC (görünen difüzyon katsayısı)

ABSTRACT

OBJECTIVE. The purpose of this study was to determine whether quantitative T2-weighted imaging and apparent diffusion coefficient (ADC) texture features of local advanced rectal cancer are predictive of pathologic total regression after neoadjuvant chemoradiotherapy.

MATERIALS AND METHODS. In this retrospective study, 44 patients (32 men, twelve women; median age, 57 years) were identified who underwent post neoadjuvant chemoradiotherapy MRI without intervening treatment from April 2015 through April 2019. Texture features of rectal cancer on T2-weighted and ADC images were extracted and compared between category pathologic total regression versus partial regression by means of student t test or Mann-Whitney *U* test. Multivariate logistic regression analysis was performed, and ROC curves were calculated.

RESULTS. 22 of the 44 (50 %) patients were in complete responders, and 50 % (22/44) were in partial responders after neoadjuvant chemoradiotherapy. ADC change correlates with treatment response and a cut off $1310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ predicts the pathologic total responds with a sensitivity of 72 % and a specificity of 77 %. Furthermore, CRT induced a significant decrease in all rT2wSI descriptives in complete responders. This drop was significantly larger than for incomplete response groups. Post CRT skewness change of rT2wSI in pathologic complete response group shows positive correlation with histopathologic TRG.

CONCLUSION. In patients with locally advanced rectal cancer, change in post-CRT skewness of the T2 histogram and change in ADC were useful for predicting a favorable response to neoadjuvant CRT.

KEY WORDS. Rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, histogram analysis, relative T2 weighted images, ADC

GİRİŞ

Kolorektal kanserler erkeklerde 3. en sık; kadınlarda ise 2. en sık kanserdir (1). Yeni tanı kanser vakalarının en sık üçüncü nedeni ve her iki cinsten de kanserle ilişkili üçüncü en sık ölüm nedenidir. 2018 yılında her 100 yeni tanı kolorektal kanserin 44'ü rektumda yer almaktadır (2).

Rektum kanserli hastalarının prognozu, lokal evrelemede değerlendirilen mezorektal yağlı planlara tümör infiltrasyonuna ve negatif sirkumferensiyel rezeksiyon sınırına (CRM) bağlıdır (3). Rektum kanserlerinde geleneksel tedavi seçeneği total mezorektal eksizyondur (TME) ancak günümüzde lokal ileri evre rektum kanserlerinde neoadjuvant kemoradyoterapinin (KRT) kullanımının artması lokal hastalık kontrolünde belirgin ilerlemeler sağlamaktadır. Günümüzde lokal ileri evre rektal kanser tanısı alan hastalarda standart tedavi seçeneği neoadjuvant kemoradyoterapi ve bunu takiben total mezorektal eksizyondur(4-6). Lokal ileri rektal kanser hastalarının yaklaşık yarısında, hastalık neoadjuvan KRT'den sonra evresi düşer ve hastaların neredeyse üçte birinde TME yapıldıktan sonra tam patolojik yanıt görülmektedir(5). Habr-Gama ve arkadaşları ve diğer otörler tarafından yapılan çalışmalarda ise neoadjuvan KRT sonrası tam yanıt alınan lokal ileri rektal kanserlerde TME yapılmadan da takip yapılabileceği gösterilmektedir (7-10). Cerrahi yapılmadan takip edilen hastalarda lokal rekürrens oranı düşük; uzun dönem sağ kalım ve sfinkter korunma oranları yüksektir (7). Tedavi seçenekleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Günümüzde lokal ileri evre rektal kanserlerde rektal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) primer evrelemede; neoadjuvan kemoradyoterapi için uygun hasta seçiminde; cerrahi planlamada; kötü prognostik faktörlerin belirlenmesinde (ekstramural vasküler invazyon [EMVI], mesane içeriği ve mezorektal fasya tutulumu) ve neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yeniden evrelendirmede yaygın kullanılmaktadır (11, 12). Yeniden evrelendirmede ise Rektal MRG; tümör regresyonunu, digital rektal tuşe ve endoskopi ile birlikte tam yanıtı değerlendirmede ve neoadjuvan KRT sonrası tam yanıt hastalarının takibinde yaygın kullanılmaktadır. Primer rektal kanserlerde MRG başarı ile kullanılmasına rağmen yeniden evrelendirmede MRG'nin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bu limitasyonlar fibrozisin, desmoplastik reaksiyonun ve rezidual canlı hücrelerden kaynaklanan kolloidin birbirinden ayırt edilmesindeki zorluktan kaynaklanmaktadır (13, 14). Konvansiyonel MRG sadece anatomik çözünürlüğü arttırmakta olup fonksiyonel görüntülemede yetersiz kalmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme metodlarından biri olan Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ise

imaj kontrastını hücreler arası suyun hareketinin engellenmesinden sağlamaktadır. Malign kitlenin yoğun hücre bulundurması hücreler arası mesafenin azalmasına ve görünür difüzyon katsayısında (ADC) düşmeye sebep olmaktadır. Primer lokal ileri rektal kanserlerde ADC tümörün agresyonunu belirlemede ve yeniden değerlendirmede ise tedaviye bağlı değişiklikleri ölçmede kullanılmaktadır. ADC haritalamanın prognozu ve neoadjuvan KRT'ye yanıtı öngörmede katkısı olduğu düşünülmekte olup histogram analizi ise primer tanı anında tümörün biyolojik heterojenitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Yeniden evrelendirmede ise histogram analizindeki değişiklikler tümörün cevabının homojen olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir (15-17).

Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda hem konvansiyonel magnetik rezonans görüntüleme hem de difüzyon ağırlıklı görüntüleme kullanarak neoadjuvan kemoradyoterapiye görüntüleme yanıtını araştırmaktır. Neoadjuvan kemoradyoterapiden önce ve sonra T2 ağırlıklı görüntülerde ve görünen difüzyon katsayısındaki (ADC) değişiklikleri ölçmek için histogram analizini kullandık. Hipotezimiz, ADC ve T2 ağırlıklı görüntülerin histogramının kemoradyoterapi sonrası eğriliği ve görünen difüzyon katsayısındaki yüzde değişiminin, lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapiye olumlu bir yanıtın tahmin edilmesine yardımcı olabileceği yönündeydi.

GENEL BİLGİLER

Embriyoloji

Embriyolojik dönemde gebeliğin dördüncü haftasında gastrointestinal sistem gelişmeye başlar ve ilkel bağırsak endoderminden köken alırken üç bölüme ayrılır: foregut, midgut ve hindgut. Kanlanması inferior mezenterik arter (İMA) ile sağlanan hintguttan distal transvers kolon, inen kolon, rektum ve proksimal anüs gelişir. Hintgut'un son bölümü olan kloaka içerisindeki transvers membran embriyolojik gelişimin altıncı haftasında transvers membran aşağı doğru yönelerek önde allantois ve arkada hintgut kalacak şekilde kloakayı iki bölüme ayrılır. Oluşan allantois'den ürogenital sinüs ve arkasındaki hintgut'tan anorektal kanal gelişir. Anal membranın embriyolojik gelişimin dokuzuncu haftasında kaybolması ile rektum anal kanala açılır (18).

Anatomi

Promontoriumdan anal kanala uzanan rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır. Rektum kabaca üst, orta ve alt rektum olmak üzere üç bölüme ayrılır. Rektum kanserinin tedavisinde tümörün rektumdaki yerleşiminin ayırt edilmesi gerekir. Anal vergedan itibaren 0-7 cm arası distal rektum, 7-12 cm arası orta rektum ve 10-12 cm'in üzeri proksimal rektum olarak kabul edilir. Rektumun proksimal 1/3 kısmı anterior ve lateral yüzden, orta 1/3 kısmı ise anterior yüzde periton ile örtülmüştür. Distal 1/3 kısmı tamamen ekstraperitonealdir. Rektum proksimal bölümünü anterior yüzde örten visseral periton aşağı doğru uzanarak pelvis tabanında anterior peritoneal refleksiyonu oluşturur. Rektumun lümenindeki üç lateral submukozal kıvrımdan (valves of Houston) ortada bulunan anterior peritoneal refleksiyon tarafından oluşturulur bu yapı arkada presakral fasya, rektumu presakral venöz pleksus ve pelvik sinirlerden ayırır. Rektosakral fasya (Waldeyer fasyası) ise S4 seviyesinde öne ve aşağıya doğru uzanır ve anorektal kavşaktaki fasia propriaya ile birleşir. Rektumu anteriorda Denonviller'in fasyası erkeklerde prostat ve seminal veziküllerden ve kadınlarda vajinadan ayırır. Alt rektum lateral ligamanlar ile desteklenir.

Anal kanal ise dentat çizgiden anal kıvrıma kadar uzanır. Rektum mukozası ile anodermin skuamöz epiteli arasında dentat veya pektinat çizgi geçiş bölgesini temsil eder. Anal kriptlerin salgısı yaptığı Morgagni sütunları olarak bilinen uzunlamasına mukozal kıvrımlar dentat

çizgisini çevriler. Cerrahi anal kanal anorektal bileşkede başlar ve anal kıvrımda sonlanır. Cerrahi anal kanal 2- 4 cm uzunluğundadır. Distal rektumda kalınlaşan muskularis propria tabakası internal anal sfinkteri oluşturur ve subkütan, yüzeysel ve derin eksternal anal sfinkter ile çevrelenmiştir. Eksternal anal sfinkter puborektalis kasının bir uzantısıdır. Puborektalis, iliococcygeus ve pubococcygeus kasları birleşerek levator ani kasını oluşturur.

Arterler varyasyon göstermekle birlikte inferior mezenterik arterin terminal dalından ortaya çıkan süperior rektal arterden üst rektum beslenir. Orta rektal arter internal iliak arterden ve inferior rektal arter ise internal iliak arterin bir dalı olan internal pudendal arterden kaynaklanır. Bu arterlerin her birinin terminal arteriolleri zengin bir kollateral ağı oluşturur ve bu şekilde rektumu iskemiye dirençli hale getirir; venöz drenajı ise arteriyel kaynağa paraleldir. Süperior rektal ven, inferior mezenterik ven yoluyla portal sisteme, orta rektal ven internal iliak vene ve inferior rektal ven internal pudendal ven ile internal iliak vene dökülür. Rektum ve analkanalın lenfatiklerini pektinat (dentate) çizginin üzerinde, diğeri altında olan iki ektramural pleksus oluşturur. Pektinat çizginin yukarısındaki bölgenin lenfatik drenajı arkaya doğru ve superior rektal arter boyunca, arter trasesini izleyerek aorta köküne kadar ilerler. Pektinat çizginin altındaki dokular ise inguinal lenf bezleri boyunca drene olur (18).

Etiyoloji

Genetik, çevresel ve lümen içi faktörlerin etkisi ile kalıtsal ve somatik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bir hastalık olan kolorektal kanserlerin %80'i sporadik, %20'si herediterdir. Sporadik olarak görülen kolorektal kanserlerde yaş majör risk faktörüdür ve görülme sıklığı beşinci dekadadan itibaren artar (19). Kolorektal kanserler her iki cinste eşit oranda görülmektedir ve etyopatogenezinde rol oynayan diğerk önemli risk faktörleri beslenme alışkanlıkları, endojen ve ekzojen karsinojen maruziyeti, kanser öncüsü hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve genetik yatkınlık gibi başlıca beş başlık altında toplanabilir. Risk faktörlerinin etkileri göz önüne alındığında kolorektal kanserler gelişmiş toplumlarda gelişmekte olan toplumlara kıyasla daha sık görülmektedir (20).

Tanı ve Tedavi Öncesi Evreleme

Lokal ileri distal rektum tümörlerine yaklaşım ‘‘tanımlamak, evrelemek ve tedavi’’ olacak şekilde üç aşamadan oluşur. Hasta değerlendirmesinin ilk basamağını ayrıntılı anamnez ve

fizik muayene oluşturur. Tümörün anal girime olan mesafesi, yeri, boyutları, morfolojisi ve çevre dokular ile olan ilişkisi rektal tuşe ile saptanabilir. Rektal tuşe ile %85 oranında rektal kanser tanısı doğru olarak konulabilir (21). Bu tanı yöntemi ile rektumun sadece ilk 8-12 cm'lik bölümünün incelenmektedir. Bu nedenle klinik muayene mutlaka endoskopik inceleme ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile tamamlanmalıdır.

İlk yapılması gereken tanı koyma aracı rektosigmoidoskopidir. Bu tanı aracı ile kanserin anal girimden uzaklığı, yeri, boyutu, morfolojik özellikleri, lümen ile ilişkisi saptanabilir ve kitleden biyopsi alınabilir; lokal ileri evre rektum kanser hastalarında %3,8 oranında senkron kolon tümörü saptanması nedeniyle rektum tümörü şüphesi olan her hastaya tam kolonoskopi yapılmalıdır (22). Biyopsi sonrası yapılan patolojik doğrulama sonrası tedavi sürecini yönetmek için endorektal ultrasonografi (ERUS), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile American Joint Committee on Cancer'ın (AJCC) TNM sınıflamasına göre tümörün lokal ve sistemik evrenmesi gerekmektedir.

Rektal Kanserlere Güncel Yaklaşım ve Güncel Tedavi Metodları

TNM evrelendirmesinde T rektal tümörü, N tümörün etrafındaki lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastazı ifade etmektedir. Rektum kanserlerinde küratif tedavi metodu cerrahi kabul edilmektedir. Cerrahi teknik tümörün lokalizasyonuna ve uzanımına göre değişmektedir. Transanal endoskopik mikrocerrahi, tümörün fokal endoskopik rezeksiyonu ile karakterize edilir ve erken rektal kanserli bazı hastalar için endike olabilir. Transanal endoskopik mikrocerrahi için seçim kriterleri, iyi veya orta derecede diferansiye rektal kanserleri ve T1 veya N0 olarak kategorize edilmiş, 3 cm'den küçük, anal sınırın 8 cm içinde veya duvar çevresinin 30 % 'undan azını içeren tümörleri içerir (5, 23). TME, rektal kanserin küratif tedavisi için belirtilen standart transabdominal cerrahidir (24). TME, MRF düzlemi boyunca mezorektumun tamamen rezeksiyonu içerir.

Low anterior rezeksiyon, orta veya üst rektumda yer alan tümörler için belirtilen en yaygın transabdominal rezeksiyondur. Bu teknik, TME ve bütün sigmoidin veya bunun bir kısmının rezeksiyonu ile karakterize edilir.

Ultra low anterior rezeksiyon anorektal bileşkenin üzerinde distal rektal kanserli hastalarda yapılabilecek sfinkter koruyucu bir cerrahidir. Bu prosedürde kolloanal anastomoz, tümörün alt kenarına 1 cm distalde oluşturulur.

TME ile standart abdominoperineal rezeksiyon, anal kanalı veya levator ani ve / veya eksternal sfinkteri infiltrate eden, anal verge'ye 1 cm'den daha az bir mesafede bulunan veya rezeksiyonun inkontinansa neden olacağı durumlarda uygulanır. Sfinkter kompleksinin rezeksiyonu ile karakterize edilir ve kalıcı bir kolostomiye neden olur.

Intersfinkterik abdominoperineal rezeksiyon, intersfinkterik planların tümör tarafından infiltrate edilmediği durumlarda yapılan sfinkter koruyucu bir cerrahidir. Bu diseksiyonda, intersfinkterik planlar içerisinde gerçekleştirilir ve eksternal sfinkter korunur.

Ekstralevator abdominoperineal rezeksiyon, intersfinkterik planlara ve eksternal sfinkter ve / veya levator ani'yi infiltrate eden tümörler için endikedir. Teknik, sfinkter kompleksinin daha geniş bir diseksiyonundan oluşur ve sonuç olarak standart bir abdominoperineal rezeksiyonda ortaya çıkan “bel” etkisinden kaçınır, böylece silindirik bir örnek yaratılır. Bu ameliyat, ameliyat sırasında bağırsak ve tümör perforasyonunu azaltmayı ve pozitif CRM'yi önlemeyi amaçlar.

Rektal MRG Protokolleri

Rektal MRG ile elde edilen potansiyel faydalar, ana anatomik yapıların karakterizasyonuna ve tümör ile ilişkileri için iyi kalitede görüntüler elde etmeye kesinlikle bağlıdır. Yüksek uzaysal çözünürlüklü T2 ağırlıklı görüntüleme, rektal kanser ve anatomik yapıların değerlendirilmesinde en önemli MRG sekansıdır. Standart görüntüleme protokolleri ayrıca bu tekniğin yaygın kullanımını kolaylaştıran daha doğru ve tekrar üretilebilir yorumlara izin verir.

Yapılması Gerekenler

Hastalar görüntüleme için gereken süre konusunda bilgilendirilmeli ve MR içerisinde sırtüstü pozisyonda rahat bir şekilde konumlandırılmalıdır (12). Yüksek elektromanyetik alanı mevcut olan MRG, hızlı görüntü alma, yüksek uzaysal çözünürlük ve yüksek sinyal-gürültü oranı sağlayarak rektal duvarın görünürlüğünü artırır (25). İdeal olarak, 1.5 T veya 3.0 T tercih

edilmelidir. Evreleme için yapılan çalışmalarda her ikisinde de benzer doğrulukları olduğu gösterilmiştir (26, 27). 1.5 T, en yaygın kullanılan iken, 3.0 T, uzaysal çözünürlüğü artırabilir. 3.0 T, sinyal-gürültü oranının artırılmasıyla uzaysal çözünürlüğü iyileştirebilir ve 1.5 T'ye tercih edilebilir. Bununla birlikte, bazı uzmanlar, DAG sırasında meydana gelebilecek, potansiyel bir dezavantaj olarak 3.0 T'da daha fazla manyetik duyarlılık artefaktından bahseder (28, 29). Pelvik fazlı dizili yüzey coilleri önerilir ve aort bifurkasyonundan anal verge' e kadar örtülmelidir.

Rektal kanserin değerlendirilmesindeki standart rektal MRG protokolü, küçük bir görüş alanı (FOV) kullanan ve yağ baskılanmadan iki boyutlu (2D) FSE T2 ağırlıklı sekansların ve 3 mm'den küçük bir kesit kalınlığı (yüksek çözünürlüklü protokol) alınmasıdır (26). Bu sekanstaki görüntüler (a) oblik aksial düzlemde (tümöre dik olarak) elde edilmelidir, çünkü yanlış düzlem eğrisi, yanlış T evrelemesine neden olabilen muskularis proprinin bulanıklaşmasına neden olur; (b) sagittal plan longitudinal tumor eksenine göre belirlenir, ; ve (c) obliq koronal plan distal rektal tümörleri göstermek ve anal sfinkter ile ilişkilerini daha iyi değerlendirmek için önemlidir (anal kanala paralel).

Bu sekansların MRF ve komşu organlara tümör invazyonu değerlendirmesi için 90 % ile 100 % arasında kanıtlanmış yüksek bir teşhis doğruluğu vardır ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Rektal Kanser Avrupa (MERCURY) grubu tarafından önerilmektedir (11).

Aksial planda yağ baskılanmadan ve geniş FOV ile alınan FSE T2 ağırlıklı MRG aortik bifurkasyondan başlayıp anal sfinktere kadar uzanım göstermektedir. Bu sayede uzak lenf nodu metastazlarını (inferior mezenterik, lateral ve inguinal) değerlendirebiliriz. Sagittal planda ise her iki pelvik duvarı da içine alacak şekilde FSE T2 ağırlıklı MRG alınmalıdır. Bu sayede primer tümör lokalizasyonu, uzanımını ve orta hatta yer alan anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirebiliriz (25-27).

Yapılmaması Gerekenler

Rektumu herhangi bir kontrast madde ile doldurmak; hava emme gibi rutin bir bağırsak hazırlığı kullanılması veya intravenöz kontrast madde kullanılması önerilmez (12, 25, 26, 29-33). Endorektal coilin kullanımı, hastanın rahatı ve maliyeti nedeniyle de desteklenmemektedir

(12, 27). MR sekanslarına gelince, yağ baskılama ile T2 ağırlıklı görüntüleme rutin olarak önerilmez (27, 32).

Yapılabilir Olanlar

Rektal kanserin görüntülenmesinde bazı MRG teknikleri için fikir birliği yoktur. Glukagon (intravenöz, intramüsküler veya subkütan yolla verilen 1 mg) veya hyossin butilbromid (intravenöz olarak uygulanan 20 mg) gibi spazmolitik ajanların verilmesi zorunlu değildir ancak incelemeden hemen önce veya harekete duyarlı sekanslar (örneğin, DAG veya dinamik kontrast madde ile geliştirilmiş [DCE] sekanslar) öncesi uygulanması artefaktları azaltabilir. Endorektal koil rutin olarak kullanılmaz, çünkü rektal distansiyonla küçük tümörlerin saptanmasını kolaylaştırabilmesine rağmen, mezorektal yağın sıkıştırılması nedeniyle evrelemeyi değiştirebilir. Bu, tümörün MRF'ye olan mesafesini değiştirebilir, muhtemelen mezorektal lenf nodların görünürlüğünü azaltabilir (34). Bir başka isteğe bağlı MRG sekansı, neoadjuvant KRT'den sonra tümörün yeniden evrelendirmesi için MRG'nın teşhis performansını artırabilen yüksek bir b değeri (≥ 800 sn / mm²) olan DAG'ı içerir. Primer evreleme için resmen önerilmese de tümör ve lenf nodu tespitini iyileştirebilir (12, 25, 30, 35). DAG alınmadan 15 dakika önce bir mikroyenema kullanmak, rektal havanın alınmasına yardımcı olabilir ve artefaktları azaltabilir. Üç boyutlu T2 ağırlıklı MRG rutin olarak önerilmez, ancak neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirmek için yararlı olabilir. Bununla birlikte, 2D görüntüleme hala tercih edilen görüntüleme metodudur (36). Daha geniş bir görüş alanına sahip T1 ağırlıklı görüntüleme, yaygın ilyak ve alt para-aortik düğümlerin değerlendirilmesinde veya pelviste rastlantısal bulguların (FSE T2 ağırlıklı MRG'nin geniş bir görüş alanı ile aynı prensibi ile) değerlendirilmesinde yardımcı olabilir; T2 sinyal intensitesinin yağ ile benzer olduğu musinöz neoplazi durumlarında faydalı olabilmektedir. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemenin, rektum kanserinin lokal evrelemesinin tanı amaçlı doğruluğunu artırmadığı bilinmektedir (12). Çalışmalar MRF'ye tümör yayılımının değerlendirilmesi açısından T1-T2 ile borderline T3 tümörleri arasında bir fark bulunamadı (37). Bununla birlikte, özellikle yeniden evreleme sırasında, intravenöz kontrast maddesinin kullanımı, görüntülerde heterojen bir opasite yerel nüksün belirlenmesine yardımcı olabilir (38).

Anatomik MRG Bulguları

Rektal kanserin kesin bir lokal evrelemesini sağlamak için radyologların rektumun ana anatomik işaretlerini bilmeleri zorunludur. Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MRG ilgili yapıların değerlendirilmesi için yapılan ana sekanstır.

Rektal Tümörün MRG ile Evrelendirilmesi

Primer tümör evrelemesi bağlamında, rektal MRG yapmak tümör yerleşimi ve morfolojisi, T kategorisi, anal sfinkter kompleks tutulumu, CRM durumu, pelvik yan duvar tutulumu, EMVI ve N kategorisinin değerlendirilmesi için önemlidir. Bu özellikler rektal MRG raporunda yer almalıdır.

Lokasyon ve Morfolojisi

Tümörün kraniyokaudal yönde (alt, orta veya üst rektum), çevresel düzlemde (saat lokalizasyonu) ve tümörün uzunluğunun, anterior peritoneal yansıma ile ilişkisinin ve tümörün anal verge'in inferior sınırına ve anorektal bileşkeye olan mesafenin tanımlanması çok önemlidir. Bu bilgiler, en iyi cerrahi yaklaşımı belirlemeye yardımcı olur. Tümörün yeri distal (anal kenardan 0-5 cm), orta (5.1-10 cm anal kenardan) ve proksimal (anal kenardan 10.1-15 cm) diye kategorize edilir. Anal vergeden 15 cm uzakta kolon kanseri olarak tedavi edilir ve sonuç olarak evreleme ve tedavi rektal kanserden farklıdır. Tümörün morfolojik paterni (polipoid, ülserli, çevresel veya yarım daire benzeri) ve özellikle görünüşü (müsinöz veya nonmüsinöz) de açıklanmalıdır. Müsinöz tümörler, T2 ağırlıklı MRG'de yüksek sinyal yoğunluğu gösterir ve metastatik eğilimi yüksek ve tanı anında sıklıkla daha yüksek bir evreye sahip, müsinöz olmayan tümörlerinkinden daha kötü prognoza sahiptir (39). Bazen, tümörün tanımlanması günlük pratikte rektal MR görüntülerini okuma konusunda deneyimli olmayan radyologlar için zor olabilir. İki görüntüleme özelliği, tümör tanımlamasında yardımcı olabilir: rektal kanser genellikle yüksek sınırlarla ortaya çıkar ve tümör bölgesinin rektal lümeninde mukus materyali biriktirebilir; bu özellik non müsinöz lezyonlarda da görülebilir.

Orta ve Proksimal Rektal Kanserlerde Tümör Evrelemesi

T kategorisini değerlendirmede yüksek çözünürlüklü rektal MRG'nin tanısal tutarlılığı, duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla 85 %, 87 % ve 75 % 'tir (40). T kategorisi tümörün rektum duvarına invazyon derinliğini ve mesorektum ve komşu yapılara ektramural yayılma ile karakterizedir. Tümörün en derin infiltrasyon alanına karşılık gelen tümörün en invazif bölümünü belirlemek önemlidir. Bu alan genellikle kraniokaudal uzanımda ortaya ve oblik planlarda karşımıza çıkan C şeklinin merkezine denk gelmektedir. T kategorisi orta ve proksimal rektal kansere daha iyi uygulanır; ancak özellikle çevresel tümör yayılmasının önündeki bir engel olan mezorektumun daralması nedeniyle distal rektal kanserde değerlendirme farklıdır (41, 42). Bu lokalizasyonda MRF'nin invazyonun olma ihtimali daha yüksektir (43).

T1 tümörleri submukozayı infiltre eder ve T2 tümörleri muscularis propria içine uzanır. Rektal MRG bu iki kategori arasında güvenilir bir ayırım sağlamamaktadır, ancak T1 tümörlü bazı hastalar lezyonun altındaki korunmuş bir submukozal tabakayı (hiperintens sinyali) tanımlamanın mümkün olduğu durumlarda güvenilir bir ayırım sağlamaktadır (44, 45). Ayırımın yapılamadığı T1 ve T2 kategorisinde endorektal USG bu olgularda üst tanısal performansı sağlamaktadır (26).

T3 tümörleri, MRF veya bitişik organların içine infiltre olmadan tümörün mezorektuma yayılmasıyla muskularis proprianin kesilmesiyle karakterize edilir (12). T3 tümörler tümörün maksimum ektramural yayılımı ve muscularis propria'nın en dış kenarı ile arasındaki mesafeye bağlı olarak dört kategoride sınıflandırılırlar (T3a, <1 mm; T3b, 1-5 mm; T3c, 5-15 mm; ve T3d, > 15 mm). T2 tümörlerini erken T3 tümörlerinden ayırmak zor olabilir (46). Bir T2 tümörünün T3 tümörü olarak overdiagnoza yol açabilecek yaygın tuzaklar küçük damarlar ile kas tabakalarına nüfuz etme ve desmoplastik reaksiyondur (12). Desmoplastik reaksiyon, T2 ağırlıklı görüntülemelerde düşük sinyal yoğunluğuna sahip spiküller olarak tanımlanırken, T3 tümörleri T2 ağırlıklı görüntülemelerde orta derecede sinyal yoğunluğuna sahip geniş tabanlı veya nodüler bir görünüme sahiptir (12). Son olarak, T4 tümörleri periton refleksiyona (T4a) veya diğer pelvik organlara ve yapılara (T4b) invaze olanlardır.

Distal Rektal ve Anal Sfinkter Tümörleri

Distal rektum kanseri olan hastalarda radyologlar preoperatif değerlendirmede önemli bir rol oynamaktadır. Neoadjuvan KRT veya daha kapsamlı bir cerrahiye olan ihtiyacın belirlenmesi ve cerrahın eksizyon planları için bir rehber sağlaması için doğru evreleme gereklidir (43, 47). Konvansiyonel evreleme yetersizdir, çünkü distal rektumdaki tümörler anal sfinkter kompleksine yakındır ve buradaki mezorektumun daralması nedeniyle vakaların yaklaşık 30 %'unda pozitif cerrahi sınırlarla; MRF ve komşu organları invaze etme olasılığı daha yüksektir (47).

CRM durumu

CRM, ameliyat sırasında rezeke edilen, rektumun nonperitonize yüzeyidir. MRG, potansiyel CRM tutulumunu tanımlamak için en güvenilir görüntüleme yöntemidir (40, 48). MRG'de, rektal tümörün en dış kısmı ile MRF arasındaki en kısa mesafe ölçülerek CRM durumu elde edilebilir (49). Bu ölçüm 1 mm'den az ise CRM durumu potansiyel olarak pozitif, 1 ile 2 mm arasındaysa tehdit olarak kabul edilir (32). Rektumun tamamen MRF ile çevrili olmadığını vurgulamak önemlidir ve eğer tümör rektal duvarın peritonize bir yönüne yerleştirmişse CRM durumu uygulanamaz.

1 mm'den büyük bir tümör-MRF mesafesi, negatif sınırlar için güvenilir bir öngörüdür (50). Öte yandan, pozitif CRM lokal nüks ve kötü sağkalımın en önemli belirleyicisidir (51). Bu nedenle, her rapor CRM durumunu ve potansiyel tutulumun yerini içermelidir. (saat yönü yöntemi).

Pelvik Organ ve Pelvik Duvar Tutulumu

T4b tümörlerinde uterus, vajina, prostat bezi, seminal veziküller, üreterler, presakral fasya, sakral sinir kökleri, sakrum, iliak damarlar ve pelvik kaslar dahil olmak üzere bitişik yapıların dahil olup olmadığını açıklamak önemlidir.

Ekstramural Vaskular İnvazyon

MRG, önemli bir prognostik faktör ve metastatik hastalığın belirleyicisi olan EMVI'yı, orta duyarlılık ve yüksek özgüllük ile gösterebilir (52-54). EMVI, tümörün mezorektumdaki damarlara bir uzamasıdır; bu, duvar düzensizliği, fokal genişleme ve / veya damar içindeki tümörün sinyal yoğunluğu (T2 ağırlıklı görüntülemeye intermediate) ile tanımlanır (54).

Lenf Nodu Tutulumu

Tümör evrelemesinde MRG'nin doğruluğuna kıyasla, rektal kanserde neoadjuvan KRT'nin kullanımı için önemli bir prognostik faktör ve gösterge olan metastatik lenf nodlarının tutulumunu değerlendirmede MRG'nin doğruluğu düşüktür (40). Şüpheli lenf bezlerinin varlığı, sayısı ve tam yeri rapor edilmelidir. Şüpheli lenf bezleri ve MRF arasındaki yakınlık, primer tümör ile aynı şekilde kötü prognoz göstermediği gösterilmiş olmasına rağmen cerrahi planlama için rapor vermek için de önemlidir (5). Rektal kanserde metastatik lenf nodlarının büyük bir kısmı 5 mm'den az ölçüldüğü için, boyut güvenilir bir kriter değildir (55, 56). Ancak, bazı çalışmalar göstermiştir ki kısa eksende 8 mm'den büyük olan lenf düğümleri metastatik tutulum için oldukça spesifiktir (26, 57, 58). Bu nedenle, nodal değerlendirme için düzensiz sınırların varlığı, heterojen sinyal yoğunluğu ve yuvarlak şekil de dahil olmak üzere lenf nodu değerlendirilmesinin boyut ve morfolojik özelliklerini içermesi önerilmiştir (32, 55). Rektal kansere dahil olan bölgesel lenf bezleri arasında mezorektal, superior rektal, orta rektal, inferior rektal, sigmoid mezenterik, inferior mezenterik, lateral sakral, presakral, sakral promontori veya internal iliak bulunur (59). Bu zincirler dışında çıkan lenf nodları uzak metastaz olarak kabul edilir. Ekstramesorektal lenf nodları, negatif prognostik bir belirteç olduklarından ve rutin olarak rezeke edilmediklerinden, pelvik yan duvar boyunca olanlar da dahil olmak üzere tanımlanması önemlidir (60). Presakral boşluğa infiltrate eden lezyonlar retroperitoneal lenf bezleriyle kendini gösterir; bu nedenle, bu zincirlerin değerlendirilmesi de önemlidir. Tümör birikintileri olarak tanımlanan, lenfoid veya vasküler dokularla ilişkili olmayan tümör hücrelerinin N1c olarak tanımlanmaktadır.

Yeniden Evrelendirme

Lokal ileri evre rektal kanserli hastalar için neoadjuvan KRT standart tedavi olarak kabul edilir. Neoadjuvan KRT, hastaların yaklaşık 50 % 'sinde tümörü downstage eder, ve vakaların 15 %

- 38 % 'inde patolojik tam yanıtla sonuçlanır (7, 10, 61). Bu, sfinkter koruyucu bir ameliyatın gerçekleştirilmesine izin verebilir veya bazı hastalarda cerrahi olmayan bir tedavi yaklaşımı sunabilir. Patolojik tam cevabı değerlendirmek için dijital rektal muayene ve endoskopi kullanılmıştır, ancak bu değerlendirmeler lümen görünümüyle sınırlıdır ve rezidüel tümörleri barsak duvarının diğer katmanlarında tespit edememektedir (62). Bu bağlamda, MRG, neoadjuvan KRT sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Hastaya uygulanan neoadjuvan tedavi sonrası Rektum MRG yapıldıktan sonra rektum kanserinin yeniden evrelendirilmesi öncesi, primer tümörün yeri ve morfolojisini anlamak için önceki muayenelerin (dijital rektal muayene, endoskopi ve pre MRG) sonuçlarını değerlendirmek önemlidir. Tümöre bitişik normal rektal duvar, submukozal ödem (kalınlaşmış ve T2 ağırlıklı görüntülerde orta ila yüksek sinyal yoğunluğuna) nedeni ile kalıntı tümör olarak yanlış yorumlanabilir. Tedaviden sonra, tümör tedavi öncesi tümörün görünüşüne benzer olabilir veya cevap tipine bağlı olarak T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu ile atrofik ve fibrotik görünebilir (63).

TABLO 1. Manyetik Rezonans Görüntülemeye göre Tumor Regresyon Gradeleme

Grade 1	Belirgin fibrozis, rezidü tümör yok
Grade 2	Ağırlıklı fibrozis, minimal rezidü tümör
Grade 3	Fibrozis ve tümör
Grade 4	Belirgin tümör, minimal fibrozis
Grade 5	Tümörde değişiklik yok

Müsin Cevabı

Daha önce tarif edildiği gibi, tümör içindeki müsin, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğuna sahip bir alan olarak görünür. Bu özellik ile ilgili olarak, tümörler KRT'den sonra üç farklı müsin yanıtından biri ile kendini gösterebilir;

1. Müsin (veya kolloid dejenerasyonu) tepkisi, KRT'den sonra nonmüsinöz tümörlerde oluşabilir (63). Tedaviye bir yanıtıdır ve iyi prognoz göstergesidir (3).
2. Aselüler müsin yanıtı, bir rekürrensiz-sağkalım üzerinde etkisi olmayan bir müsin tümörün patolojik cevabını temsil eder (64). Günümüze kadar, hücresel müsin asellüler müsinde ayırt etmek için güvenilir bir görüntüleme yöntemi olmamıştır.
3. Yanıtsız müsin tümör, primer evrede KRT'ye cevap vermeyen müsinöz bir tümör olarak karakterize edilir. Lokal nüks riski ve kötü sonuç riski ile ilişkilidir (3, 63).

Tedavi öncesi MR görüntülerinin tedavi sonrası MR görüntüleri ile karşılaştırılması, bir müsinöz olmayan tümördeki koloid dejenerasyonunu gerçekten müsinöz bir tümörden ayırmak için önemlidir.

Rezidüel Tümör ve Fibrozis

Bir rezidüel tümör, T2 ağırlıklı görüntülerde ara sinyal yoğunluğuna sahipken, fibroz ve / veya skar dokusu düşük sinyal yoğunluğuna sahip olduğu görülür. Bununla birlikte, skar içinde rezidüel tümör oluşabileceğinden dolayı, differensiasyon hala zordur. DAG da dahil olmak üzere ek fonksiyonel MRG sekansları, tümörün yeniden evrelemesinde umut verici sonuçlar verdi. Fibrozis, yüksek b-değeri difüzyon ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğunu gösterirken, rezidüel tümör yüksek sinyal yoğunluğunu gösterir. Tümör yeniden evrelendirilmesinde, rektumdaki gaz miktarını azaltmak için, MRG yapmadan önce, DAG'deki artefaktları azaltmak için bir mikroyenema yapılması önerilmektedir (13, 65).

Diğer Post Kemoradyoterapi MRG Özellikleri

Rektal kanser için bir tümör regresyon derecelendirme sistemi önerilmiştir ve sağkalım sonuçları ile korelasyon gösterdiğini göstermektedir (11). Regresyon dereceleri 1 ile 5 arasında değişmekte olup, derece 1 tedaviye tam radyolojik yanıtı gösterirken, derece 5 cevap vermemesini gösterir. KRT sonrası tümörlerde MRG'de rektal kanser evrelemesinin doğruluğu MRG'de primer evrelemeye göre daha düşüktür (66). Bu nedenle, tedaviye yanıtı değerlendirmek için multidisipliner bir yaklaşım ve modalitelerin bir kombinasyonunu

kullanmak önemlidir. Bunlar MRG, klinik değerlendirme ve endoskopi içermektedir. Tümör yeniden evrelendirme sırasında, sfinkter kompleksi ve pelvik yan duvar durumunu, primer evrede yapılarına benzer şekilde değerlendirmek de önemlidir. CRM durumu ve kalan tümör ile MRF arasındaki en küçük mesafe radyolojik raporda da açıklanmalıdır, ancak bu değerlendirme ön tedavi değerlendirmesinden daha az doğrudur (48). Rektal kanser yeniden evrelendirilmesinde EMVI rapor etmenin önemi tedaviden sonra kaybolabilecek ve fibrotik doku ile değiştirilebilecek olmasından dolayı hala belirsizdir (63). Kalan şüpheli lenf nodlarının sayısı, yeniden evrelendirme sırasında bildirilmelidir. Işınlanmış birçok lenf nodu ortadan kalkar ve kalan nodların çoğu patolojik değildir. KRT'den sonra, kısa ekseninde nodal boyutu değerlendirmek, rezidüel malignite değerlendirmek için kontür ve şekli değerlendirmekten daha güvenilirdir (32). DAG'de lenf nodlarının olmaması, lenf nodlarının en az 70 %'inde boyutta azalma, ve kısa ekseninde 2,5 mm'den küçük bir lenf nodu büyüklüğünün cerrahi sonrası negatif lenf nodu durumunun güvenilir belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (67).

MRG'de Lokal Nüks

Neoadjuvan KRT'nin yaygınlaşması ve rektum cerrahisindeki gelişmeler nedeniyle, nüks rektum kanseri prevalansı son on yılda azalmaya başlamış, nüks rektum kanseri neoadjuvant KRT sonrası küratif cerrahi geçiren hastaların yaklaşık 4 – 8 % 'inde özellikle ilk 3 yılında ortaya çıkmıştır (67). Erken tanı progresyonu önlemek ve cerrahi rezeksiyonu sağlamak için temeldir (68). Lokal rekürrens için ana risk faktörleri preoperatif radyasyon tedavisi eksikliği, CRM pozitifliği, EMVI, tümörün anal verge'ye yakınlığı, cerrahide tümör perforasyonu, anastomoz kaçağı, yüksek patolojik TNM evresi ve tümör dediferensiasyonudur (69). Hastaların 30 %'u asemptomatik olabilse de, lokal nüksü olan hastaların çoğu semptomlarla kendini gösterir ve artmış karsinoembriyonik antijen seviyesi gösterir. Lokal nüks dört noktada meydana gelebilir: (a) aksial planlarda pelvis tabanı da dahil olmak üzere pelvis veya perine merkezinde , anastomotoz hattında, rezidüel mezorektum veya perirektal yumuşak dokuda ; (b) anterior planlarda, mesane, vajina, uterus, seminal veziküllerde veya prostatta ; (c) posterior planlarda, presakral fasya, sakrum, koksiks veya sakral kök kılıflarında; ve (d) lateral planlarda pelvik üreterlerde, iliak damarlarda, lateral lenf nodlarında, pelvik sinirlerde, yan duvar kaslarında veya lateral pelvik kemiklerde.

Çoğu lokal nüks anastomotoz hattındadır ve bu nedenle klinik değerlendirme ve / veya endoskopide kolayca tanımlanabilir. Bununla birlikte, diğer nüks bölgelerinin bu yöntemlerle teşhis edilmesi zor olabilir. Bu bağlamda görüntüleme erken tanıda, özellikle asemptomatik hastalarda önemli bir araçtır. Görüntülemenin ana rolü, hastalığın lokalizasyonunun, uzanımını ve ayrıca metastaz varlığını doğrulamaktır.

MRG, lokal evreleme için en doğru görüntüleme yöntemi iken, BT ve PET / BT uzak nüksün tespitinde daha faydalıdır. Bununla birlikte, tedavi sonrası (cerrahi veya KRT) değişikliklerin, benzer görüntüleme özelliklerini paylaşabildikleri ve PET'te florodeoksiglukoz tutulumu görüldüğü için, lokal nüksden ayırt etmek zor olabilir. Boyutta ve erken heterojen belirgin kontrast tutulumunda artış, invazif davranış ve asimetrik görünümde bir artış lokal nüks için şüphelidir (45, 68, 70).

Gelecekte Rektum Kanseri Görüntülemesinde Neler Değişecek?

Halen rutin klinik uygulamada kullanılmayan bazı yeni MRG teknikleri üzerine, primer evreleme ve yeniden evreleme sırasında rektal kanserin değerlendirilmesinde MRG'nin bazı kısıtlamalarının üstesinden gelmek için çalışılmaktadır. KRT sonrası yanıtın değerlendirilmesinde incelenen başlıca yeni teknikler DCE MRG, magnetic transfer oranı (MTR) ve dokusal analizdir (örneğin, radiomics). Lenf nodu değerlendirmesiyle ilgili olarak, yeni kontrast madde ve PET / MRG, lenf nodu durumunun değerlendirilmesinin iyileştirilmesinde olası araçlar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, bu tekniklerin bazıları klinik sonuçları öngörmek için görüntüleme biyomarkerları olarak değerlendirilmektedir.

DCE MRG, tümör tanımlanmasına yardımcı olan ve anjiyogenez derecesi ve tümör agresifliği ile korele olabilen tümör vaskülarizasyonunu değerlendirir ve neoadjuvan KRT'ye yanıtı tahmin edebilir. Hacim transfer içeriği (Ktrans), gadolinyumun kandan ekstrasvasküler ekstraselüler boşluğa vasküler geçirgenliğini yansıtan hacim transfer katsayısıdır. Dijkhoff ve arkadaşları, primer evrelemede yüksek Ktrans değerlerinin ve KRT sonrası Ktrans değerlerinde bir düşüşün yanıtın önemli belirleyicileri olduğunu ortaya koyan sistematik bir derleme yayınladılar (71).

MTR, makromoleküllere bağlı protonlar ile serbest sudakiler arasındaki manyetizasyon etkileşimindeki farklılıkları değerlendiren ve bu değişimin etkinliğine karşılık gelen bir tekniktir. Makromoleküller bakımından zengin olan dokular (fibroziste ortaya çıkan kolajenler gibi) yüksek bir MTR ifade eder. Çalışmalar, MTR'nin KRT sonrası tümör yanıtını değerlendirmedeki potansiyelini ortaya koymuştur (72, 73).

Radyomikler, BT, MRG ve PET'ten türetilen büyük görüntüleme veri kümelerinden (“büyük veriler”) hastalık sonuçları ile korele geleneksel insan yorumuyla tespit edilemeyen görüntü fenotiplerini ve bilgisayar destekli bir çok nicel özelliği içermektedir (74). Rektal kanserde MRG kullanılan radyomikler, KRT sonrası tam yanıtın öngörülmesinde ve PET / BT'nin sağkalımın öngörücü olarak kullanılmasında ümit verici pilot sonuçlar vermiştir (75-78). Ultrasmall süperparamanyetik demir oksit (USPIO) ve gadofosveset gibi lenf nodu MRG kontrast materyali kullanımı, benign ve metastatik lenf nodlarından farklılaşması için ümit vaat etmektedir, ancak mevcudiyet ve güvenlik endişeleri kullanımlarını çoğunlukla engellemiştir. USPIO T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal yoğunluğunu azaltan, normal hücreler tarafından alınan demir bazlı bir nanopartiküldür. Malign lenf nodları USPIO partiküllerini almaz ve benign lenf nodlarında göreceli olarak daha yüksek bir sinyal yoğunluğuna sahiptir ve normal dokununkine göre daha fazla hiperintens olacaktır. Gadofosveset, normal ve reaktif lenf nodları tarafından alınan ve damarları güçlendiren, albumin bağlı bir gadolinyum şelatıdır. Böylece, malign lenf nodları daha hipointens görünümündedir.

PET / MRG, T evrelemesinde daha yüksek doğruluk N ve M evrelemesinde ise sadece MRG ve PET / BT ile karşılaştırılabilir doğruluk göstermiştir (79). Bu güç, lokal ve uzak evrelemeyi optimize edebilir ve PET'in işlevsel özelliklerini ekleyerek MRG'nin teşhis performansını potansiyel olarak iyileştirebilir. Bununla birlikte, rektal kanser değerlendirmesinde bu modalitenin önemini değerlendirmek için daha büyük örneklem büyüklüğünde çalışmalara ihtiyaç vardır.

FDG PET / BT ve PET / MRG da yeniden evreleme için yardımcı olabilir (64). Lokal olarak ilerlemiş rekürren kanseri olan toplam 538 hastayı içeren bir meta-analizde Rymer ve diğerleri, KRT sonrası PET / BT'nin, histopatolojik yanıt verenlerde maksimum standardize edilmiş uptake değerinde ve daha yüksek cevap endeks değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiğini tespit etmişlerdir (80). PET / BT'nin patolojik tam yanıtın öngörülmesinde ve uzak metastazların tanımlanmasındaki duyarlılıkları sırasıyla% 75 ve% 97 idi (81). Her ne

kadar bu teknikler umut verici olsa da ve hasta bakımına değer katabilse de, PET / MRG'nin rektal kanserli hastalarda klinik uygulamaya konulmadan önce tutarlı sonuçlar ve standart teknik parametreler sağlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Histogram Analizi

Histogram analizi, görüntünün kenarlarını tanımlamak ve imaj görüntülemesinde önce ham verileri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir görüntü işleme tekniğidir. Bu yöntemde, bilgisayar ilk önce görüntünün histogramını oluşturur. Histogram, bir veri kümesinin grafik gösterimidir. Bir veri kümesi, kenar algılama ve yeniden ölçeklendirme öncesi görüntüyü temsil eden tüm piksel değerlerini içerir. Bu grafik, dijital piksel değerlerinin sayısını, görüntüdeki piksel değerlerinin göreceli yaygınlığını gösterir. X eksen, pozlama miktarını temsil eder ve y eksen, her pozlama seviyesi için piksel insidansını temsil eder. Bilgisayar, işlem algoritmalarını kullanarak histogramı analiz eder ve bu sürece histogram analizi denir.

Hastalar ve Yöntem

Materyal ve Methodlar;

Nisan 2015 ile Nisan 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji kliniğine başvuran rektum kanseri tanısına sahip 216 hastaya rektuma yönelik Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılmıştır. Çalışmamız retrospektik olarak düzenlenmiş olup çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. Endoskopik ve histopatolojik olarak rektum kanseri tanısı
2. Konvansiyonel rektuma yönelik MR sekansları ve Diffüzyon Ağırlıklı sekansların olması
3. Lezyonların lokal ileri evre olması (T3 ve üstü)
4. Kombine neoadjuvant kemoradyoterapi görmesi ve neoadjuvant kemoradyoterapi protokolü: toplam 45 ila 50.4 Gy (1.8 Gy / fraksiyon) eksternal beam radyoterapisini ve 5-florourasil (radyasyon terapisi süresince yedi gün süreyle 225 / mg / m² / gün

sürekli) veya per oral Kapesitabin (radyasyon tedavisi süresince pazartesten cumaya günde iki kez 825 mg / m²) içermesi.

5. Neoadjuvan Kemoradyoterapiden sonra konvansiyonel rektuma yönelik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve ek olarak Difüzyon Ağırlıklı sekansların olması
6. Neoadjuvan Kemoradyoterapi sonrası endoskopik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme ile veya histopatolojik olarak yanıtın değerlendirildiği hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamız 44 hasta içermektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

Tüm hastalar yazılı, bilgilendirilmiş onam ve 1.5 Tesla MR cihazı tarafından incelendi. (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany; Philips Achieva, Best, Nederland). Hastalar bağırsak hazırlığı almadılar. Tüm hastalar supin pozisyona getirildi ve phased-array vucut koili kullanıldı. Görüntüleme protokolü aşağıdakilerden oluşuyordu.

- sagittal TSE T2 ağırlıklı (TR: 3200 ms; TE: 100 ms; FOV 280 × 280; matris 348 x 280; kesit kalınlığı: 3 mm)
- paraaksial (longitudinal tümör eksenine dik) tümör kalınlığını doğru bir şekilde değerlendirmek için TSE T2 ağırlıklı (TR 3000 ms; TE 100 ms; matris 348 x 278; FOV 210 x 228 mm; kesit kalınlığı: 3 mm)
- para koronal (longitudinal tümör eksenine paralel) TSE T2 ağırlıklı (TR: 3.200 ms; TE: 100 ms; matris 348 × 280; FOV 280 × 280 mm; kesit kalınlığı: 3 mm)
- paraksiyel DAG (TR: 5.400 ms; TE: 53 ms; matris: 250 x 200; dört sinyal ortalaması; FOV: 350 x 306 mm; kesit kalınlığı: 4 mm; üç b değeri kullanılarak: 0, 500, 1000 s / mm²)

Manyetik Rezonans Görüntüleme Değerlendirilmesi

T2 ağırlıklı imajlarda, tümörler normal bitişik kas rektal duvarının hipointens sinyaline kıyasla intermediate sinyal alanları olarak tanımlandı. Neoadjuvant Kemoradyoterapi sonrası T2 ağırlıklı MR görüntülerinde, primer tümör yatağının bulunduğu yerde belirgin derecede düşük sinyal yoğunluğuna (SI) sahip alanlar fibroz olarak yorumlandı. Bu fibrotik

alanlarda rezidüel tümör riski, yaklaşık % 50 olarak bilinir bundan dolayı histogram analizi yaparken neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası fibrözis alanlarından ölçüm alındı.

KRT öncesi ve sonrası Difüzyon ağırlıklı görüntülerde, yüksek b-değeri (1000 s / mm²) görüntülerde ölçümler yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde T2 ağırlıklı görüntüler, tümör yerleşimi için referans olarak kullanılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerinde, tümörler yüksek sinyal intensite alanları olarak tanımlandı; neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası tam yanıt, önceki tümör bölgesindeki sinyal yokluğu olarak tanımlandı ve referans olarak normal rektal duvar kullanıldı.

ADC ve T2 Ağırlıklı Görüntülerde Histogram Analizi

ADC haritaları, üç b değerini içeren (0, 500 ve 1000 s / mm²) bir mono-eksensel decay modeli kullanılarak otomatik olarak üretildi.

T2 sinyal intensitesindeki optimizasyonu sağlamak için relative T2A sinyal intensitesi kullanıldı. Relatif T2 sinyal intensitesi tumor alanına çizilen region of interest(ROI)'den alınan T2 sinyal intensitesinin obturator internus kasından alınan region of interest(ROI) alanın sinyal intensitesine bölünmesi ile ulaşıldı.

ROI alanından OSIRIX yardımı ile çıkartılan histogram analizi verileri mean, median, standart deviasyon, minimum, maksimum, skewness ve kurtosisdir.

MR histogram analizi ROI alanını çiziceğimiz alanın belirlenmesi amacı ile T2 ağırlıklı görüntülerde tumorun en kalın kesitsel kalınlığa ulaştığı aksial sekansı tanımlamakla başladı. Bundan sonra önce üç b değerinden elde edilen ADC haritalamalarda ROI alanı neoadjuvant kemoradyoterapi öncesi ve sonrası T2 ağırlıklı görüntüler esas alınarak belirlendi. ROI alanından elde edilen mean, median, skewness, kurtosis, minimum, maksimum ve standart deviasyon data olarak kaydedildi. Aynı işlem T2 ağırlıklı görüntüler için tekrarlandı ancak datalarda optimizasyon sağlamak için relative T2 sinyal intensitesi kullanıldı. Relative T2 sinyal intensitesi ROI alanın T2 sinyal intensitesindeki mean, median, standart deviasyon, minimum ve maksimum değerlerinin obturator internus kasından alınan ROI alanın T2 sinyal intensitesinin mean değerine bölünmesi ile bulundu. Relative T2 sinyal intensitesinden gelen verilerde data olarak kaydedildi.

Tablo 2; Histogram Parametreleri

Parametre	Tanımı	Uygulanması
Mean	Bir ROI içindeki ortalama piksel yoğunluğu.	Daha yüksek ortalama, daha beyaz bir görüntü olduğunu gösterir.
Standart Deviasyon	Ortalamadan sapma ölçüsü.	Düşük bir SD, yoğunluk dağılımının ortalamanın yakınında olduğu anlamına gelir. Yüksek bir SD, yoğunluğun çok çeşitli değerler arasında dağıldığı anlamına gelir.
Skewness (Çarpıklık)	Histogramın asimetrisinin bir ölçüsü.	Pozitif skewness (çarpıklık): histogramın sağ kuyruğunun sol taraftan daha uzun olduğunu gösterir. Negatif skewness (çarpıklık): histogramın sol kuyruğunun sağ taraftan uzun olduğunu gösterir. Sıfır değer; değerlerin ortalamasının her iki tarafına eşit şekilde dağıldığı anlamına gelir. (normal dağılım)
Kurtosis	Histogramın tepe noktasının (veya düzlüğünün) bir ölçüsü.	Positif kurtosis; Dağılımın normal dağılımdan daha yukarıda olması Negatif kurtosis; Dağılımın normal dağılımdan daha düz olması ± 3 normal dağılımı ifade etmektedir.

Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Manyetik Rezonans Görüntüleme bulgularına altın standart kabul edildi. Tümör regresyon sınıfı Dworak ve arkadaşları tarafından bulunan sisteme uygun değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmesi olmayan hastalarda endoskopi bulguları altın standart kabul edildi. Endoskopi bulguları Memorial Sloan Kettering Cancer Center regresyon kriterlerine göre belirlendi.

Tablo 3; Endoskopi Bulguları

	Tam yanıt	Belirgin yanıt	Yanıt vermeyen
Endoskopi	Düzensiz, beyaz skar Telenjektazi Ülser olmaması Nodüllerin olmaması	Düzensiz mukoza Küçük mukozal nodül veya minör mukozal anormallikler Yüzeyel ülser Skar içerisinde hafif devam eden eritem	Tümörün görülmesi

Tablo 4 ; Patolojiye göre Tümör Regresyon Gradelemesi

Grade 0	Değişiklik izlenmedi.
Grade 1	Dominant tumor kitlesi ile birlikte fibrosis ve/veya vaskulopati
Grade 2	Dominant fibrotik değişiklikler ile birlikte az miktarda tümör hücreleri veya grupları
Grade 3	Fibrotik doku içerisinde çok az miktarda tümör hücresi
Grade 4	Sadece fibrotik doku

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin preop ve postop değerlendirmelerinde Paired Samples t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Regresyona göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

BULGULAR

Çalışma Nisan 2015-Nisan 2019 tarihlerinde, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde; %27,3'ü (n=12) kadın, %72,7'si (n=32) erkek olmak üzere toplam 44 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 36 ile 78 arasında değişmekte olup, ortalama $56,52 \pm 10,99$ yıldır.

Tablo 5: Demografik Özellikler

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	36-78 (57)
	<i>Ort±Ss</i>	56,52±10,99
Cinsiyet	Kadın	12 (27,3)
	Erkek	32 (72,7)
Regresyon	Tam regresyon	22 (50,0)
	Kısmi regresyon	22 (50,0)
	1:4	4 (18,2)
	2:4	15 (68,2)
	3:4	3 (13,6)
Lokalizasyon	Distal	25 (56,8)
	Distal-Orta	1 (2,3)
	Orta	16 (36,4)
	Proksimal	2 (4,5)
Primer T2 volüm (cm³)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	2,3-156,8 (25,2)
	<i>Ort±Ss</i>	33,81±31,91
Nüks	Yok	36 (81,8)
	Var	8 (18,2)



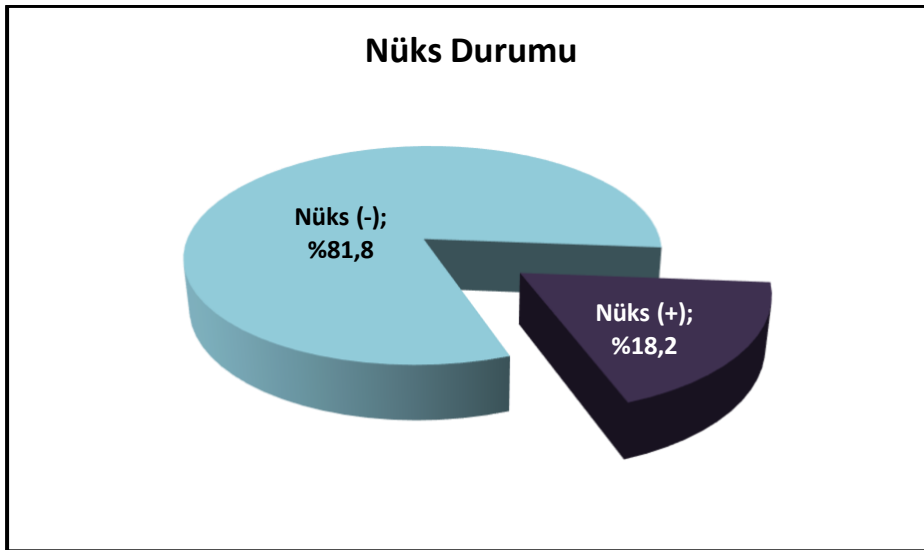
Şekil 1: Cinsiyet dağılımı

Olguların %50,0'sinde (n=22) tam regresyon, %50,0'sinde (n=22) kısmi regresyon gözlenmiştir. Kısmi regresyon gözlenenlerin %18,2'si (n=4) 1:4, %68,2'si (n=15) 2:4 ve %13,6'sı (n=3) 3:4 saptanmıştır.

Lokalizasyon incelendiğinde; %56,8 (n=25) distal, %2,3 (n=1) distal-orta, %36,4 (n=16) orta ve %4,5 (n=2) proksimalde olduğu görülmüştür.

Primer T2 volümü 2,3 ile 156,8 cm³ arasında değişmekte olup, ortalama 33,81±31,91 cm³ saptanmıştır.

Olguların %81,8'inde (n=36) nüks olmazken, %18,2'sinde (n=8) nüks gözlenmiştir.



Şekil 2: Nüks dağılımı

Tablo 6: Regresyona Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Tam regresyon (n=22)	Kısmi regresyon (n=22)	p
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak</i>	40-72 (60,5)	36-78 (56,5)	^a 0,696
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	57,18±10,34	55,86±11,81	
Cinsiyet	Kadın	4 (18,2)	8 (36,4)	^b 0,176
	Erkek	18 (81,8)	14 (63,6)	
Lokalizasyon	Distal	13 (59,1)	12 (54,5)	^c 0,550
	Distal-Orta	1 (4,5)	0 (0)	
	Orta	8 (36,4)	8 (36,4)	
	Proksimal	0 (0)	2 (9,1)	
Primer T2 volüm (cm³)	<i>Min-Mak</i>	2,6-45,7 (16,9)	2,3-156,8	^d 0,001**
	<i>(Medyan)</i>		(43,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	17,07±11,32	50,55±37,01	
Nüks	Yok	17 (77,3)	19 (86,4)	^e 0,698
	Var	5 (22,7)	3 (13,6)	

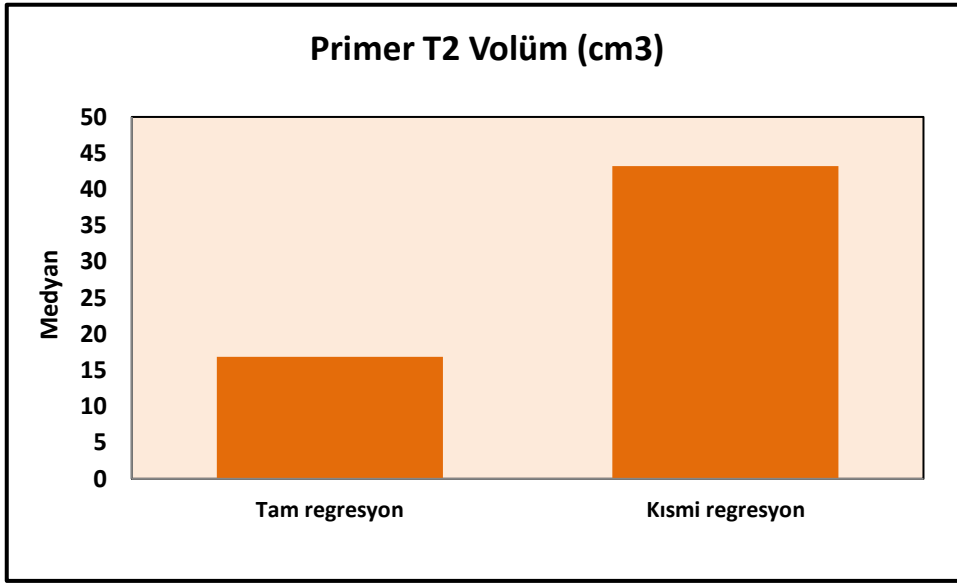
^aStudent t Test^bPearson Chi-Square Test^cFisher Freeman Halton Test^dMann Whitney U Test^eFisher's Exact Test

**p<0,01

Regresyona göre yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Lokalizasyon ile regresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Regresyona göre primer T2 volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,001; p<0,01); kısmi regresyon grubunun T2 volümleri, tam regresyon grubundan yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası T2 volüm değişikliklerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0.0114).



Şekil 3: Regresyona göre primer T2 volümlerinin dağılımı

Regresyona göre nüks durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

MRG TUMÖR ADC ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo 7: Regresyona Göre MRG Tümör ADC Mean ve Median Ölçümlerinin Değerlendirmesi

MRG Tümör ADC		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^a p
PreKT Mean	Min-Mak	629,5-1503,8	629,5-1417,1	634,5-1503,8	0,650
	(Medyan)	(875,6)	(887,9)	(846,7)	
	Ort±Ss	911,15±186,63	924,14±169,34	898,15±205,65	
PostKTMean	Min-Mak	979,2-2166,4	1126,3-2166,4	979,2-1868,7	0,003*
	(Medyan)	(1344,6)	(1440,9)	(1206,6)	
	Ort±Ss	1373,71±283,3	1496,27±285,6	1251,15±226,5	
<i>f_p</i>		0,001**	0,001**	0,001**	
PreKT Median	Min-Mak	633,2-1524,4	643,9-1435,3	633,2-1524,4	0,415
	(Medyan)	(866,4)	(871,6)	(834,7)	
	Ort±Ss	915,14±198,35	939,87±186,96	890,41±210,54	
PostKT Median	Min-Mak	927,4-2200	1113,7-2200	927,4-1832,9	0,003*
	(Medyan)	(1317,2)	(1444,8)	(1230,7)	
	Ort±Ss	1370,67±286,2	1493,09±293,1	1248,26±224,6	
<i>f_p</i>		0,001**	0,001**	0,001**	

^aStudent t Test^fPaired Samples t Test

**p<0,01

MRG Tümör ADC Mean ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT mean ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,650$; $p>0,05$).

Regresyona göre postKT mean ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,003$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT göre postKT mean ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT mean ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT mean ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

MRG Tümör ADC Median ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT median ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,415$; $p>0,05$).

Regresyona göre postKT median ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,003$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT göre postKT median ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT median ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT median ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 8: Regresyona Göre MRG Tümör ADC Skewness, Kurtosis ve Standart Deviation Ölçümlerinin Değerlendirmesi

<i>MRG Tümör ADC</i>		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^ap
PreKT	<i>Min-Mak</i>	-1,1-1,6 (0,2)	-1,1-1,6 (0,1)	-0,7-1,1 (0,3)	0,477
Skewness	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	0,20±0,56	0,14±0,63	0,27±0,50	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	-1,3-1,3 (0,2)	-0,6-1,3 (0,2)	-1,3-1,2 (0,1)	0,717
Skewness	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	0,15±0,51	0,18±0,47	0,12±0,55	
	<i>f_p</i>	0,635	0,814	0,385	
PreKT	<i>Min-Mak</i>	-1,5-2,7 (-	-1,5-2,7 (-0,8)	-1,5-1 (-0,3)	0,515
Kurtosis	<i>(Medyan)</i>	0,5)			
	<i>Ort±Ss</i>	-0,34±0,90	-0,43±1,08	-0,25±0,70	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	-1,8-1,6 (-	-1,3-1,6 (-0,7)	-1,8-1,3 (-0,7)	0,464
Kurtosis	<i>(Medyan)</i>	0,7)			
	<i>Ort±Ss</i>	-0,53±0,75	-0,62±0,65	-0,45±0,85	
	<i>f_p</i>	0,291	0,476	0,450	
PreKT SD	<i>Min-Mak</i>	37,7-342,2	48,4-342,2	37,7-250,4	0,186
	<i>(Medyan)</i>	(124,7)	(127,2)	(119,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	136,42±68,32	150,16±78,74	122,69±54,42	
PostKT SD	<i>Min-Mak</i>	37,8-369,1	62,5-369,1	37,8-287,4	0,019*
	<i>(Medyan)</i>	(160,7)	(214,7)	(156,5)	
	<i>Ort±Ss</i>	170,82±72,29	195,92±74,72	145,73±61,62	
	<i>f_p</i>	0,020*	0,062	0,180	

^aStudent t Test

^fPaired Samples t Test

*p<0,05

MRG Tümör ADC Skewness ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT (p=0,477) ve postKT (p=0,717) skewness ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tüm olgularda: preKT göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,635; p>0,05).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,814$; $p>0,05$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,385$; $p>0,05$).

MRG Tümör ADC Kurtosis ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT ($p=0,515$) ve postKT ($p=0,464$) kurtosis ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüm olgularda: preKT göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,291$; $p>0,05$).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,476$; $p>0,05$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,450$; $p>0,05$).

MRG Tümör ADC Standart Deviation ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT SD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,186$; $p>0,05$).

Regresyona göre postKT SD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,019$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT göre postKT SD ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT SD ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,062$; $p>0,05$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT SD ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,180$; $p>0,05$).

Tablo 9: Regresyona Göre MRG Tümör ADC Minimum ve Maximum Ölçümlerinin Değerlendirmesi

MRG Tümör ADC		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^a p
PreKT	<i>Min-Mak</i>	192,4-1189,7	192,4-999,7	341,5-1189,7	0,938
Minimum	<i>(Medyan)</i>	(658,4)	(670,5)	(630,4)	
	<i>Ort±Ss</i>	660,35±187,96	662,59±169,37	658,10±208,91	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	580,4-1838,6	580,4-1838,6	609,6-1582,1	0,043*
Minimum	<i>(Medyan)</i>	(992,1)	(1094,4)	(935,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	1062,64±283,73	1148,66±310,92	976,61±229,50	
	<i>f_p</i>	0,001**	0,001**	0,001**	
PreKT	<i>Min-Mak</i>	697,6-1874,5	697,6-1874,5	819,3-1709,2	0,624
Maximum	<i>(Medyan)</i>	(1192,7)	(1212,2)	(1066,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	1197,91±263,84	1217,71±263,53	1178,11±268,82	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	1068-2513,1	1387,1-2513,1	1068-2316,5	0,002**
Maximum	<i>(Medyan)</i>	(1678,5)	(1789,9)	(1539)	
	<i>Ort±Ss</i>	1706,27±354,89	1863,89±318,10	1548,65±323,49	
	<i>f_p</i>	0,001**	0,001**	0,001**	
^a Student t Test		^f Paired Samples t Test		*p<0,05	**p<0,01

MRG Tümör ADC Minimum ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT minimum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,938; p>0,05).

Regresyona göre postKT minimum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,043; p<0,05); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT minimum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT minimum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT minimum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

MRG Tümör ADC Maximum ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT maximum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,624$; $p>0,05$).

Regresyona göre postKT maximum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,002$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT maximum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT maximum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT göre postKT maximum ölçümlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 10: Regresyona Göre MRG Tümör ADC Ölçümlerindeki Değişimlerin Değerlendirmesi

MRG Tümör ADC		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^d p
Değişim (%)	Min-Mak	5-61,9 (31,8)	18,7-61,9	5-46,8 (26,7)	0,015*
	(Medyan)		(33,5)		
	Ort±Ss	32,45±12,23	37,08±11,43	27,82±11,43	
Değişim (Fark)	Min-Mak	51,4-1341,2	245,4-1341,2	51,4-738,3	0,003**
	(Medyan)	(449,7)	(510,7)	(342,3)	
	Ort±Ss	462,56±246,25	572,12±264,41	353,00±170,59	

^dMann Whitney U Test

Regresyona göre MRG tümör ADC ölçümlerindeki değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,015$; $p<0,05$); kısmi regresyon grubundaki değişim oranı, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Regresyona göre MRG Tümör ADC ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,003$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubundaki değişim, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

MRG Tümör ADC Mean ve Median Ölçümleri için Cutoff Belirleme

Regresyona göre postKT mean ve postKT median ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış ve kısmi regresyon grubunun ölçümleri tam regresyon grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştu (Tablo 10). Bu anlamlılıktan yola çıkarak mean ve median ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Regresyona göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 11: MRG Tümör ADC PostKT Mean ve PostKT Median İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

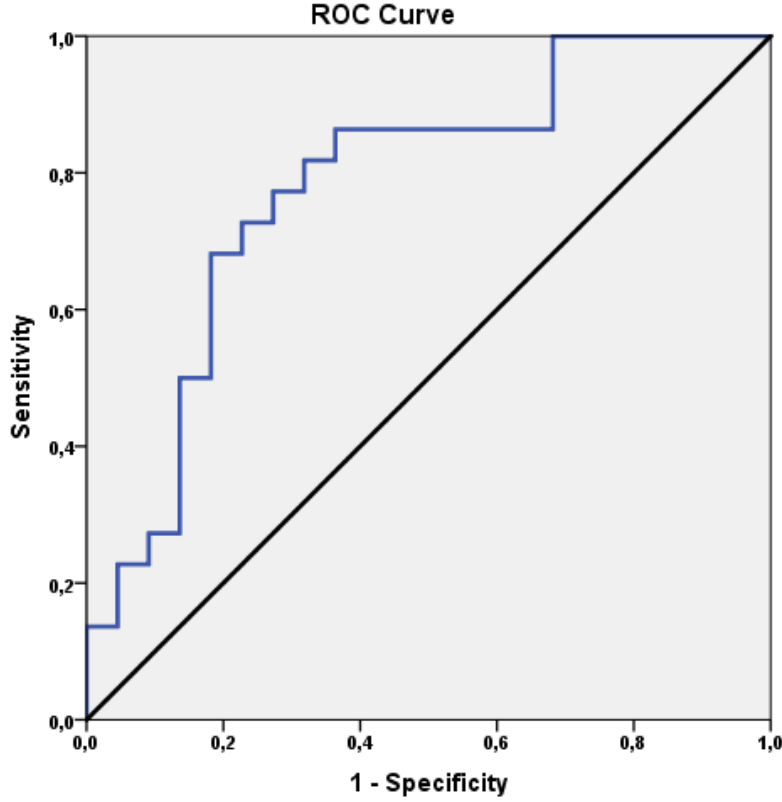
Diagnostic Scan				ROC Curve			
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	95% Confidence Interval	<i>p</i>
Mean	≤1310,02	72,73	77,27	76,19	73,91	0,781 0,641-0,921	0,001**
Median	≤1362,80	81,82	72,73	75,00	80,00	0,764 0,621-0,908	0,003**

**** $p < 0,01$**

MRG Tümör ADC PostKT Mean ölçümleri için cut off belirleme:

Regresyona göre postKT mean ölçümleri için cut off noktası 1310,02 ve altı olarak saptanmıştır. PostKT mean 1310,02 kesme değeri için; duyarlılık %72,73; özgüllük %77,27; pozitif kestirim değeri %76,19; negatif kestirim değeri %73,91 ve doğruluk %75,00'tir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %78,1 standart hatası %7,1 olarak saptanmıştır.



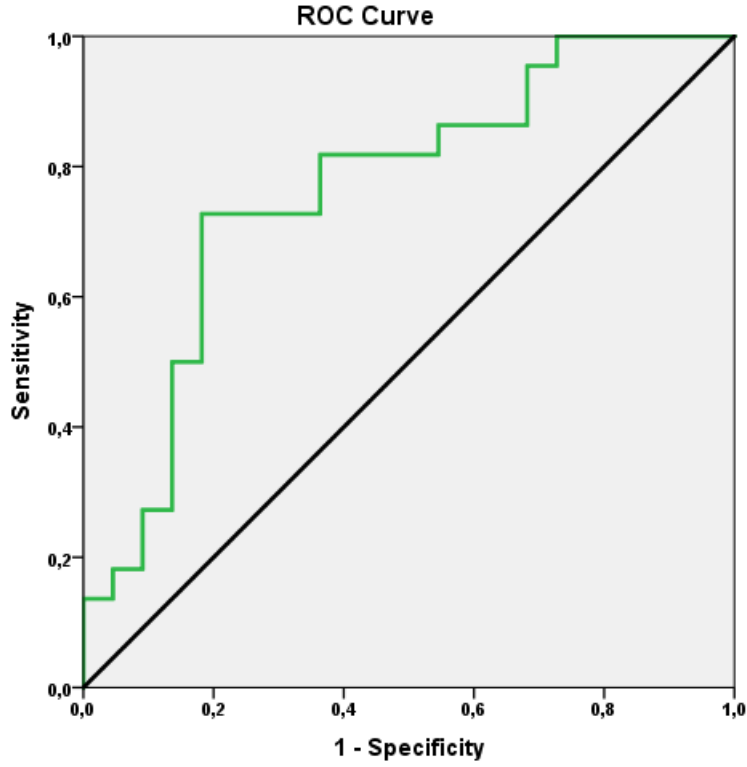
Şekil 4: Regresyona göre postKT mean için Roc Curve eğrisi

Regresyon ile postKT mean 1310,02 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). PostKT mean ölçümü 1310,02 ve altı olan olgularda kısmi regresyon riski 9,067 kat fazladır. PostKT mean için ODDS oranı 9,067 (%95 CI: 2,306-35,650)'dir.

MRG Tümör ADC Postop Median ölçümleri için cut off belirleme:

Regresyona göre postKT median ölçümleri için cut off noktası 1362,80 ve altı olarak saptanmıştır. PostKT median 1362,80 kesme değeri için; duyarlılık %81,82; özgüllük %72,73; pozitif kestirim değeri %75,00; negatif kestirim değeri %80,00 ve doğruluk %77,27'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %76,4 standart hatası %7,3 olarak saptanmıştır.



Şekil 5: Regresyona göre postKT median için Roc Curve eğrisi

Regresyon ile postKT median 1362,80 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). PostKT median ölçümü 1362,80 ve altı olan olgularda kısmi regresyon riski 12 kat fazladır. PostKT median için ODDS oranı 12,000 (%95 CI: 2,862-50,306)'dir.

MRG rT2ASI ÖLÇÜMLERİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Tablo 12: Regresyona Göre MRG rT2ASI Mean ve Median Ölçümlerinin Değerlendirmesi

MRG rT2ASI		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^a p
PreKT Mean	Min-Mak (Medyan)	1,5-6,3 (3,3)	1,5-6,1 (3,6)	2,1-6,3 (3,1)	0,919
	Ort±Ss	3,53±1,23	3,55±1,28	3,52±1,20	
PostKT Mean	Min-Mak (Medyan)	0,9-5,9 (2)	0,9-3,1 (1,6)	1,2-5,9 (2,4)	0,007**
	Ort±Ss	2,17±0,89	1,81±0,60	2,52±1,00	
f_p		0,001**	0,001**	0,003**	
PreKT Median	Min-Mak (Medyan)	1,5-6,5 (3,2)	1,5-6 (3,6)	2,1-6,5 (3)	0,895
	Ort±Ss	3,51±1,22	3,54±1,27	3,49±1,20	
PostKT Median	Min-Mak (Medyan)	0,8-5,8 (2)	0,8-3,1 (1,6)	1,1-5,8 (2,5)	0,006**
	Ort±Ss	2,13±0,88	1,78±0,60	2,49±0,98	
f_p		0,001**	0,001**	0,004**	

^aStudent t Test

^fPaired Samples t Test

**p<0,01

MRG rT2ASI Mean ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT mean ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,919; p>0,05).

Regresyona göre postKT mean ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup (p=0,007; p<0,01); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan yüksek bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT mean ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT mean ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT mean ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,003; p<0,01).

MRG rT2ASI Median ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT median ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,895; p>0,05).

Regresyona göre postKT median ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,006$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan yüksek bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT median ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postop median ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT median ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$).

Tablo 13: Regresyona Göre MRG rT2ASI Skewness, Kurtosis ve Standart Deviation Ölçümlerinin Değerlendirmesi

MRG rT2ASI		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^a p
PreKT Skewness	Min-Mak	-1,4-1,5	-1,4-0,8 (0)	-0,4-1,5 (0,1)	0,104
	(Medyan)	(0,1)			
	Ort±Ss	0,08±0,45	-0,03±0,48	0,20±0,41	
PostKT Skewness	Min-Mak	-0,3-1,8	-0,3-1,8 (0,3)	-0,3-1 (0,2)	0,150
	(Medyan)	(0,3)			
	Ort±Ss	0,34±0,44	0,44±0,54	0,25±0,30	
f_p		0,005**	0,002**	0,611	
PreKT Kurtosis	Min-Mak	-1,2-2 (-0,3)	-1,1-2 (-0,5)	-1,2-1,6 (-0,2)	0,581
	(Medyan)				
	Ort±Ss	-0,20±0,73	-0,26±0,79	-0,14±0,68	
PostKT Kurtosis	Min-Mak	-1,5-2,9 (-	-1-2,9 (-0,2)	-1,5-0,9 (-0,4)	0,118
	(Medyan)	0,4)			
	Ort±Ss	-0,14±0,92	0,08±1,14	-0,35±0,57	
f_p		0,673	0,205	0,186	
PreKT SD	Min-Mak	0,2-3,4 (0,6)	0,2-1,3 (0,5)	0,2-3,4 (0,7)	0,243
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,66±0,51	0,57±0,30	0,75±0,65	
PostKT SD	Min-Mak	0,1-1,7 (0,5)	0,2-0,8 (0,5)	0,1-1,7 (0,5)	0,311
	(Medyan)				
	Ort±Ss	0,52±0,26	0,48±0,19	0,56±0,31	
f_p		0,068	0,243	0,162	

^aStudent t Test

^fPaired Samples t Test

** $p<0,01$

MRG rT2ASI Skewness ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT ($p=0,104$) ve postKT ($p=0,150$) skewness ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT skewness ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,611$; $p>0,05$).

MRG rT2ASI Kurtosis ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT ($p=0,581$) ve postKT ($p=0,118$) kurtosis ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüm olgularda: preKT göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,673$; $p>0,05$).

Tam regresyon grubunda: preKT göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,205$; $p>0,05$).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT kurtosis ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,186$; $p>0,05$).

MRG rT2ASI Standart Deviation ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT ($p=0,243$) ve postKT ($p=0,311$) SD ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT SD ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,068$; $p>0,05$).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT SD ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,243$; $p>0,05$).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT SD ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,162$; $p>0,05$).

Tablo 14: Regresyona Göre MRG rT2ASI Minimum ve Maximum Ölçümlerinin Değerlendirmesi

<i>MRG rT2ASI</i>		Total	Tam regresyon	Kısmi regresyon	^ap
PreKT	<i>Min-Mak</i>	0,1-4,7 (1,9)	0,1-4,4 (2,1)	0,3-4,7 (1,7)	0,621
Minimum	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	2,12±1,40	2,23±1,51	2,02±1,32	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	0,1-4,6 (1)	0,1-2,4 (0,9)	0,1-4,6 (1,3)	0,085
Minimum	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	1,14±0,89	0,91±0,62	1,38±1,07	
	<i>f_p</i>	0,001**	0,001**	0,067	
PreKT	<i>Min-Mak</i>	2,8-8,9 (4,8)	2,8-8,9 (4,8)	3-8,3 (4,9)	0,728
Maximum	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	5,16±1,58	5,07±1,66	5,24±1,54	
PostKT	<i>Min-Mak</i>	1,7-9,6 (3,3)	1,7-5,3 (3)	2,1-9,6 (3,6)	0,035*
Maximum	<i>(Medyan)</i>				
	<i>Ort±Ss</i>	3,57±1,45	3,11±0,95	4,03±1,72	
	<i>f_p</i>	0,001**	0,001**	0,007**	
^a Student t Test		^f Paired Samples t Test		*p<0,05	
				**p<0,01	

MRG rT2ASI Minimum ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT (p=0,621) ve postKT (p=0,085) minimum ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT minimum ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT minimum ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT minimum ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,067; p>0,05).

MRG rT2ASI Maximum ölçümlerine ilişkin değerlendirmeler:

Regresyona göre preKT maximum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,728$; $p>0,05$).

Regresyona göre postKT maximum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,035$; $p<0,05$); kısmi regresyon grubunun ölçümleri, tam regresyon grubundan yüksek bulunmuştur.

Tüm olgularda: preKT'e göre postKT maximum ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tam regresyon grubunda: preKT'e göre postKT maximum ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Kısmi regresyon: preKT'e göre postKT maximum ölçümlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,007$; $p<0,01$).

MRG rT2ASI Mean ve Median Ölçümleri için Cutoff Belirleme

Regresyona göre postKT mean ve postKT median ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmış ve kısmi regresyon grubunun ölçümleri tam regresyon grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu (Tablo 8). Bu anlamlılıktan yola çıkarak mean ve median ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Regresyona göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 15: MRG rT2ASI Postop Mean ve Postop Median İçin Tanı Tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

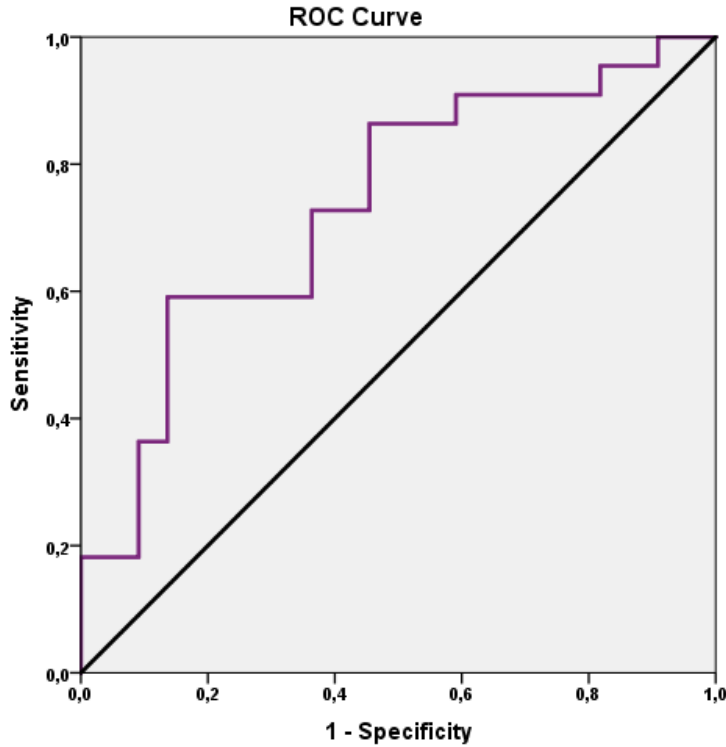
	Diagnostic Scan			ROC Curve				<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive	Negative	Area	95%	
				Predictive Value	Predictive Value		Confidence Interval	
Mean	$\geq 2,26$	59,09	86,36	81,25	67,86	0,736	0,586-0,885	0,007**
Median	$\geq 2,25$	59,09	86,36	81,25	67,86	0,740	0,591-0,888	0,006**

**** $p<0,01$**

MRG rT2ASI PostKT Mean ölçümleri için cut off belirleme:

Regresyona göre postKT mean ölçümleri için cut off noktası 2,26 ve üzeri olarak saptanmıştır. PostKT mean 2,26 kesme değeri için; duyarlılık %59,09; özgüllük %86,36; pozitif kestirim değeri %81,25; negatif kestirim değeri %67,86 ve doğruluk %72,73'tür.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %73,6 standart hatası %7,6 olarak saptanmıştır.



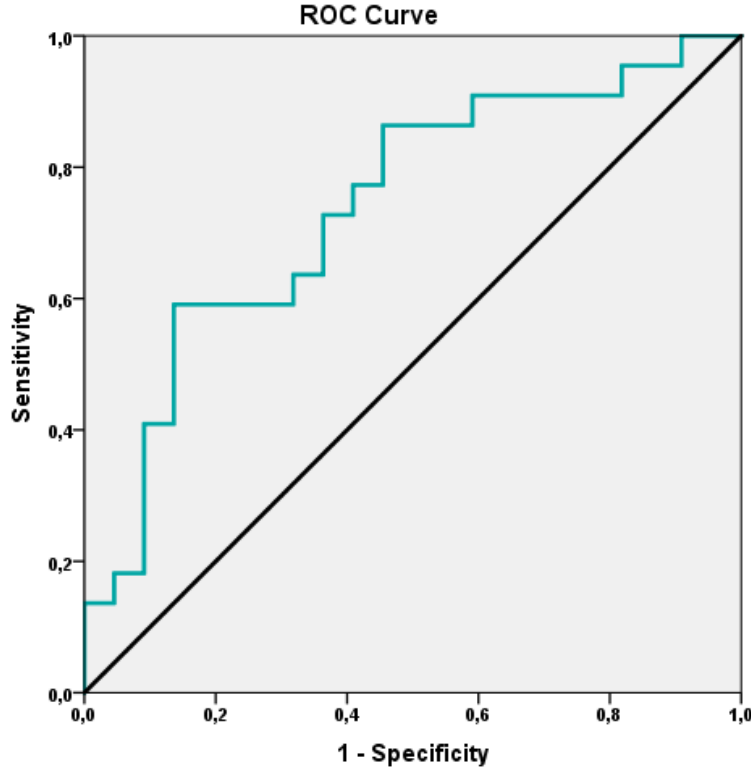
Şekil 6: Regresyona göre postKT mean için Roc Curve eğrisi

Regresyon ile postKT mean 2,26 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). PostKT mean ölçümü 2,26 ve üzeri olan olgularda kısmi regresyon riski 9,148 kat fazladır. PostKT mean için ODDS oranı 9,148 (%95 CI: 2,072-40,386)'dir.

MRG rT2ASI PostKT Median ölçümleri için cut off belirleme:

Regresyona göre postKT median ölçümleri için cut off noktası 2,25 ve üzeri olarak saptanmıştır. PostKT median 2,25 kesme değeri için; duyarlılık %59,09; özgüllük %86,36; pozitif kestirim değeri %81,25; negatif kestirim değeri %67,86 ve doğruluk %72,73'tür.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %74,0 standart hatası %7,6 olarak saptanmıştır.



Şekil 7: Regresyona göre postKT median için Roc Curve eğrisi

Regresyon ile postKT median 2,25 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). PostKT median ölçümü 2,25 ve üzeri olan olgularda kısmi regresyon riski 9,148 kat fazladır. PostKT median için ODDS oranı 9,148 (%95 CI: 2,072-40,386)'dir.

TARTIŞMA

Günümüzde Manyetik Rezonans Görüntüleme ile lokal ileri evre rektal kanserlerde neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası residual tümör ile fibrozisi ayırmak zorlayıcı olabilmektedir. Konvansiyonel sekanslara ek olarak Difüzyon Ağırlıklı Görüntüler gibi fonksiyonel sekanslar umut verici sonuçlar vermektedir. DAG'nin kalitatif analizinin ve kantitatif ölçümünün faydası ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir(17, 82-86). Yakın zaman da yapılan meta analizde Manyetik Rezonans Görüntülemenin neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası rektum kanserinin cevabının tahmin edilme sensitivitesi ve spesifitesi sırası ile 78 % ve 81 % olduğunu ortaya koymuştur (86). Bizde bu çalışmada, Difüzyon Ağırlıklı görüntülemeyle elde edilen verilerden ADC değişim yüzdesinin neoadjuvant kemoradyoterapiye tümör yanıtını değerlendirmede yararlı olduğunu ve patolojik tam regrese hasta grubunda neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası ADC ölçümlerinin patolojik kısmı regrese gruba göre belirgin olarak anlamlı yüksek çıktığını saptadık. Çalışmamızda ROC eğrisi analizine dayanarak patolojik tam regreseyi tanımlamada hesapladığımız ADC cut off değeri $1310,02 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 72.73 % duyarlılık ve 77.27 % özgüllükle bize doğru sonuç verdi; Napoletano ve arkadaşlarının 21 hasta ile yaptığı çalışmada tam regrese grupta ADC cut-off değeri olarak $1350 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 93.3 % duyarlılık ve 83.3 % özgüllükle belirlenmiş; Foti ve arkadaşları ise cut-off değeri olarak $1300 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ belirlemiş; diğer otorler ise $1200 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlemiştir (87, 88). Diğer yandan 2018 yılında AJR de yayınlanan bir meta analizde 10 prospektif ve 8 retrospektif çalışma incelenmiştir. Bunlardan sadece 22.2 % sinde neoadjuvant KRT sonrası patolojik tam yanıt izlenmiştir. Post-KRT ortalama ADC değeri patolojik tam yanıt gruplarında $1510 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ hesaplanmış parsiyel yanıt grubunda ise bu değer ortalama $1290 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplanmış. Literatürde birçok çalışma cut-off değeri hesaplamaya çalışmış ancak değerler birbiri ile çelişkili bulunmuştur. Tedavi sonrası ADC için elde edilen çelişkili değerler, tek başına residual canlı tümör hücrelerini, tedavi sonrası fibrozdan mikroskobik olarak güvenilir bir şekilde ayırt edemediğini göstermekte; bu sonuç ise patolojik tam yanıtlı hasta grubunda tümörün overdiyagnozu veya underdiyanozu neden olabilmektedir. Bununla birlikte Post-KRT ADC değerinin pre-KRT ADC değerinden yüksekliği literatürde hemen hemen tüm çalışmalarda anlamlı olarak saptanmış ancak sensitivitesi ve spesifitesi ADC değişimi kadar belirgin olarak izlenmemiştir. ADC farkı daha yüksek oranda sensitivite ve spesifite göstermiştir (89). Bizimde çalışmamızda regresyona göre Tümör ADC ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup

($p=0,003$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubundaki değişim, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur.

Bunlara ek olarak bu çalışmada geçmiş çalışmalara benzer şekilde tümördeki relatif T2 sinyal intensitedeki değişimin rektal kanser hastalarında tam yanıtın tespiti için tanısal bir strateji olarak kantitatif olarak değerlendirilmesi önerildi (90). Sonuçlarımız, neoadjuvan Kemoradyoterapinin hem patolojik total regresyon grubunda hem de kısmi regresyon grubunda relative T2A sinyal intensitesi üzerindeki azaltıcı etkisini gösterdi; ayrıca total regrese grupta kısmi regrese gruba göre neoadjuvant kemoradyoterapi sonrası relative T2A sinyal intensitesindeki değişimin anlamlı olarak farklı olduğunu ortaya koydu. Buna ek olarak çalışmamız kemoradyoterapi öncesi ve sonrası relative T2 sinyal intensitesinin histogram analizindeki çarpıklığındaki değişimin tümör regresyon derecesi ile ilişkili olduğunu saptadı. Just tarafından yapılan çalışmanın sonuçları, histogram analizinin, malign ve benign lezyonlar arasında farklılaşmaya ya da çeşitli tümörler için tedavi yanıtlarının daha iyi karakterizasyonuna izin veren bilgi eklediğini kabul etmektedir (91). Bizde bu çalışmayla Just ve arkadaşlarının çalışmasını neoadjuvant kemoradyoterapi gören lokal ileri evre rektal kanserlerde desteklemiş olduk. Ayrıca, birçok çalışma tedaviden önce ve sonra histogram analizini uygulamanın, tümör heterojenitesindeki değişiklik grafik olarak görselleştirilebilir ve histogramdan elde edilen tanımlayıcı parametreler ile nicelendirilebilir olduğunu gösterdi (92, 93). Bizde çalışmamızda histogram parametrelerinin, histopatolojik tümör regreyon grade tarafından tanımlanan neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıtı değerlendirmede öngörücü değere sahip olduğunu gösterdik. Tam regresyon grubunda kemoradyoterapi öncesi ve sonrası histogram analizindeki çarpıklık (skewness) ölçümlerindeki değişim kısmi regrese grubunda izlenmemiş olup ($p=0,002$ vs $p=0,611$) tam regrese grupta sinyal intensite eğrisinde belirgin sola kayma izlendi. Bu bize geçmiş çalışmalara benzer şekilde tam regrese grupta relatif T2 sinyal intensitesinde kemoradyoterapi sonrası fibrosis lehine homojen bir şekilde azalma olduğunu göstermiş ve tümörde tam yanıt olduğuna dair fikir vermiştir (90). Primer tümörde relative T2A sinyal intensitesinin geniş dağılımı, tümör dokusunun doğal morfolojik ve fonksiyonel heterojenliğine, yani heterojen tümör hücre popülasyonuna (94), tümör stroma bileşenlerine (95), düzensiz vaskülarizasyona ve kan akışına bağlanabilir(96). Tam regrese grupta, bu heterojen profil, kemoradyoterapiden sonra daha homojen bir profile dönüşmüştür, bu da heterojen tümör dokusunun daha homojen bir fibrozis ile tamamen değiştirilmesine atfedilir. Öte yandan, tümör cevabının homojen olmadığı kısmi regrese grupta primer tümörde

görüldüğü gibi benzer bir relatif T2A sinyal intensitesi heterojenitesi ile sonuçlanmış buda çalışmamızda histogram çarpıklığındaki anlamlı olmayan değişikliği açıklamaktadır.

Çalışmamız ayrıca KRT sonrası tam regrese grup ile kısmi regrese grup arasında tümör hacim değişikliklerinde anlamlı farklılık saptadı ($p=0.0114$) ancak Enkhbaatar ve arkadaşları gibi tümör hacmi ile histopatolojik tümör regresyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulamadı (97). Birçok çalışma T2 ağırlıklı görüntülerde tümör volüm değişikliği ile KRT'ye tümör yanıtı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir; sonuçlar çelişkili bulunmuştur(98-102).

Çalışmamız bazı limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız küçük bir gruptan oluşmaktadır ($n=44$). İkinci olarak volume histogram analizi yapılmamış olup sadece manual olarak çizilen ROI alanına dayanılarak çalışmamız yürütülmüştür bu durum kişiye bağlı olmasından dolayı sonuçları değiştirme özelliği olabilmektedir. Blazik ve arkadaşları ROI yerleştirme yönteminin, ADC değerlerinin ölçümünü önemli ölçüde etkilediğini, volume histogram analizi tedavi yanıtını değerlendirmede en iyi doğruluğu ilişkilendirdiğini göstermiştir (103). Üçüncü olarak çalışmamız retrospektif olarak dizayn edilmiş olup hasta seçiminde yanlılığa açık hale gelmiştir.

SONUÇ

Lokal ileri evre rektal kanserlerde kemoradyoterapi öncesi ve sonrası yapılan Manyetik Rezonans Görüntülerin Difüzyon Ağırlıklı sekanslarından üretilen ADC ölçümlerindeki değişiklik kemoradyoterapi cevabı ile koreledir. Patolojik tam regresyon için ADC cut-off değeri olarak $1310 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ belirlendi ve bu değer 72.73 % duyarlılık ve 77.27 % özgüllükle bize doğru sonuç verdi. Pre-Post ADC ölçümlerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,003$; $p<0,01$); kısmi regresyon grubundaki değişim, tam regresyon grubundan düşük bulunmuştur. Bununla birlikte relatif T2A sinyal intensitesinde ve histogram analizindeki değişim tümörün kemoradyoterapi cevabı ile korele olup patolojik tam regrese grupta tüm voksellerin sinyal intensite değerleri homojen olarak grafiğin soluna kaydığı gözlemlendi; buda bize tümörün sadece ortalama sinyal intensitesi değil tüm voksellerde yerleşik hücrelerin kemoradyoterapiye tam cevap verdiğini gösterdi.

KAYNAKÇA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. American Cancer Society 2018. Cancer facts and figures: 2018.
3. Nagtegaal I, Gaspar C, Marijnen C, Van De Velde C, Fodde R, Van Krieken H. Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour. *J Pathol*. 2004;204(2):183-92.
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guide- lines: version 2.2017—rectal cancer. .
6. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, Group EGW. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi81-8.
7. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
8. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg*. 2009;96(2):125-7.
9. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-40.
10. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjodahl R, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg*. 2007;94(10):1285-92.

11. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3753-60.
12. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(6):1827-35.
13. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3873-80.
14. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*. 2013;268(2):330-44.
15. Charles-Edwards EM, deSouza NM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging*. 2006;6:135-43.
16. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2011;261(1):182-92.
17. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2224-31.
18. Kuzu MA. Kolon ve Rektum Kanserleri: Radikal cerrahinin İlkeleri, Kolon ve Rektum Cerrahisi, Editör: Adil Baykan.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
20. Işınsu Kuzu KvRKPvP, Fakatörler KvRC, Editör: Adil Baykan.
21. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer*. 2004;91(1):23-9.

22. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JH, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(5):442-7.
23. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer.* 1994;73(11):2716-20.
24. NationalComprehensiveCancerNetwork.Clinicalpractice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): colon cancer—version 1.2018.
25. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(1):W42-55.
26. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1465-75.
27. Gollub MJ, Arya S, Beets-Tan RG, dePrisco G, Gonen M, Jhaveri K, et al. Use of magnetic resonance imaging in rectal cancer patients: Society of Abdominal Radiology (SAR) rectal cancer disease-focused panel (DFP) recommendations 2017. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(11):2893-902.
28. Kim H, Lim JS, Choi JY, Park J, Chung YE, Kim MJ, et al. Rectal cancer: comparison of accuracy of local-regional staging with two- and three-dimensional preoperative 3-T MR imaging. *Radiology.* 2010;254(2):485-92.
29. Gowdra Halappa V CVC, Bonekamp S, et al. Rectal imaging: part 1-high-resolution MRI of carcinoma of the rectum at 3T. *AJR Am J Roentgenol.* 2012.
30. Hoeffel C, Mule S, Laurent V, Bouche O, Volet J, Soyer P. Primary rectal cancer local staging. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(5):485-94.
31. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013;23(9):2522-31.
32. Brown G, Daniels IR, Richardson C, Revell P, Peppercorn D, Bourne M. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol.* 2005;78(927):245-51.

33. Okizuka H, Sugimura K, Yoshizako T, Kaji Y, Wada A. Rectal carcinoma: prospective comparison of conventional and gadopentetate dimeglumine enhanced fat-suppressed MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6(3):465-71.
34. Slater A, Halligan S, Taylor SA, Marshall M. Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin Radiol*. 2006;61(1):65-70.
35. Soyer P, Lagadec M, Sirol M, Dray X, Duchat F, Vignaud A, et al. Free-breathing diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging using parallel imaging (GRAPPA 2) and high b value for the detection of primary rectal adenocarcinoma. *Cancer Imaging*. 2010;10:32-9.
36. Hausmann D, Liu J, Budjan J, Reichert M, Ong M, Meyer M, et al. Image Quality Assessment of 2D versus 3D T2WI and Evaluation of Ultra-high b-Value (b=2,000 mm/s(2)) DWI for Response Assessment in Rectal Cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(2):969-78.
37. Maas M, Lambregts DM, Lahaye MJ, Beets GL, Backes W, Vliegen RF, et al. T-staging of rectal cancer: accuracy of 3.0 Tesla MRI compared with 1.5 Tesla. *Abdom Imaging*. 2012;37(3):475-81.
38. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelshoven JM, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology*. 2005;234(1):179-88.
39. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol*. 2000;73(2):70-4.
40. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212-23.
41. Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, Palmer G, Lindholm J, Holm T, et al. The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol*. 2008;6:89.

42. Salerno G, Daniels I, Heald RJ, Brown G, Moran BJ. Management and imaging of low rectal carcinoma. *Surg Oncol*. 2004;13(2-3):55-61.
43. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol*. 2009;19(3):643-50.
44. Costa-Silva L, Brown G. Magnetic resonance imaging of rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013;21(2):385-408.
45. Furey E, Jhaveri KS. Magnetic resonance imaging in rectal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014;22(2):165-90, v-vi.
46. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet*. 2001;357(9255):497-504.
47. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):53-6.
48. Oberholzer K, Junginger T, Heintz A, Kreft A, Hansen T, Lollert A, et al. Rectal Cancer: MR imaging of the mesorectal fascia and effect of chemoradiation on assessment of tumor involvement. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(3):658-63.
49. Hermanek P, Junginger T. The circumferential resection margin in rectal carcinoma surgery. *Tech Coloproctol*. 2005;9(3):193-9; discussion 9-200.
50. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg*. 2011;98(6):872-9.
51. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253(4):711-9.
52. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D, Toms AP, Williams SM. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clin Radiol*. 2014;69(6):619-23.

53. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(9):798-804.
54. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(2):229-36.
55. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-7.
56. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, Yoshioka T, Aizawa O, Saito Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 1993;54(4):252-4.
57. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83.
58. Beets-Tan RG. Pretreatment MRI of lymph nodes in rectal cancer: an opinion-based review. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):781-4.
59. Kaur H, Choi H, You YN, Rauch GM, Jensen CT, Hou P, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics*. 2012;32(2):389-409.
60. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(11):1663-72.
61. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2661-7.
62. Duldulao MP, Lee W, Streja L, Chu P, Li W, Chen Z, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(2):142-9.

63. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, George C, Guthrie A, Bees N, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: how to report tumor response--the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(4):W486-95.
64. Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, et al. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):127-34.
65. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101-12.
66. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum*. 2005;48(4):722-8.
67. van Heeswijk MM, Lambregts DM, Palm WM, Hendriks BM, Maas M, Beets GL, et al. DWI for Assessment of Rectal Cancer Nodes After Chemoradiotherapy: Is the Absence of Nodes at DWI Proof of a Negative Nodal Status? *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):W79-W84.
68. Sinaei M, Swallow C, Milot L, Moghaddam PA, Smith A, Atri M. Patterns and signal intensity characteristics of pelvic recurrence of rectal cancer at MR imaging. *Radiographics*. 2013;33(5):E171-87.
69. Jorgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G. Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry. *Colorectal Dis*. 2010;12(10):977-86.
70. Torkzad MR, Kamel I, Halappa VG, Beets-Tan RG. Magnetic resonance imaging of rectal and anal cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2014;22(1):85-112.
71. Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2017;95:155-68.
72. Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, Alefantinou S, Maas M, Manikis GC, et al. Magnetization transfer imaging to assess tumour response after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Eur Radiol*. 2016;26(2):390-7.

73. Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, Heijnen LA, Riedl RG, zur Hausen A, et al. Magnetization transfer ratio: a potential biomarker for the assessment of postradiation fibrosis in patients with rectal cancer. *Invest Radiol*. 2014;49(1):29-34.
74. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
75. Horvat N, Veeraraghavan H, Khan M, Blazic I, Zheng J, Capanu M, et al. MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy. *Radiology*. 2018;287(3):833-43.
76. Cusumano D, Dinapoli N, Boldrini L, Chiloiro G, Gatta R, Masciocchi C, et al. Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Radiol Med*. 2018;123(4):286-95.
77. Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, Wang L, Zhu HT, Tang Z, et al. Radiomics Analysis for Evaluation of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(23):7253-62.
78. Lovinfosse P, Polus M, Van Daele D, Martinive P, Daenen F, Hatt M, et al. FDG PET/CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):365-75.
79. Paspulati RM, Partovi S, Herrmann KA, Krishnamurthi S, Delaney CP, Nguyen NC. Comparison of hybrid FDG PET/MRI compared with PET/CT in colorectal cancer staging and restaging: a pilot study. *Abdom Imaging*. 2015;40(6):1415-25.
80. Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, Chand M. FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence From Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Nucl Med*. 2016;41(5):371-5.
81. Cho YB, Chun HK, Kim MJ, Choi JY, Park CM, Kim BT, et al. Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *World J Surg*. 2009;33(12):2688-94.
82. Kim SH, Lee JY, Lee JM, Han JK, Choi BI. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. 2011;21(5):987-95.

83. Kim SH, Lee JM, Hong SH, Kim GH, Lee JY, Han JK, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*. 2009;253(1):116-25.
84. Ha HI, Kim AY, Yu CS, Park SH, Ha HK. Locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted MR tumour volumetry and the apparent diffusion coefficient for evaluating complete remission after preoperative chemoradiation therapy. *Eur Radiol*. 2013;23(12):3345-53.
85. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy--conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. 2011;260(3):734-43.
86. Wu LM, Zhu J, Hu J, Yin Y, Gu HY, Hua J, et al. Is there a benefit in using magnetic resonance imaging in the prediction of preoperative neoadjuvant therapy response in locally advanced rectal cancer? *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(9):1225-38.
87. Napoletano M, Mazzucca D, Prosperi E, Aisa MC, Lupattelli M, Aristei C, et al. Locally advanced rectal cancer: qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in restaging after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Abdom Radiol (NY)*. 2019.
88. Foti PV, Privitera G, Piana S, Palmucci S, Spatola C, Bevilacqua R, et al. Locally advanced rectal cancer: Qualitative and quantitative evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the response assessment after neoadjuvant chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:145-52.
89. Amodeo S, Rosman AS, Desiato V, Hindman NM, Newman E, Berman R, et al. MRI-Based Apparent Diffusion Coefficient for Predicting Pathologic Response of Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(5):W205-W16.
90. Kluza E, Rozeboom ED, Maas M, Martens M, Lambregts DM, Slenter J, et al. T2 weighted signal intensity evolution may predict pathological complete response after treatment for rectal cancer. *Eur Radiol*. 2013;23(1):253-61.
91. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. *Br J Cancer*. 2014;111(12):2205-13.

92. Chidambaram V, Brierley JD, Cummings B, Bhayana R, Menezes RJ, Kennedy ED, et al. Investigation of volumetric apparent diffusion coefficient histogram analysis for assessing complete response and clinical outcomes following pre-operative chemoradiation treatment for rectal carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(5):1310-8.
93. Choi MH, Oh SN, Rha SE, Choi JI, Lee SH, Jang HS, et al. Diffusion-weighted imaging: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(1):212-20.
94. Heppner GH. Tumor heterogeneity. *Cancer Res*. 1984;44(6):2259-65.
95. Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(11):839-49.
96. Eberhard A, Kahlert S, Goede V, Hemmerlein B, Plate KH, Augustin HG. Heterogeneity of angiogenesis and blood vessel maturation in human tumors: implications for antiangiogenic tumor therapies. *Cancer Res*. 2000;60(5):1388-93.
97. Enkhbaatar NE, Inoue S, Yamamuro H, Kawada S, Miyaoka M, Nakamura N, et al. MR Imaging with Apparent Diffusion Coefficient Histogram Analysis: Evaluation of Locally Advanced Rectal Cancer after Chemotherapy and Radiation Therapy. *Radiology*. 2018;288(1):129-37.
98. Kang JH, Kim YC, Kim H, Kim YW, Hur H, Kim JS, et al. Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(4):1018-25.
99. Neri E, Guidi E, Pancrazi F, Castagna M, Castelluccio E, Balestri R, et al. MRI tumor volume reduction rate vs tumor regression grade in the pre-operative re-staging of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol*. 2015;84(12):2438-43.
100. Kim YH, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Jeong SY, et al. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):761-8.

101. Kim NK, Baik SH, Min BS, Pyo HR, Choi YJ, Kim H, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(1):204-10.
102. Genovesi D, Filippone A, Ausili Cefaro G, Trignani M, Vinciguerra A, Augurio A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance for prediction of response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results of a monoinstitutional prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(10):1071-8.
103. Blazic IM, Lilic GB, Gajic MM. Quantitative Assessment of Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Combined Chemotherapy and Radiation Therapy: Comparison of Three Methods of Positioning Region of Interest for ADC Measurements at Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology.* 2017;282(2):418-28.