**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDE TÜMÖR ADC DEĞERİNİN TANISAL ETKİNLİĞİ

**Dr. Andelib BABATÜRK**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA 2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDE TÜMÖR ADC DEĞERİNİN TANISAL ETKİNLİĞİ

**Dr. Andelib BABATÜRK**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Prof. Dr. Gül Ayşe ERDEN**

**ANKARA 2020**

# KABUL VE ONAY

*Düzenleme tarihi:* 24/12/2014

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
### TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | | |
|---|---|---|
| **Adı, Soyadı** | **: Dr. Andelib Babatürk** | **Sınav tarihi:** |
| **Anabilim/Bilim Dalı** | **: Radyoloji Anabilim Dalı** | 26 / 06/ 2020 |
| **Tez Danışmanı** | **: Prof. Dr. Gül Ayşe Erden** | |

**II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

**Tezin Başlığı:** Rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi yanıtını öngörmede tümör ADC değerinin tanısal etkinliği.

**Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

**Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

**III. KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**IV. AÇIKLAMALAR**

*Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

**Jüri Başkanı**
Prof. Dr. Serdar AKYAR
Radyoloji Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**
Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**
Prof. Dr. Gül Ayşe ERDEN
Radyoloji Anabilim Dalı

# ÖNSÖZ

Radyoloji eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, sadece radyoloji konusunda değil her alandaki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bakış açımı değiştiren, ufkumu açan ve her zaman kulağıma küpe olacak sözleriyle hayata dair kendisinden çok şey öğrendiğim, sayın hocam Prof. Dr. Y. Serdar Akyar'a; tezimi hazırlarken ve tüm uzmanlık eğitimim süresince her zaman beni destekleyen, hayatım boyunca örnek alacağım tez danışmanım sayın Prof. Dr. G. Ayşe Erden'e ve öğrencileri olmaktan daima gurur duyacağım bilgi ve tecrübeleriyle hep yanımda olan hocalarım Prof. Dr. Umman N. Sanlıdilek'e, Prof. Dr. M. İlhan Erden'e, Prof. Dr. M. Sadık Bilgiç'e, Prof. Dr. Gülden Şahin'e, Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya, Prof. Dr. Ö. Suat Fitoz'a, Prof. Dr. Çetin Atasoy'a, Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz'a, Prof. Dr. Nuray Haliloğlu'na, Prof. Dr. Esra Özkavukcu'ya, Doç. Dr. Evren Üstüner'e, Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a, Doç. Dr. Çağlar Uzun'a, Doç. Dr. Elif Peker'e, Doç. Dr. N. Kemal Altınbaş'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman doktorlar Dr. Başak Gülpınar'a, Dr. Zehra Akkaya'ya, Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh'a, Dr. Melahat Kul'a, Dr. Diğdem Kuru Öz'e, Dr. M. Fatih Arslan'a, Dr. Emre C. Çelebioğlu'na, Dr. Yavuz Metin'e, Dr. Sena Ünal'a Çocuk Radyolojisi Bilim Dalından uzman doktorlar Dr. Berna Uçan, Dr. Derya Bako, Dr. Seda Kaynak Şahap, Dr. Eda Almus ve Dr. Birsel Şen Akova'ya, 5 sene boyunca birlikte çalıştığım tüm Ankara Tıp Radyoloji Anabilim Dalı teknisyen, hemşire ve personeline sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. İbrahim Ethem Geçim'e teşekkürü bir borç bilirim.

5 sene boyunca karanlık rapor odalarında birlikte çokça zaman geçirdiğimiz, her zaman birbirimize destek olarak zorlukları beraber aştığımız/aşmaya çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve birlikte güldüğüm, varlıklarıyla bana her zaman güç veren dostlarıma teşekkür ederim.

Üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim, bana koşulsuz sevgiyi, güçlü, iyi ve vicdanlı olmayı öğreten başta annem, anneannem ve dayım olmak üzere çok sevgili aileme her zaman yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Dr. Andelib BABATÜRK

Ankara, 2020

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No**

**KABUL VE ONAY** ..... i

**ÖNSÖZ** ..... ii

**İÇİNDEKİLER** ..... iii

**KISALTMALAR DİZİNİ** ..... v

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... vii

**RESİMLER DİZİNİ** ..... viii

**1. GİRİŞ** ..... 1

**2. GENEL BİLGİLER** ..... 3

**2.1. ANOREKTAL BÖLGENİN EMBRİYOLOJİSİ** ..... 3

**2.2. ANOREKTAL BÖLGENİN ANATOMİSİ** ..... 5

**2.2.1. Rektumun Komşulukları** ..... 8

**2.2.2. Anorektal Bölgenin Arteriyel Dolaşımı** ..... 8

**2.2.3. Anorektal Bölgenin Venöz ve Lenfatik Drenajı** ..... 9

**2.2.4. Anorektal Bölgenin Sinirleri** ..... 10

**2.3. ANOREKTAL BÖLGENİN HİSTOLOJİSİ** ..... 10

**2.4. REKTUM KANSERİ** ..... 12

**2.4.1. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji** ..... 12

**2.4.2. Rektum Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri** ..... 12

**2.4.3. Klinik Belirtiler ve Tanı** ..... 14

**2.4.4. Rektum Kanseri Histopatolojisi** ..... 15

**2.4.6. Rektum Kanserinin Evrelemesi** ..... 16

**2.4.7. Tanı ve Evrelemede Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri** ..... 20

**2.4.7.1. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)** ..... 20

**2.4.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)** ..... 22

**2.4.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)** ..... 23
**2.4.7.3.1. T Evresi ve Çevresel Rezeksiyon Sınırı**..... 25
**2.4.7.3.2. N Evresi** ..... 28
**2.4.8. Rektum Kanserinde Tedavi** ..... 29
**2.4.8.1. Cerrahi Tedavi**..... 29
**2.4.8.2. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoradyoterapi**..... 30
**2.4.9. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Regresyonu Değerlendirme** ..... 31
**2.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME FİZİĞİ** ..... 34
**2.5.1. Faz Dizilimli Sargı Teknolojisi** ..... 38
**2.5.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme**..... 38
**2.6. HİSTOGRAM ANALİZİ**..... 41
**3. GEREÇ VE YÖNTEM** ..... 44
**3.1. OLGULAR**..... 44
**3.2. HASTA HAZIRLIĞI**..... 44
**3.3. MRG PROTOKOLÜ** ..... 44
**3.4. GÖRÜNTÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ** ..... 45
**3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**..... 46
**4. BULGULAR**..... 47
**4.1. OLGU ÖRNEKLERİ**..... 54
**5. TARTIŞMA**..... 58
**6. SONUÇ**..... 61
**ÖZET**..... 62
**ABSTRACT**..... 63
**KAYNAKÇA**..... 64

# KISALTMALAR DİZİNİ

**ADC** : Apparent Diffusion Coefficient

**AJCC** : The American Joint Comittee on Cancer

**APC** : Adenomatöz polipozis koli

**APR** : Abdominoperineal rezeksiyon

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**ÇRS** : Çevresel Rezeksiyon Sınırı

**DAG** : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

**EAA** : Eğri Altında kalan Alan

**EMVI** : Ekstramural vasküler invazyon

**EPI** : Eko Planar Görüntüleme

**ERUS** : Endorektal Ultrasonografi

**FAP** : Familyal Adenomatosis Polipozis

**FOV** : Field of View

**HNPCC** : Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser

**İSR** : İntersfinkterik rezeksiyon

**KRT** : Kemoradyoterapi

**LAR** : 'Low anterior' rezeksiyon

**LN** : Lenf Nodu

**MRF** : Mezorektal fasya

**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme

**NEX** : Number of Excitations (Uyarım Sayısı)

**RF** : Radyofrekans

**ROC** : Receiver Operating Characteristics

**ROI** : Region of Interest

**SNR** : Signal-to-noise ratio

**T1AG** **:** T1 Ağırlıklı Görüntüleme

**T2AG** **:** T2 Ağırlıklı Görüntüleme

**TE** **:** Echo Time

**TME** **:** Total Mezorektal Eksizyon

**TR** **:** Repetition Time

**TRG** **:** Tümör Regresyon Derecesi

**TSE** **:** Turbo Spin Echo

**UICC** **:** International Union Against Cancer

# TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No**


**Tablo 2.1.** Rektum kanseri Dukes sınıflaması. ..... 17

**Tablo 2.2.** Astler-Coller sınıflaması (Modifiye Dukes sınıflaması). ..... 17

**Tablo 2.3.** TNM evrelemesi. ..... 18

**Tablo 2.4.** Dworak ve ark. tanımladığı tümör regresyon derecelemesi. ..... 32

**Tablo 2.5.** MRG için modifiye edilmiş tümör regresyon derecelemesi. ..... 33

**Tablo 3.1.** Kullanılan MRG parametreleri. ..... 45

**Tablo 4.1.** Tüm tümörlerin anal girime uzaklığı, kraniokaudal uzunluğu ve kalınlığının minimum, maksimum ve ortalama değerleri. ..... 47

**Tablo 4.2.** Mezorektal fasya (MRF) tutulum sıklığı ve yüzdeleri. ..... 47

**Tablo 4.3.** Ekstramural venöz invazyon (EMV) sıklık ve yüzdeleri. ..... 48

**Tablo 4.4.** Kemoradyoterapi öncesindeki ADC histogram analizinden elde edilen veriler. ..... 48

**Tablo 4.5.** Kemoradyoterapi sonrasındaki ADC histogram analizinden elde edilen veriler. ..... 49

**Tablo 4.6.** KRT sonrasındaki ADC histogram verilerinin tedavi yanıtına göre karşılaştırılması. ..... 50

**Tablo 4.7.** Tam yanıt veren hastaları tespit etmede KRT sonrasındaki ADC değerlerinin tanı performansları ..... 52

**Tablo 4.8.** Minimal yanıt veren hastaları tespit etmede KRT sonrasındaki ADC değerlerinin tanı performansları ..... 53

# RESİMLER DİZİNİ

**Sayfa No**

**Şekil 2.1.** Gelişimin değişik evrelerindeki embriyo kesitleri. ..... 3

**Şekil 2.2.** Gelişimin birbirini izleyen evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü..... 4

**Şekil 2.3.** Rektum ve anal kanalın koronal anatomisi. ..... 6

**Şekil 2.4.** Rektumun sagittal anatomisi ve komşuluğundaki fasyaları. ..... 8

**Şekil 2.5.** Rektumun histolojik görünümü .....11

**Şekil 2.6.** Rektum kanseri şematik T evrelemesi ..... 19

**Şekil 2.7.** Endorektal US'de rektum duvarı katmanları ..... 20

**Şekil 2.8.** Normal rektum duvar katmanları (MR görüntüsü) ..... 26

**Şekil 2.9.** Mezorektumun MRG görünümü..... 26

**Şekil 2.10.** MR görüntüsünde tümör ile muskülaris propia ilişkisi..... 27

**Şekil 2.11.** Paralel ve antiparalel dizilim..... 35

**Şekil 2.12.** Salınım hareketi ..... 35

**Şekil 2.13.** Çarpık dağılım..... 42

**Şekil 2.14.** Sivri ve basık dağılım. ..... 43

**Şekil 4.1.** Tam yanıtı öngörmede çarpıklık değerinin ROC eğrisi. ..... 53

# 1. GİRİŞ

Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada belirgin bir şekilde farklılık göstermektedir. Kolorektal kanserler, erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra ve kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sıklıkta görülmektedir (1). Dünya çapında kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Erkekleri kadınlardan daha sık etkilemekte ve 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır.

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30-35'i anorektal bölgede görülmektedir (1). Rektum anatomik yapısı ve komşuluğundaki organlar nedeniyle prognoz ve evreleme konusunda kolonun diğer kısımlarından ayrılır (2).

Rektum kanserinin prognozu tümörün bağırsak duvarına invazyon derinliğine (T evresi), lenf nodu metastazının sayısına (N evresi), ekstramural venöz invazyon (EMVI), mezorektal fasya (MRF) tutulumu ile periton invazyonunun varlığına bağlıdır (3-7).

Rektum kanserinin temel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Rektum kanserlerinde standart cerrahi yöntem total mezorektal eksizyon (TME)'dir ancak lokal rekürrensi azaltmak ve sağ kalım sürelerini artırmak amacıyla lokal ileri rektum kanserlerinde cerrahi öncesinde (neoadjuvan) kemoradyoterapi (KRT) uygulanmaktadır (5, 8). Küratif cerrahi rezeksiyona rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranları %50-60'tır. Rektum kanserinde rezeke edilmemiş mikroskopik hastalık nedeniyle lokal başarısızlık riski vardır. Lokal rekürrensler tüm tedavi başarısızlığının üçte birinden sorumludur (9). Lokal rekürrens oranı literatürde %3-32 arasında bildirilmiştir. Büyük bir bölümünde neden; lenfatik invazyon ve çevresel rezeksiyon sınırında (ÇRS) tümör pozitifliğidir (7, 10). Rektum kanserinde doğru evreleme tedaviyi yönlendirmesi açısından önemlidir. Rektum kanserinin ameliyat öncesi evrelemesi preoperatif kemoradyoterapiden fayda görebilecek hastaların; sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilecek sfinkter tutulumu olmayan ya da minimal olan hastaların belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır (10).

Faz dizilimli yüzeyel sargıların (phased array surface coil) geliştirilmesi ve güçlü gradient sistemlerinin kullanılmasıyla birlikte Manyetik Rezonans Görüntüleme

(MRG), rektum kanserinin lokal evrelemesinde oldukça önem kazanmıştır. Yüksek uzaysal rezolüsyon ile rektum duvarının anatomik tabakaları, rektum çevresi, mezorektal fasya, peritoneal refleksiyon ve lenf nodları non-invaziv olarak değerlendirilebilir.

Lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan KRT ile tümör evresinde düşme, rezektabilitesinde artma gözlenmiş ve sfinkter fonksiyonlarını koruyucu operasyonların uygulanması sağlanmıştır.

Güncel yaklaşımda MRG ile tedavi öncesi primer evreleme ve lokal ileri kabul edilen hastalarda KRT sonrasında MRG ile yeniden evreleme yapılmaktadır. Yeniden evrelemede tümörün tedavi yanıtı değerlendirilir ve uygulanacak cerrahi prosedüre karar verilir. Ayrıca son yıllarda KRT'ye klinik tam yanıt gösteren seçilmiş hastaların cerrahi yapılmadan takip edilebileceği görüşü gündeme gelmiştir (11-14). Bu nedenle tedaviye yanıtı tahmin edebilmek tedavi stratejisi açısından oldukça önemli olup MRG'nin tedaviye yanıtı tahmin etmede oldukça başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

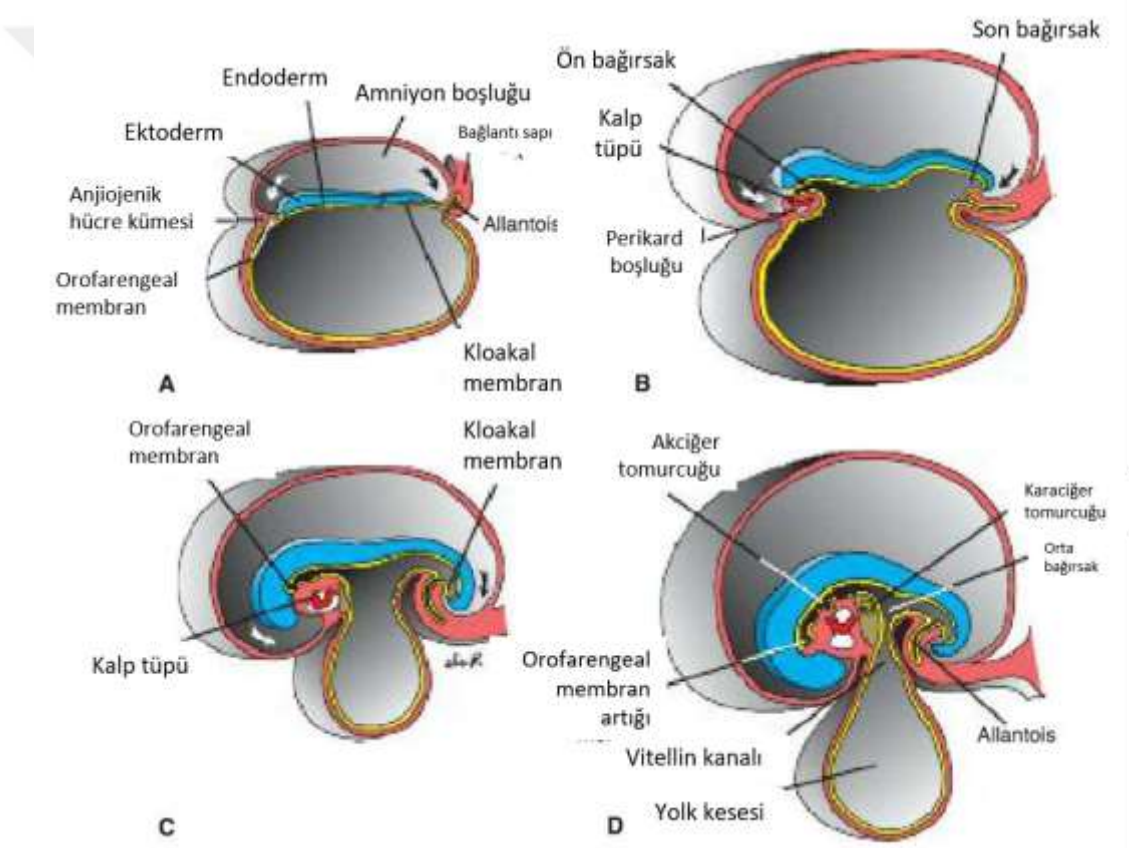
Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden biri olan difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), görüntü kontrastını hücreler arası suyun hareketinin engellenmesinden sağlamaktadır. Malign kitlenin yoğun sellülaritesi hücreler arası mesafenin azalmasına ve görünür difüzyon katsayısında (ADC) düşmeye sebep olmaktadır. ADC haritalamanın prognozu ve neoadjuvan KRT'ye yanıtı öngörmede katkısı olduğu düşünülmektedir. Histogram analizi, tümörün biyolojik heterojenitesinin nicel bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yeniden evrelendirmede histogram analizindeki değişiklikler tümörün cevabının homojen olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir (15, 16).

Çalışmamızın amacı, kolonoskopi ile histopatolojik olarak rektum kanseri tanısı almış ve neoadjuvan kemoradyoterapi alan lokal ileri rektum kanserli hastalarda, tedavi öncesi ve sonrasındaki ADC haritalarından elde edilen ADC değerleri ile oluşturulan ADC histogram eğrilerinin ve bu eğrilerden elde edilen verilerin kemoradyoterapi cevabının öngörülmesindeki etkinliğini değerlendirmektir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. ANOREKTAL BÖLGENİN EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonun sefalokaudal ve lateral katlanması sonucunda endodermin bir kısmı, embriyoya primitif bağırsağı oluşturmak için katılır. Primitif bağırsak, embriyonun sefalik ve kaudal kesimlerinde ön bağırsak (foregut) ve son bağırsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan tüpleri oluşturur. Orta bağırsak (midgut) ise vitellin kanal veya yolk sapı aracılığı ile yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder (Şekil 2.1.).



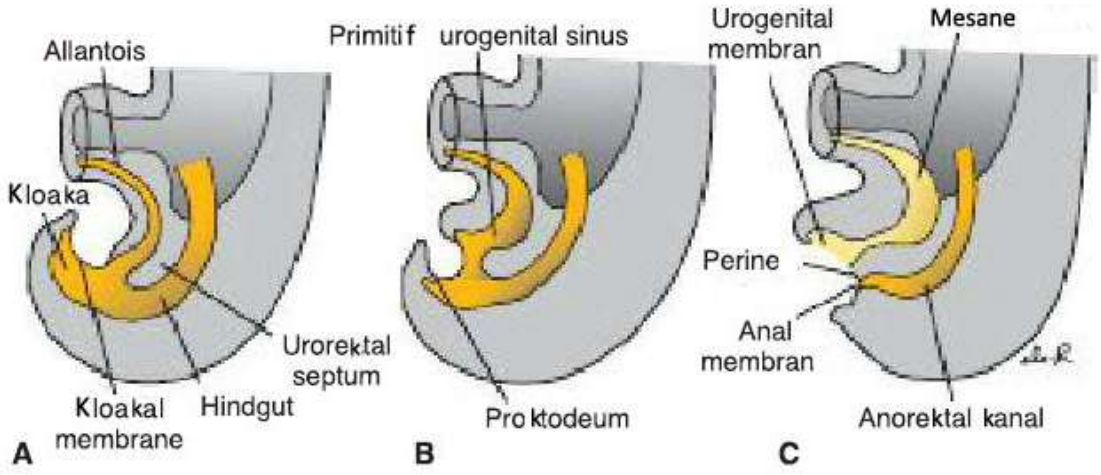

**Şekil 2.1.** Gelişimin değişik evrelerindeki embriyo kesitleri.

Sagittal kesitlerde sefalokaudal ve lateral katlanmaların endodermle döşeli boşluğun pozisyonu üzerindeki etkileri görülüyor.

A. Presomit embriyo. B. 7 somitlik embriyo. C. 14 somitlik embriyo. D. 1. ayın sonunda.

Son bağırsaktan transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Son bağırsağın endodermi ayrıca mesane ve üretra mukozasının iç tabakasını oluşturur.

Son bağırsağın terminal parçası, ilkel anorektal kanal olan kloakanın arka bölgesine; allantois ise ilkel ürogenital sinüs olan ön kısma açılır. Kloaka ventral sınırı yüzey ektodermiyle çevrili içi endodermle döşeli bir kavitedir. Endoderm ve ektoderm sınırını kloakal membran oluşturur. Yolk kesesi ve allantois çevresindeki mezenşimden köken alan ürorektal septum, allantois ve son bağırsak arasındaki bölgeyi ayırır. Embriyo büyüdükçe ve kaudal katlanma devam ettikçe, ürorektal septumun ucu kloakal membrana yaklaşır. Yedinci haftanın sonunda, kloakal membran rüptüre olur ve arkada son bağırsak için anal açıklık ve önde de ürogenital sinüs için bir ventral açıklık oluşur. Bu iki açıklığın arasında da ürorektal septumun ucu perineal cismi meydana getirir. Anal kanalın üst kısmı (2/3) arka bağırsağın endoderminden; alt kısmı (1/3) proktodeum çevresindeki ektodermden köken alır (Şekil 2.2.).




**Şekil 2.2.** Gelişimin birbirini izleyen evrelerinde embriyonun kloakal bölgesinin görünümü.

Kloakal membranın dejenere olmasıyla anal kanalın üst ve alt parçaları birleşir. Anal kanalın kaudal parçasının ektoderm kökenli olması nedeniyle internal pudendal arterlerin dallarından inferior rektal arter ile beslenir. Anal kanalın endoderm kökenli kranial parçası ise son bağırsağın arteri olan inferior mezenterik arterin devamı niteliğindeki superior rektal arter yoluyla beslenir. Anal kanalın endodermal ve

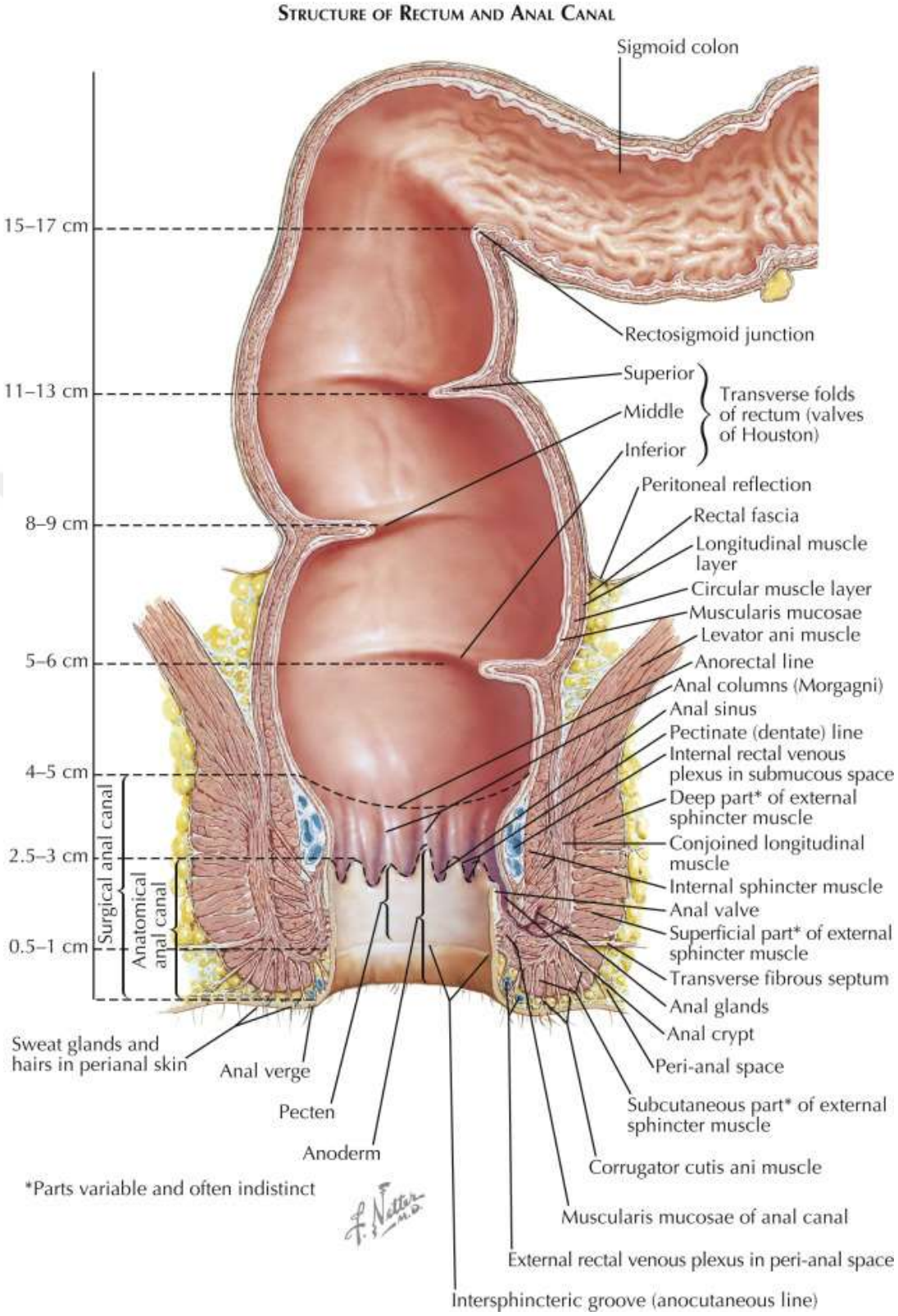
ektodermal birleşim hattı anal kolonların hemen altındaki pektinat çizgi tarafından belirlenmiştir. Bu hattan itibaren kolumnar epitel çok katlı yassı epitele dönüşür (17).

## 2.2. ANOREKTAL BÖLGENİN ANATOMİSİ

Rektum, sigmoid kolonun devamı olarak 3. sakral vertebra hizasından başlayan ve koksiksin 3-4 cm aşağısında sonlanan yaklaşık 12-15 cm uzunluğundaki bağırsak segmentidir. Aşağıya doğru uzanırken sakrum ve koksiksin kavislerine uyacak şekilde kavisler yapar. Sakrumun önünde konkavitesi öne doğru bakan fleksura sakralisi oluşturur. Bundan sonra önce aşağı ve arkaya doğru seyreder ve pelvik diyaframı delerek anal kanal olarak uzanır. Rektum ile anal kanalın birleşme yeri, koksiksin tepesinin 3-4 cm aşağısında ve 2-3 cm önünde bulunur. Bu hizadan itibaren anal kanal aşağı ve arkaya doğru seyreder. Burada arkaya doğru olan konkavlığa ise fleksura perinealis (anorektal fleksura) denir. Ön-arka yöndeki bu eğriliklerden başka, yan taraflara da 3 yerde kayma gösterir. Üstteki sağ tarafa, en belirgin olan ortadaki sol tarafa, aşağıdaki ise sağa doğru konvekslik gösterir. Rektumun başlangıç ve sonuç kısımları orta hatta bulunur.

Rektumun üst kısmı boş olduğu zaman çapı, sigmoid kolonun çapı ile benzerdir. Geniş olan ve pelvik diyaframın hemen üzerinde bulunan, dilate terminal parçasına ampulla rekti denilmektedir. Rektumun diğer kolon segmentlerinden farklı olarak appendiks epiploika, mezenter ve haustraları yoktur (18).

Rektum anatomik olarak yaklaşık 5’er cm uzunluğunda üç segmente ayrılır. Bunlar yaklaşık olarak dentat çizgiden itibaren ilk 5 cm alt segment, 5-10 cm arası orta segment ve 10-15 cm arası ise üst segment olarak tanımlanabilir (Şekil 2.3.).




**Şekil 2.3.** Rektum ve anal kanalın koronal anatomisi.

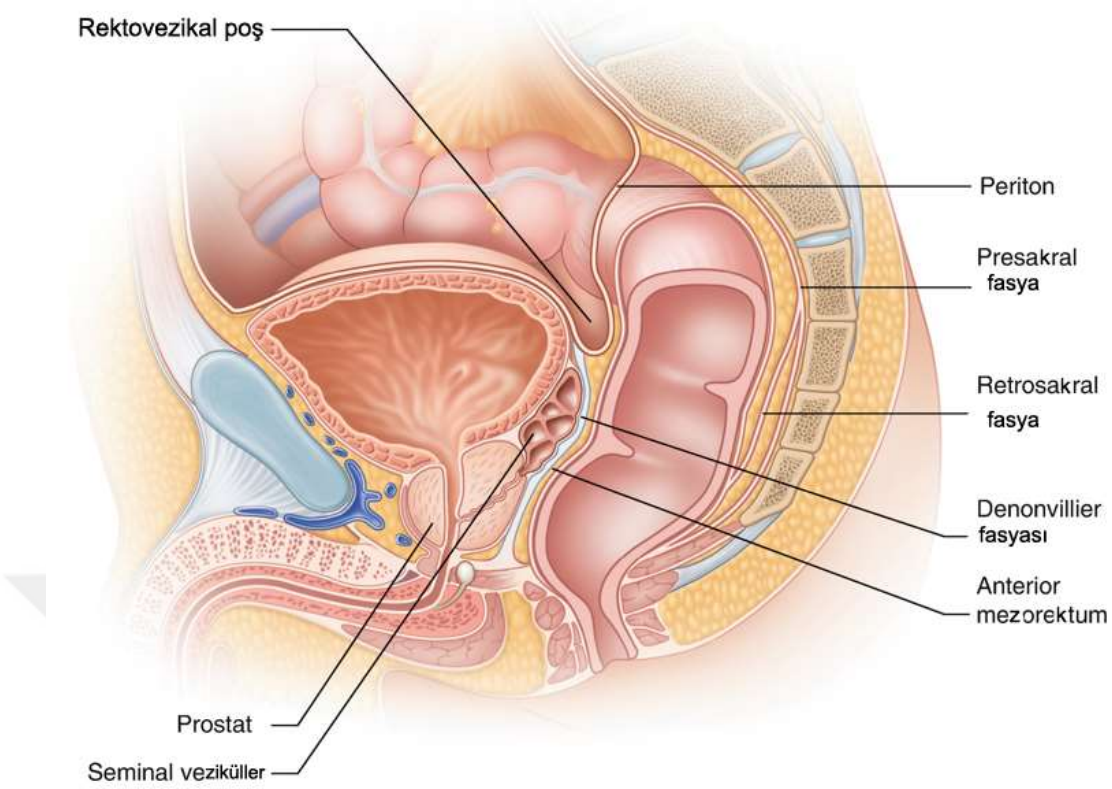
Rektumun sadece üst 2/3'ü periton ile örtülüdür. Bu bölümün de üst yarısının ön ve yan tarafları, alt yarısının ise, sadece ön tarafı peritonla örtülüdür. Erkeklerde periton, rektumun ön yüzünden mesaneye atlar ve excavatio rectovesicalis denen çıkmazı oluşturur. Kadınlarda ise, uterusun üzerine atlayarak excavatio rectouterina denilen çıkmazı oluşturur (18).

Sindirim sistemi, ampulla rektinin alt kısmında daralır, aşağı ve arkaya doğru seyrederek anüste sonlanır. Yaklaşık 4 cm uzunluğundaki bu kısma anal kanal adı verilir. Anal kanalın üst yarısında bulunan longitudinal mukoza plikalarına anal kolumnalar (Morgagni plikaları) denilir. Bu kolumnaların superiorda sonlandığı bölge rektum ile anal kanalın birleştiği bölgeye, anorektal bileşke, karşılık gelmektedir. Valvula analisler, anal kolumnaların alt uçlarının yan taraflara doğru genişlemesi ve birbirleriyle birleşmesi ile oluşur. Valvula analislerin yukarısında kalan küçük çukurluklara ise sinüs analis denir. Valvula analislerin tümünün oluşturduğu halka şeklindeki irregüler çizgi linea pektinea (dentat çizgi) adını alır. Anal kanalın visseral ve somatik bölümleri bu çizgi ile ayrılır. Bu çizginin üst ve alt bölümlerinin arteryel kanlanması, innervasyonu, venöz ve lenfatik drenajları farklı embriyolojik katmanlardan köken almaları nedeniyle birbirinden farklıdır.

Rektumun çevresinde mezorektum denilen yağ doku, bağ doku, damarlar, lenfatikler ve sinirlerden oluşan ayrık bir kompartman bulunmaktadır. Bu mezorektal kompartman, visseral peritondan köken alan mezorektal fasya tarafından sarılmıştır. Bu tabaka ile pariyetal endopelvik fasya arasında oldukça avasküler olan ve TME cerrahisinde kanamasız eksizyona izin veren gevşek areolar doku bulunur.

Rektumun proksimal 1/3'lük bölümünü posterior ve lateralden mezorektum, önden periton çevreler. Distal 1/3'lük bölümü ise levator kaslarının orijininden itibaren kaudale doğru daralmaya başlayan mezorektum ile tümüyle sarılır. Önde mezorektal fasya ile ürogenital septum kalıntısının kaynaşması ile erkekte Denonvillier fasyası adını alan yoğun bir bağ dokusu bandı oluşur. Bu bant prostat ve seminal vezikülleri rektumdan ayırır. Kadında ise karşılığı rektovajinal septumdur.

Rektosakral fasya (Waldeyer fasyası), pelvik tabanın hemen üzerinde, S3-S4 vertebraların bileşkesinden rektum posterior duvarına uzanan oblik bant şeklinde görülür ve rektumu destekler (Şekil 2.4.) (19).




**Şekil 2.4.** Rektumun sagittal anatomisi ve komşuluğundaki fasyaları.

### 2.2.1. Rektumun Komşulukları

Rektum arkada orta planda, alt 3 sakral vertebra, koksiks, median sakral arter ve ven ile süperior rektal arter ve venin dalları ile komşuluk yapar. Lateralde üst rektum sigmoid kolon ve/veya ince bağırsak ile komşu iken, peritoneal refleksiyonun altında levator ani, obturator internus, obturator sinir ve damarlar, üreterler, inferior hipogastrik pleksus, internal iliak damarlar, piriformis ve sakral pleksus ile komşudur. Anteriorda her iki cinsiyette de rektum sigmoid kolon ve/veya ince bağırsak ile komşu olup erkeklerde mesane tabanı, seminal veziküller, vas deferens, üreterlerin terminal kısımları ve prostat ile komşudur. Kadınlarda ise serviks/uterus gövdesi ve vajen anteriorda yer alır (18, 20).

### 2.2.2. Anorektal Bölgenin Arteriyel Dolaşımı

Valvula analislerin yukarısında kalan bölümü süperior rektal arter (inferior mezenterik arterin terminal dalı) besler. Bu arterin terminal dalları columna analis

içerisinde aşağı doğru uzanır ve halkalar oluşturacak şekilde vulva analislerde kendi aralarında anastomozlar yaparlar. Canalis analisin valvula analislerin aşağısında kalan bölümünü, sfinkter kasını ve bu bölgenin derisini, inferior rektal arterin (internal pudendal arterin dalı) iki dalı besler. Orta rektal arter (internal iliak arterin dalı), rektumun orta ve alt kısımlarının kas tabakasını besler. Diğer iki damarla anastomoz yaparak rektum ve canalisin beslenmesine yardımcı olur. Rektum genellikle median sakral arterden (abdominal aortanın dalı) de dallar alır (18).

### 2.2.3. Anorektal Bölgenin Venöz ve Lenfatik Drenajı

Rektumun venöz drenajını süperior, orta ve inferior rektal venler sağlar. Süperior rektal venler inferior mezenterik vene, orta rektal venler internal iliak vene, inferior rektal venler ise internal pudental venler aracılığı ile internal iliak vene dökülürler. Bu venler arasında çok sayıda anastomoz mevcuttur. Süperior rektal ven portal venöz sisteme dökülürken diğerlerinin sistemik venlere dökülmesi nedeniyle bu anastomozlar, önemli portokaval anastomoz bölgelerindendir. Rektumu çevreleyen submukozal rektal venöz pleksus ile erkekte vezikal venöz pleksus ve kadında uterovajinal venöz pleksus bağlantılıdır (18, 20, 21).

Üst rektumun lenf damarlarının çoğu pararektal lenf nodlarından (Rektumun musküler tabakasında bulunur.) ve/veya sakral lenf nodlarından geçerek inferior mezenterik lenf nodlarına dökülür. İnferior mezenterik lenf nodları lumbal (kaval/aortik) lenf nodlarına dökülür. Rektumun alt yarısının lenf damarları doğrudan sakral lenf nodlarına ya da özellikle distal ampullanın lenf damarları orta rektal damarları takip ederek internal iliak lenf nodlarına dökülür (21).

Anal kanalın lenfatik drenajında ise, pektinat çizginin yukarısında kalan bölge internal iliak lenf nodlarına, oradan da ana iliak ve lumbal lenf nodlarına dökülür. Pektinat çizginin aşağısında kalan bölgenin lenfatik drenajı ise yüzeyel inguinal lenf nodlarına olur (18, 21).

### 2.2.4. Anorektal Bölgenin Sinirleri

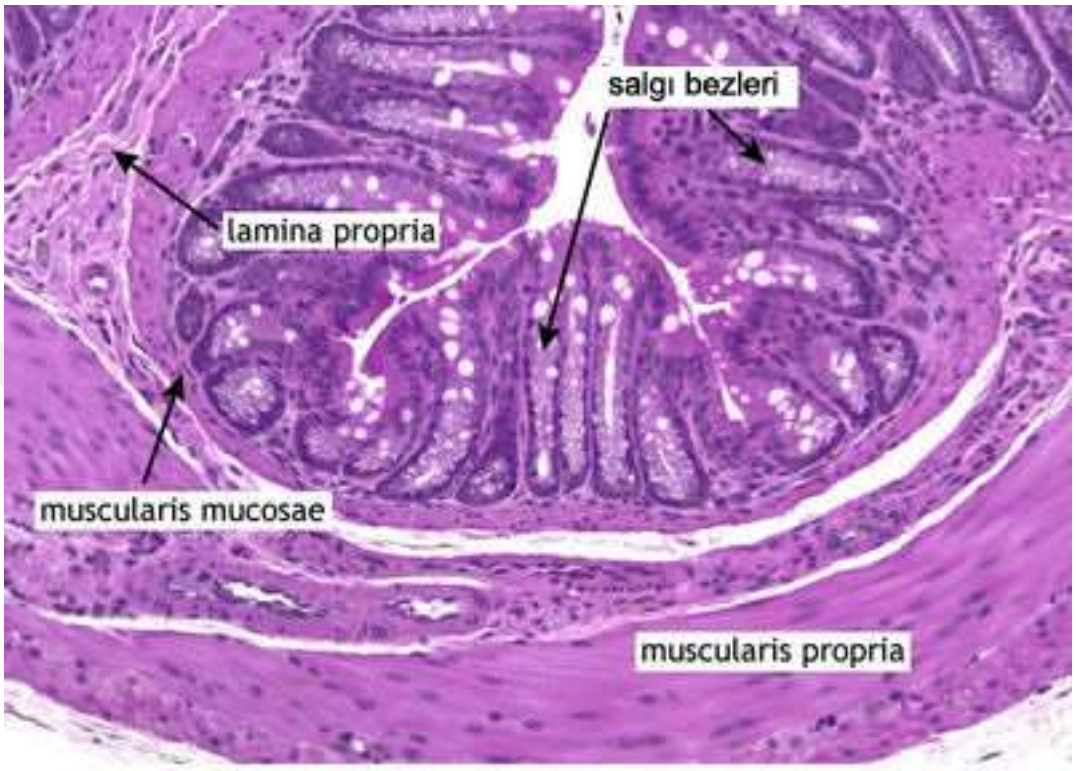
Rektumun ve anal kanalın üst yarısının sinirleri, arterleri çevresinde gelen pleksus rektalis süperior, pleksus rektalis media ve pleksus rektalis inferior aracılığı ile gelir. Bu ağların parasempatik innervasyonu pelvik splanknik sinirlerin aracılığı ile sakral parasempatiklerden (S2-4), sempatik innervasyonu ise inferior hipogastrik pleksus aracılığı ile lumbal splanknik sinirlerden (L1-L2) gelir. Anal kanalda, valvula analislerin aşağısında kalan bölümü inferior rektal sinir (pudental sinirin dalı) innerve eder (18).

## 2.3. ANOREKTAL BÖLGENİN HİSTOLOJİSİ

Rektum duvarının dört fonksiyonel tabakası vardır (Şekil 2.5.). Bunlar;

1. Mukoza: Yüzey epiteli, prizmatik hücreler ve Goblet hücreleri ile döşelidir. Ayrıca destekleyici lamina propria ve ince muskülaris mukoza komponentleri bulunur. Plika ve villuslar rektum mukozasında izlenmez. En fazla sayıda olan hücreler, Goblet hücreleri ve enterositlerdir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterir. İnce bağırsakta görülen Paneth hücreleri, kolonun diğer kısımlarındaki gibi rektumda da görülmez. Rektumda mukoza proksimale göre daha kalın ve venler daha belirgin haldedir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri bulunur.
2. Submukoza: Mukozayı destekleyen ve geniş vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içeren bu tabaka gevşek kollajen dokudan oluşur. Meissner pleksusu denilen submukozal pleksus, izole veya küçük kümeler halindeki parasempatik ganglionların mukozal glandlara ve muskülaris mukozaya verdiği dallardan oluşur.
3. Muskülaris Propria: Düz kas tabakasıdır. Bu düz kaslar iç sirküler tabaka ve dış longitudinal tabaka şeklinde sıralanmıştır. Bu iki tabaka arasında büyük kümeler şeklinde Auerbach pleksusu denilen parasempatik ganglionlar bulunur.

4. Seroza: Kolonu örten peritondur. Rektumun sadece üst kısmı peritonla kaplıdır. En dış tabaka olan seroza, majör damarlar ve sinirleri kapsar. En üst parçası peritonla, aşağıdaki parçası ise basit skuamöz epitel ile çevrilmiştir.




**Şekil 2.5.** Rektumun histolojik görünümü

Anal kanalda, valvleri ile tabanı pektinat çizginin oluşturduğu tabana bağlanan 8-10 adet longitudinal anal kolumna bulunur. Valvulaların ilerisinde, her birine muköz salgı yapan anal bezlerin açıldığı anal sinüs (ya da kript) olarak adlandırılan küçük cepler yer almaktadır. Pektinat çizgiden sonra rektal mukozanın tek katlı prizmatik epitelinin yerini çok katlı yassı epitel alır. Anüs hizasında, muskülaris proprianın iç sirküler kas tabakası kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. Longitudinal kas tabakası sfinkterin üzerine doğru uzanarak bağ dokusuna tutunur. Bu bölgenin alt kısmında çok katlı yassı epitel, az sayıda ter bezi bulunur. Eksternal anal sfinkter, çizgili kaslardan oluşur ve levator ani kasının içerisine uzanır (22, 23).

## 2.4. REKTUM KANSERİ

### 2.4.1. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra ve kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sıklıkta görülmektedir. Dünya çapında kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tüm kanser ölümlerinin yaklaşık yüzde 8'ini kolorektal kanserler oluşturmaktadır (1). Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları tüm dünyada belirgin bir şekilde farklılık göstermektedir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30-35'i anorektal bölgede görülmektedir. Erkekleri kadınlardan daha sık etkilemekte ve 50 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır.

Son 20 yılda insidans ve mortalite oranları azalmakla birlikte, yüksek rektum kanseri oranları sanayileşmiş uluslarda görülmektedir. Dünya genelinde farklı bölgelerde farklı kolorektal kanser insidansları görülmektedir (24). Bu durumun, genetik özellikler zemininde diyet ve çevresel maruziyete bağlı olduğu düşünülmektedir.

### 2.4.2. Rektum Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanserler çevresel ya da genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca bazı kanser öncülü lezyonlardan da tümör gelişebilir. Polipler, genellikle saplı ya da sapsız formasyonda mukozadan kaynaklanarak lümene doğru uzanan kitlelerdir. Submukoza ya da muskülaris propria içerebilirler. Neoplastik ya da non-neoplastik olabilirler. En yaygın neoplastik polipler, kolorektal adenokarsinomların çoğunun öncüsü olan adenomlardır. Kolondaki tüm adenomların maligniteye dönüşme potansiyelleri vardır. Adenomlar küçük, sıklıkla pedinküle polipten büyük sesil lezyonlara kadar değişen intraepitelyal neoplazmlardır. Kolorektal adenomlar epitelyal displazi varlığı ile karakterizedir. Tipik adenomların çapı 0,3 ila 10 cm arasındadır ve pedinküllü veya sapsız olabilir. Sınıflandırılmaları, boyutları, makroskopik görünümleri (sesil, pedinküllü, düz), yapısal özellikleri (tübüler, villöz, tübülovillöz) ve displazi dereceleri (hafif, orta, ağır) ile yapılabilir. Boyut, malignite riski ile ilişkili en önemli özelliktir. Villöz adenomlar tübüler

adenomlardan daha sık invazyon odakları içermekle birlikte, polip boyutu göz önüne alındığında sadece villöz yapı kanser riskini arttırmaz (25).

Kolorektal kanserlerin çoğu sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte kalıtımsal katkının yaklaşık olarak %18-35 olduğu tahmin edilmektedir. Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'sinin yakın akrabasında da kolorektal kanser mevcuttur. Bu nedenle ailesel olarak nitelendirilir (26, 27).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %3-5'i Lynch sendromu ya da diğer adı herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) ile ilişkilidir (26). Lynch sendromunun genetik temeli, 'mismatch repair' (MMR) sistemine dahil olan birkaç genden birinde, çoğunlukla MSH2 veya MLH1'in yanı sıra PMS1, PMS2 veya MSH6'da, meydana gelen bir germline mutasyonudur (27). Lynch sendromu, özellikle endometrium, over ve mide kanseri gibi diğer kanserlerle de ilişkilidir. Lynch sendromunda kolorektal kanserin, sporadik formlardan daha genç yaşlarda görülmesi nedeniyle; kanıtlanmış mutasyonu olan veya risk altındaki bireylerde, genellikle yıllık aralıklarla kolonoskopi ile 20-25 yaşları arasında tarama yapılmaya başlanmalıdır (28).

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP), tüm kolorektal kanserlerin %1-2'sini oluşturan, 20-30 yaşlarında kolorektal mukozada yüzlerce ila binlerce adenomun varlığı ile karakterize olan nadir bir otozomal dominant bozukluktur (29, 30). Genel olarak FAP, APC tümör supresör geninin bir alelindeki kalıtsal bir kusurun sonucudur. Bununla birlikte, vakaların %20'si belirgin bir aile öyküsü olmadan de novo mutasyonlar sonucu oluşabilir. İkinci alel çocuklukta erken mutasyonla inaktive edildiğinde, kolonik epitel kontrolsüz hiperplazi ve polipozis sürecine başlar. Yaşam boyu kolorektal kanser riski %90'ın üzerindedir ve çoğu vaka 45 yaşında ortaya çıkar (31). Kanser ortaya çıkma riski, adenom sayısı ile ilişkilidir (32). Kolorektal kanser gelişme riskine ek olarak hastalığın diğer fenotipik belirtileri arasında, santral sinir sistemi tümörleri (Turcot sendromu), epidermal kistler, osteomlar, dental anormallikler, mezenterik ya da karın duvarı desmoid tümörleri (Gardner sendromu), konjenital retina pigment epiteli hipertrofisi ve özellikle periampüller duodenal

karsinom olmak üzere üst gastrointestinal sistem tümörleri sayılabilir (28, 33). Bu fenotipik özelliklerin birçoğu spesifik mutasyon bölgeleri ile ilişkilendirilmiştir (34).

Lynch sendromu ve FAP dışında daha nadir olarak MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP) ve hamartomatoz polipozis sendromları (Peutz-Jeghers sendromu, juvenil polipozis ve Cowden hastalığı) gibi ailesel kolorektal kanser sendromları da bulunmaktadır (28).

Çalışmalar, aşırı kilolu veya obez olma, aşırı alkol içme, ailede kolorektal kanser öyküsü, inflamatuar bağırsak hastalığı, tütün içmek ve işlenmiş gıdalar ve kırmızı et tüketme ile kolorektal kanser gelişme riskinde artış arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, fiziksel aktivite, postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi, aspirin / NSAID kullanımı, meyve tüketimi ve sebze tüketimi kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkilidir (35). Ayrıca üreterosigmoidostomi ve prostat, serviks ve vajinal kanserler nedeniyle pelvik bölgeye alınan radyasyon da adenom ve karsinom riski arttırmaktadır (36).

### 2.4.3. Klinik Belirtiler ve Tanı

Kolorektal kanserler, yavaş büyümeleri nedeniyle bulguları geç dönemde görülür. Tipik olarak hematokezya veya melena, karın ağrısı, başka bir nedenle açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik gibi semptomlar ile ortaya çıkar. Distal rektum kanserlerinde dışkılama esnasında ağrı da görülebilir. Şiddetli anal ağrı, tümörün anal sfinkter invazyonuna işaret edebilir. Daha az sıklıkta görülen semptomlar arasında abdominal distansiyon ve/veya obstrüksiyon göstergesi olabilecek bulantı ve kusma bulunur. Hastaların önemli bir kısmında semptom ortaya çıkmaz. Bu nedenle riskli hastalarda tarama önerilmektedir. Kolorektal kanser tanısı konan hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında uzak metastaz bulunmaktadır (37-40). Distal rektum kanserlerinde tenesmus ve tam defekasyon yapmama hissi olabilir.

Tümörün lokalizasyonu, boyutları anal girime olan uzaklığı, morfolojisi ve çevre dokularla olan ilişkisi rektal tuşe ile tespit edilebilir. Ancak tümör infiltrasyonuna bağlı fiksasyon ile tümör çevresindeki inflamasyona bağlı gelişen

fiksasyonun ayırt edilmesi güçtür (41). Rektal tuşe ile anal girimden itibaren en fazla 7-7,5 cm değerlendirilebilmektedir. Orta ve üst rektum tümörlerini değerlendirmek mümkün olmamaktadır. Değerlendirme kişiden kişiye değişmekte ve hekimin deneyimi ile doğruluk oranları farklılık göstermektedir (42). Bu nedenle rektal tuşe ile başlanılan klinik muayene mutlaka endoskopik incelemeyle tamamlanmalıdır. Rektumun değerlendirilmesinde rijid rektosigmoidoskop en etkili tanı koydurucu yöntemdir. Rijid rektosigmoidoskop tüm rektumun incelenmesi için yeterli olmakla birlikte, hastaların %2-7'sinde senkron kolon tümörü olma olasılığı nedeniyle; hastalara total kolonoskopi de yapılmalıdır (43). Böylece senkron tümörler ve premalign olabilecek polipler de değerlendirilebilir. 75 yaş ve üzeri erkek hastalarda senkron tümör sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (44).

### 2.4.4. Rektum Kanseri Histopatolojisi

Makroskopik ve endoskopik olarak boyutu 1 cm'den küçük olan ve muskülaris mukoza tabakasını aşmamış kitleler erken tip kolorektal karsinom olarak adlandırılır. Karsinom, muskülaris mukoza tabakasını geçerek submukozaya ulaştığında ise invaziv kanser adını alır. Submukoza tabakasının lenfatikler ve vasküler yapılardan zengin olması nedeniyle bu düzeye ulaşmış kitlenin metastaz riski vardır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kolorektal kanserler; adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom adenoskuamöz karsinom, medüller karsinom ve sınıflandırılamayan karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Tümör tipi belirgin prognostik faktör olmasa da küçük hücreli karsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom, evreden bağımsız olarak kötü prognozludur.

Adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinomlar tüm rektum kanserlerinin %90-95'ini oluşturmaktadır. Diğer tipler çok nadirdir. Müsinöz adenokarsinom vakaları diğer kolon karsinomlarından daha uzun sağ kalım göstermektedirler. Ancak müsinöz adenokarsinomların müsinöz olmayan adenokarsinomlara kıyasla peritoneal metastaz eğilimi daha yüksektir (45).

### 2.4.5. Rektum Kanserinde Yayılım

İnvaziv kolorektal kanserler 4 yolla yayılmaktadır:

1. Direkt invazyon
2. Lenfatik yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Transperitoneal implantasyon

Transmural tutulum sonrasında, tümör muskülaris propriayı aşarak perirektal yağ dokuya ulaşmakta ve komşu organları etkilemektedir. Direkt invazyon ile tümörün anatomik lokalizasyonuna göre o düzeydeki komşu organlar etkilenir. İleri evre rektum tümörleri vajen ve mesane gibi pelvik yapılara veya pelvis tabanına invaze olabilmektedirler. Rektumun periton ile örtülü olan 2/3 üst kısmından gelişen tümörler serozaya ulaşıp peritoneal kaviteye yayılım ve peritonitis karsinomatoza gelişebilmektedir. Lenfatik yayılım ile lokal lenfatiklere, hematojen yolla ise uzak organlara metastaz yapabilir. Kolorektal kanserlerde en sık görülen yayılım şekli lenfatik yayılımdır. Hematojen yolla yayılım gösterdikleri organlar ise sıklık sırasına göre; karaciğer (%60), akciğer (%50), kemik (%15), periton (%15) ve beyindir (46, 47).

### 2.4.6. Rektum Kanserinin Evrelemesi

Rektum kanseri evrelemesi, prognozun belirlenmesi ve tedavinin planlaması açısından çok önemlidir. Tedavi şeklini hastalığın evresi belirlemektedir. Erken evrede cerrahi tedavi yeterliyken lokal ileri evrelerde cerrahi öncesi neoadjuvan kemoradyoterapi gerektirmektedir. Rektum kanserinin ameliyat öncesi evrelemesi preoperatif kemoradyoterapiden fayda görebilecek hastaların; sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilecek sfinkter tutulumu olmayan ya da minimal olan hastaların belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır (10).

Tümörün invazyon derinliği ilk olarak 1930‘da Cuthbert Esquire Dukes tarafından A‘dan C‘ye sınıflanmıştır (Tablo 2.1). Buna göre, tümör Evre A‘da rektum

duvarına sınırlıdır. Evre B'de tümörün ekstramural dokulara uzanımı olup lenf noduna metastazı yoktur. Evre C ise bölgesel lenf nodu metastazını gösterir. Daha sonraları Dukes rektal tümör sınıflamasına Evre D'yi eklemiştir. Bu grupta ise, peritoneal tutulum, omental implantasyon, ve cerrahi tedaviye engel olacak alanlara uzanan tümör yer almaktadır (48). Daha sonra 1954 yılında Astler ve Coller tarafından Dukes sınıflaması modifiye edilerek Astler-Coller sınıflaması geliştirilmiştir (Tablo 2.2). Günümüzde daha çok TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.3). Tümörün T evrelemesi invazyon derinliğini, N evrelemesi lenf nodu metastazı varlığını ve M evrelemesi ise uzak metastaz varlığını göstermektedir.

**Tablo 2.1.** Rektum kanseri Dukes sınıflaması

| | |
|---|---|
| A | Tümör rektum duvarında sınırlı |
| B | Tümör rektum duvarının dışına uzanıyor |
| C | Tümör duvar tutulumundan bağımsız lenf nodu tutulumu |
| D | Uzak Metastaz |

**Tablo 2.2.** Astler-Coller sınıflaması (Modifiye Dukes sınıflaması)

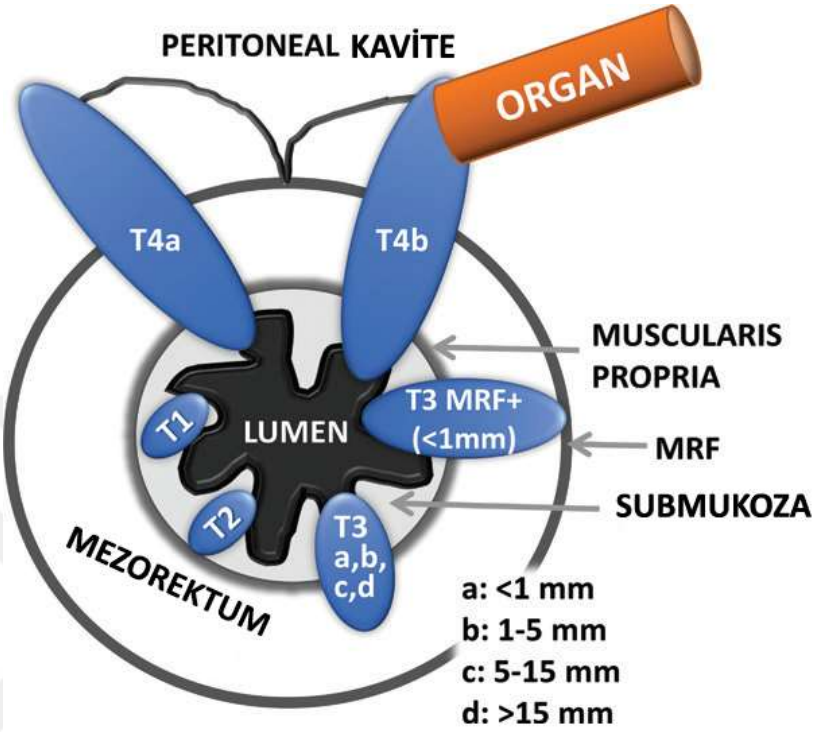
| | |
|---|---|
| EVRE A | Lezyon mukozayla sınırlı |
| EVRE B1 | Lezyon muskularis propriaya uzanmış |
| EVRE B2 | Lezyon muskularis propriayı aşmış |
| EVRE C1 | Rektal duvarla sınırlı, lenf nodu metastazı var |
| EVRE C2 | Rektal duvarı aşmış, lenf nodu metastazı var |

**Tablo 2.3.** TNM evrelemesi

| | |
|---|---|
| **Primer tümör (T)** | |
| TX | Primer tümör değerlendirilemiyor |
| T0 | Primer tümöre ait kanıt yok |
| Tis | Karsinoma in situ, intramukozal karsinom |
| T1 | Tümör submukozaya invaze |
| T2 | Tümör muskülaris propriaya invaze |
| T3 | Tümör muskülaris propriayadan perikolorektal dokulara invaze |
| T4a | Tümör visseral peritonun yüzeyine invaze |
| T4b | Tümör direkt olarak komşu yapılara ya da organlara invaze |
| **Bölgesel lenf nodları (N)** | |
| NX | Lenf nodları değerlendirilemiyor |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 | 1-3 lenf nodu metastazı var |
| N1a | 1 bölgesel lenf nodu metastazı |
| N1b | 1 bölgesel lenf nodu metastazı |
| N1c | Bölgesel lenf nodu olmaksızın subserozada, mezenterde ya da peritonla örtülü olmayan perirkolik ya da perirektal alanda tümör depoziti |
| N2 | 4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı |
| N2a | 4-6 bölgesel lenf nodu metastazı |
| N2b | 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı |
| **Uzak metastaz (M)** | |
| M0 | Uzak metastaz yok |
| M1 | Uzak metastaz var |
| M1a | Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge ya da organ metastazı |
| M1b | Peritoneal metastaz olmaksızın iki ya da daha fazla bölge ya da organ metastazı |
| M1c | İzole peritoneal yüzey metastazı ya da periton metastazı ile birlikte başka bölge ya da organ metastazı |

T1 evresinde tümör submukozaya sınırlıdır. T2'de tümör muskülaris propriaya uzanmaktadır ancak buraya sınırlıdır. T3'de muskülaris propriayı aşmıştır ve perirektal yağ dokuya uzanır. T3 evrelemesi muskülaris propria dışına uzanıma göre T3a, T3b, T3c ve T3d şeklinde dörde ayrılır. T4 evresi visseral periton invazyonu T4a ve pelvik organ invazyonu T4b olacak şekilde ikiye ayrılır (Şekil 2.6.). Ayrıca T3 evresinde

mezorektal fasya uzanımı olup olmadığı belirtilmelidir. Tümör ile mezorektal fasya arasındaki en kısa mesafe ölçülür ve bu mesafe 1mm'den daha az ise MRF pozitif kabul edilir ve neoadjuvan tedavi gerektirir.




**Şekil 2.6.** Rektum kanseri şematik T evrelemesi

Nodal yayılım ise N0, N1 ve N2 olarak sınıflanır. N0 lenf nodu tutulumu olmadığını, N1 1-3 adet, N2 ise 4 ve daha fazla lenf nodu metastazını gösterir.

Alt ve orta rektum tümörlerinin lenfatik yayılımı, laterale ve yukarıya doğru olur. Bununla birlikte, üst rektum tümörlerinin yayılımı sadece yukarıya doğrudur. Lenfatik drenajın aşağı doğru olması çok nadirdir (49). Distal rektum ve anal kanal yerleşimli tümörler ise inguinal lenf nodlarına drene olurlar. Anal kanala uzanımlı tümörlerde inguinal lenf nodları da mutlaka değerlendirilmelidir.

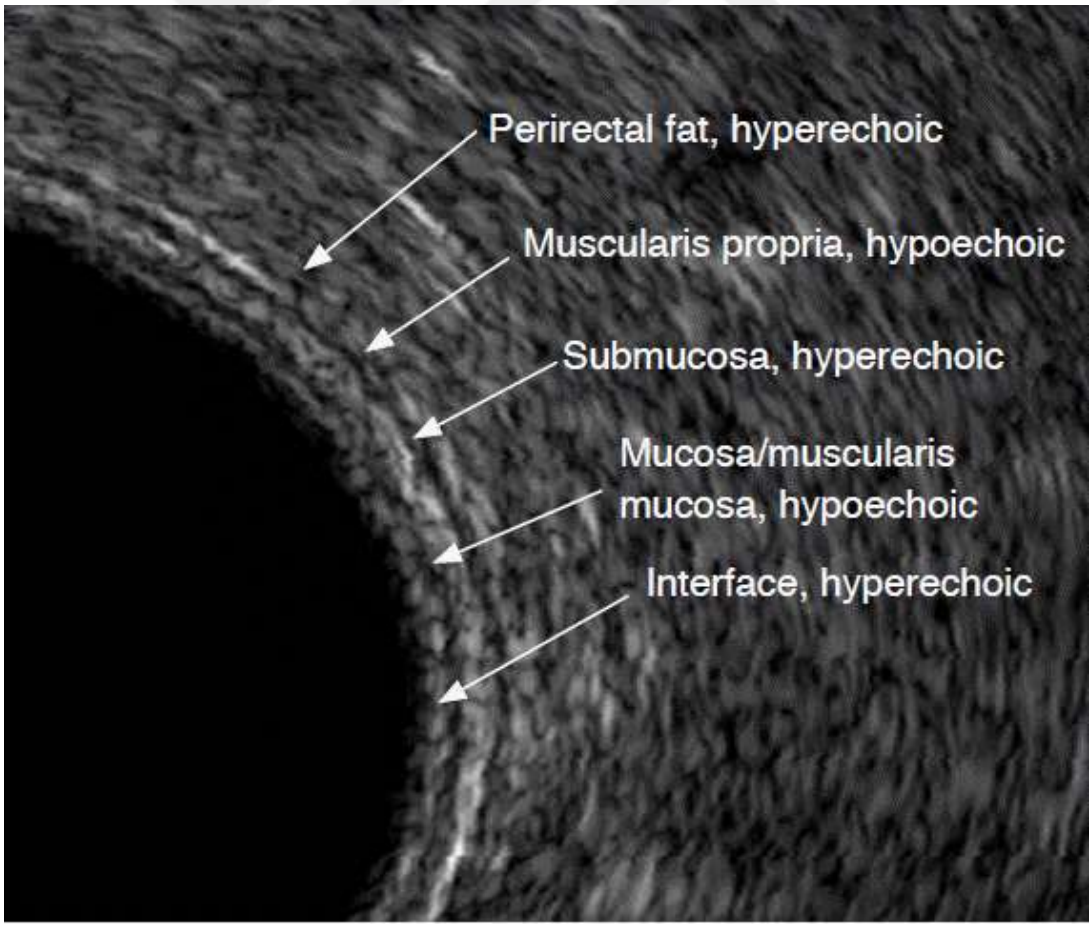
Metastatik lenf nodlarının belirlenmesi, rektum kanserinin preoperatif evrelemesinde oldukça önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı prognozu doğrudan etkiler (3). Ayrıca neoadjuvan tedavi kararında da önemlidir. Mezorektal fasyanın komşuluğundaki metastatik lenf nodları lokal rekürrens ile ilişkilidir (5). MRF'ya 1 mm ve daha yakın yerleşimli metastatik lenf nodları varlığında da MRF tutulumu pozitif kabul edilir.

### 2.4.7. Tanı ve Evrelemede Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

#### 2.4.7.1. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

Rektum kanserinin lokal yayılımını değerlendirmede ERUS en eski ve yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Rektum duvarının anatomik katlarını birbirinden ayırmada oldukça başarılı olduğu için tümörün bu tabakalardaki uzanımı ERUS ile değerlendirilebilir. Rektal duvarın katmanlarının yayılımını, en yüksek doğrulukta görüntüleyen modalitedir (50).

Normal rektum duvarı katmanları, farklı ekojenitedeki halkalar şeklinde izlenirler. En içteki hiperekoik halka, mukozayı temsil eder. İkinci halka hipoekoiktir ve muskülaris mukozayı gösterir. Hiperekoik olan üçüncü halka submukoza tabakasına, hipoekoik dördüncü halka muskülaris propriaya karşılık gelir. En dıştaki hiperekoik beşinci halka ise serozayı veya perirektal yağlı alanı yansıtır (Şekil 2.7.) (51).




**Şekil 2.7.** Endorektal US'de rektum duvarı katmanları

ERUS öncesi hastaya lavman yapılır. İşlemden önce rektal probun bileziği proba geçirilir. Lateks prezervatifin içi jel ile doldurulduktan sonra, rektal proba gergin olacak şekilde giydirilir ve daha önceden rektal proba yerleştirilmiş olan bileziğe tutturulur. Hasta sol lateral sims pozisyonuna alınır. İşleme başlamadan önce rektal tuşe ile muayene yapılır. Ardından rektal prob jel yardımıyla anal kanaldan rektuma yerleştirilir. Probun ucuna yerleştirilen bir balon su ile tamamen doldurularak trandüser ve mukoza arasında bir yastıkçık oluşturulur. Burada amaç rektum duvarı ve trandüser arasında ölü boşluk bırakmamaktır.

Tümörler ERUS'ta genel olarak hipoekoik kitle şeklinde görülürler ve rektum duvarına infiltrasyonu, rektal tabakaların distorsiyonu ve bu bölgedeki bütünlük kaybı ile gösterilir (52).

ERUS ile TNM sınıflamasına göre rektal tümörler 4 evreye ayrılır (53).

ERUS ile T evreleme:

uT1: İlk 3 tabaka (mukoza, muskülaris mukoza, submukoza) içine sınırlı

uT2: 4. tabakayı (muskülaris propria) penetre etmiş, buraya sınırlı

uT3: 5. tabakayı geçmiş ve perirektal yağ dokuya uzanmış

uT4: Komşu organa invazyon

uN0: Lenf nodu tutulumu yok

uN1: Lenf nodu tutulumu var

ERUS özellikle yüzeyel tümörlerin değerlendirilmesinde oldukça etkilidir. T1 ve T2 evre tümörleri ayırabilen en önemli modalitedir. T1 ve T2 tümörlerin ayırt edilebilmesi; yüzeyel yerleşimli T1 tümörlerde lokal eksizyonun yeterli olması ancak T2 tümörlerin total mezorektal eksizyon gerektirmesi nedeniyle önemlidir. Bununla birlikte, lokal ileri evre tümörlerin değerlendirmesinde ERUS'un sınırlamaları vardır. Görüntüleme alanının küçük olması nedeniyle büyük ölçüde perirektal alana uzanan tümörlerin yayılımını ve mezorektal alan ile periferdeki mezorektal lenf nodlarını değerlendirmede yetersizdir (54, 55). Ayrıca stenoz oluşturan tümörlerde ve rektosigmoid bileşkeye kadar uzanan yüksek yerleşimli tümörlerde kullanılamaması diğer dezavantajları arasında sayılabilir.

T evrelemesinde ERUS'un doğruluk oranları % 69-97 arasında değişmektedir (56). ERUS'un uygulayıcı bağımlı olması nedeniyle literatürde doğruluk oranları farklılık göstermektedir (57).

ERUS ile lenf nodu evrelemesi, T evrelemesi kadar başarılı değildir. Çoğu araştırmacı hiperekoik lenf nodlarının nonspesifik inflamasyonu, hipoekoik ya da mikst eko paternindeki lenf nodlarının ise metastazı yansıttığını kriter olarak kabul ederek %73-83 arasında doğruluk oranları bildirmişlerdir. Ancak mikrometastazı saptamak mümkün değildir. Primer tümörden uzak lenf nodları görüntü alanına girmeyebilir. Boyut, şekil ve dış kontur gibi özellikler ise karakteristik değildir (58).

#### 2.4.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi, rektum kanserinin uzak metastazını değerlendirmede ve tüm abdomenin taranmasında kullanılan rutin yöntemdir. Evre 4 rektum kanserlerinde %20-40 oranında sadece karaciğer metastazı bulunur. Akciğer metastazı %20 oranında izlenir. Diğer hedefler arasında, sürrenal bez, kemik, böbrek, pankreas, dalak ve beyin yer alır. Hipovasküler rektum tümörü metastazlarını BT ile görüntülemek mümkündür. Akciğer metastazlarının taranması amacıyla da BT kullanılmaktadır. Peritoneal karsinomatozis tanısında da çoğu zaman BT yeterlidir.

Lokal evrelemede ise BT'nin uzaysal ve kontrast çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle özellikle T evrelemesinde rektum duvarının katlarının BT ile değerlendirilmesi yetersizdir. Özellikle erken dönem rektum kanserinin BT ile tespiti ve T evreleme doğruluğu düşüktür. T1 ve T2 tümörleri ayırt edemez. T evreleme doğruluğu %52-72 olarak bildirilmektedir (55, 59). Perirektal yağ dokuya minimal yayılımı göstermede BT'nin duyarlılığı düşüktür. Tümörün lokal yayılımını değerlendirmede BT duyarlılığı %50- 80 arasında seyretmektedir. Nodal evreleme ise sadece lenf nodu boyutuna göre yapıldığından doğruluk oranı %54-70 arasındadır (60). Genellikle 5 mm ve üstü lenf nodları şüpheli kabul edilir. Ancak 5 mm'den büyük lenf nodlarının reaktif olabilmesi ya da 5 mm'den küçük lenf nodlarında mikrometastazların bulunabilmesi nedeniyle BT'de nodal evreleme doğruluğu düşmektedir. Nodal tutulumda boyut güvenilir bir bulgu olmayıp evrelemede hatalı sonuçlara neden olabilmektedir (61). Yapılan çalışmalarda BT ile yapılan nodal

evrelemenin doğruluk oranı %56-79 arasında değişmektedir (55, 62-64). BT lokal evrelemede yetersiz olsa da tüm abdomenin ve pelvisin değerlendirilmesinde, özellikle en sık hematojen metastazın görüldüğü karaciğerin değerlendirilmesinde etkilidir.

Seroza veya adventisya dışına yayılımda çevre yağ doku heterojen görülür. Komşu organ invazyonunda ise organ ile kitle arasındaki yağ planı kaybolur. Ancak vasküler veya lenfatik konjesyon, inflamasyon veya şiddetli kaşeksi nedeni ile yağ planlarının kaybı yanlış pozitif değerlendirmeye neden olabilir.

*BT kolonoskopi*; üç boyutlu, gerçek zamanlı kolon inceleme yöntemi olarak 1 cm'den büyük poliplerin tanısında ve tarama amacı ile giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Özellikle stenoz nedeni ile endoskopi ile ulaşılamayan proksimal kolon segmentlerinin değerlendirilmesi amacı ile önerilmektedir.

#### 2.4.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin rektum kanser evrelemesinde kullanılması ilk olarak 1986'da bildirilmiştir (54). İlk çalışmalarda evreleme için MRG vücut sarmalıyla yapılmıştır. Bu yöntem rektum duvarının katmanlarını ayırt etmede yetersizdir. Bu nedenle T evresindeki doğruluk BT ile benzer şekilde %59-88 arasında bulunmuştur (54, 59, 65).

Endorektal sargıların kullanılması ile rektum duvarının katmanları detaylı olarak değerlendirilebilecek şekilde çözünürlük artmıştır. Endorektal MRG ile ERUS karşılaştırıldığında başarı oranları birbirine yakın olup endorektal MRG'nin T evrelemedeki doğruluk oranı %71-91 arasında bulunmuştur (66-68). Bununla beraber endorektal sargının kullanılmasının bazı dezavantajları vardır. ERUS gibi görüntüleme alanı küçüktür. Bu nedenle erken evre rektum kanserlerinin değerlendirilmesinde etkili olmakla birlikte ilerlemiş olguların değerlendirilmesinde yetersizdir. Mezorektal fasyanın, perirektal yağ dokusunun ve perirektal lenf nodlarının değerlendirilmesinde uygun değildir. Ayrıca bir başka dezavantajı da endorektal sargıların maliyetinin yüksekliğidir (69). Stenoza neden olan tümörler de ERUS'da olduğu gibi endorektal MRG'de de zorluğa neden olan bir durumdur (70).

Son dönemlerde geliştirilen faz dizilimli yüzeyel sargıların (phased array surface coil) ve güçlü gradient sistemlerin kullanılmasıyla birlikte yüksek uzaysal

rezolüsyon elde edilmiştir. Bu sayede rektum duvarının anatomik katmanları noninvaziv olarak çok iyi değerlendirilebilir. Ayrıca geniş görüntüleme alanına sahip olması nedeniyle perirektal yağ doku, mezorektal fasya ve lenf nodlarının değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Tümörün lokalizasyonu ya da stenoz varlığı endorektal sargıdaki gibi görüntülemeye engel oluşturmaz. Orta ve distal rektum kanserlerinin MRF invazyonu ile çevresel rezeksiyon sınırlarının (ÇRŞ) en doğru şekilde değerlendirilmesi faz dizilimli sargıların kullanıldığı MRG ile yapılabilir. Çevresel rezeksiyon sınırı en iyi MRG ile değerlendirilebilir.

Yüksek manyetik alanlı (3 Tesla) cihazların kullanımı, sinyal-gürültü oranını (SNR) ve görüntünün uzaysal ve temporal rezolüsyonunu artırmıştır. Böylece rektumun anatomik katmanları daha net değerlendirilmiş ve 3 Tesla MR cihazlarıyla çok iyi sonuçlar alınmıştır (71-75). 3 Tesla MR ile yapılan bir çalışmada, T evrelemesinde doğruluk %92 olup, T1 tümörlerde bu oran %97'dir (71). Endorektal US ile 3 Tesla MRG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, muskülaris propria invazyonu duyarlılığı her iki tetkikte de %100 olarak bulunmuştur (72).

MRG çekim protokolünde T2 ağırlıklı ve T1 ağırlıklı sekanslar bulunur. Turbo spin echo (TSE) ile nefes tutmadan T2 ağırlıklı sekanslar elde edilir. İnce kesitler, yüksek rezolüsyon matriksi ve küçük görüntüleme alanı (FOV= field of view) ile yüksek rezolüsyon sağlanabilir.

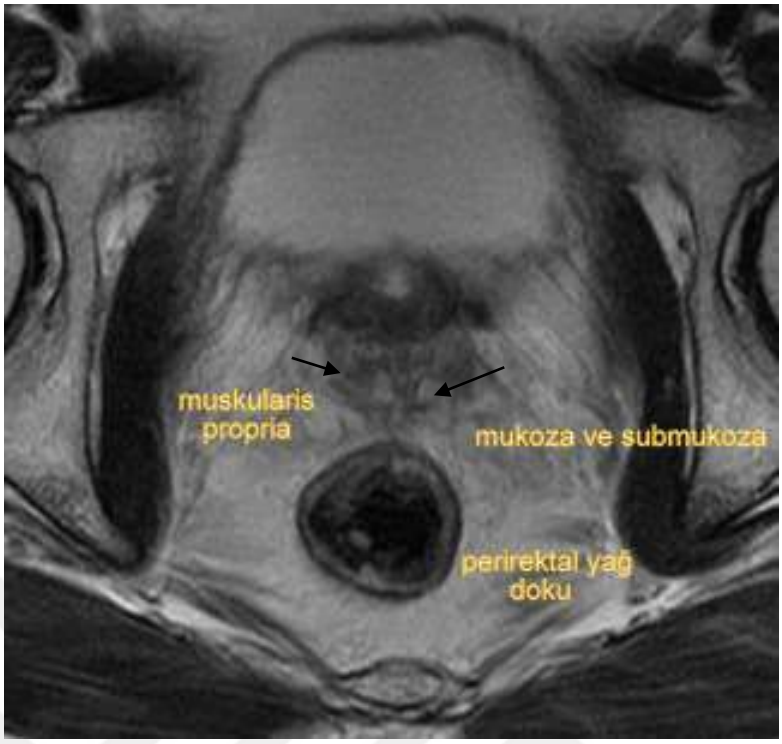
Doğru evrelemede en önemli sekans T2 ağırlıklı görüntülerdir (AG). Primer tümör, mezorektal fasya, peritoneal yayılım, rektal ve pelvik lenf nodları öncelikle T2 AG'de değerlendirilir. Bu sekansta görüntüler, tümöre dik olarak oblik aksiyel düzlemde, tümörün longitudinal ekseninde sagittal düzlemde ve anal kanala paralel olarak oblik koronal düzlemde elde edilmelidir. Yanlış düzlemde elde edilen görüntüler muskülaris propiya tabakasının bulanıklaşmasına ve buna bağlı olarak T evrelemesinde hatalara yol açabilmektedir (76). Oblik koronal düzlemde elde edilen görüntüler özellikle alt rektum tümörlerinde, anal sfinkter ile tümör ilişkisini göstermede önemlidir. Bu sekansların tümörün mezorektal fasya ve komşu organlara invazyonunun değerlendirilmesinde %90-100 düzeyinde yüksek tanısal doğruluk oranları kanıtlanmıştır. Bu protokol, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Rektum Kanseri Avrupa Eşdeğerlik Çalışması (MERCURY) grubu tarafından önerilir (77).

Koronal ve sagittal T2 AG, tümörün lokalizasyonu, anal kanala uzaklığı, tümörün uzunluğu, lenf nodu yayılımı ve komşu organ invazyonu gibi veriler sağlar. Difüzyon ağırlıklı görüntüler hem tümörü göstermede hem patolojik lenf nodlarını tespit etmede yardımcıdır. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemenin, rektum kanserinin lokal evrelemesinin tanısal doğruluğunu arttırmadığı bilinmektedir (78). Bununla birlikte, özellikle yeniden evrelemede, intravenöz kontrast madde kullanımı, görüntülerde heterojen kontrastlanma olarak görülen lokal rekürrensi tanımaya yardımcı olabilir (79).

Doğru şekilde nodal evreleme yapılabilmesi için tümörün yukarısında kalan mezorektal bölge de görüntüye dahil edilmelidir. Çünkü mezorektum içerisindeki lenfatik yayılım, çoğunlukla yukarıya doğru olmaktadır. Yetersiz görüntüleme alanı, patolojik lenf nodlarının saptanma oranını düşürerek nodal evreyi olduğundan daha düşük gösterecektir (80).

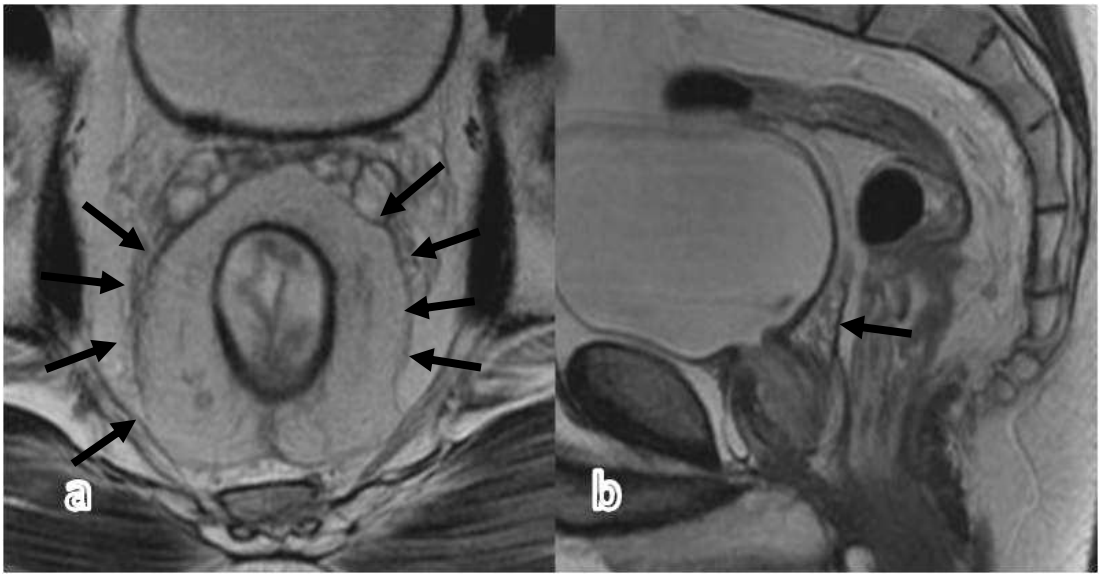
#### 2.4.7.3.1. T Evresi ve Çevresel Rezeksiyon Sınırı

MRG ile rektum kanserinin saptanması ve evrelemesi, tümör ile duvar katmanları, perirektal yağ doku ve mezorektal fasya arasında oluşan T2 sinyal farklılığına dayanmaktadır (81). MRG'de TNM sınıflaması kullanılarak tümör invazyon derinliği (T evresi), tümörün T2 AG'de ayırt edilebilen duvar katmanlarına göre değerlendirilir. MRG ile rektum duvarı, 3 ayrı katman olarak görüntülenir. Rektal duvar anatomisi en iyi T2 ağırlıklı görüntülerde ayırt edilebilir. En içteki hiperintens halka, mukoza ve submukozaya aittir. Hipointens ikinci halka, muskülaris propriayı işaret ederken, en dıştaki hiperintens alan, perirektal yağ dokuyu gösterir (Şekil 2.8.). Mezorektal fasya perirektal yağ dokuyu çevreleyen ince hipointens bant şeklinde izlenir (Şekil 2.9.) (82). T2 ağırlıklı incelemede tümör, genellikle musküler tabakadan yüksek, submukozadan daha düşük sinyal intensitesindedir (Şekil 2.10.).




**Şekil 2.8.** Normal rektum duvar katmanları (MR görüntüsü)

Aksiyel T2 ağırlıklı MR görüntüsünde, normal rektum duvar katmanları ve perirektal yağ doku gösterilmiştir.




**Şekil 2.9.** Mezorektumun MRG görünümü

**a)** MRF, posterior ve her iki lateralde mezorektumu çevreleyen ince hipointens yapı olarak izlenmektedir (oklar). **b)** Seminal veziküller ve prostat düzeyinde, anteriorda füzyone MRF ile Denonvillier fasyasına ait hipointens bant (ok).




**Şekil 2.10.** MR görüntüsünde tümör ile muskülaris propia ilişkisi

Oblik koronal T2 ağırlıklı görüntüde tümörün (kesikli ok), muskülaris propiadan (ok) daha düşük sinyal intensitesinde olduğu görülüyor.

MRG'de mukoza ve submukoza tabakalarının net olarak ayrılamaması sebebiyle T1ve T2 tümör ayrımı doğru olarak yapılamayabilir. T1 evrede tedavi total mezorektal eksizyon yerine lokal eksizyon ile yapılabileceğinden T1 ve T2 tümör ayrımı önemlidir. Bu durumda ERUS ile T1 ve T2 ayrımı yapılabilir. T1 ve T2 erken evre tümörlerde, submukoza ve submukozayı çevreleyen sirküler kas tabakası arası sınır, tümör uzanımı nedeniyle bozulur ve MRG ile net seçilemez. Ancak muskülaris propria ile perirektal yağ dokuya uzanım söz konusu değildir. Dolayısıyla muskülaris propria ve perirektal yağ dokusu arasındaki sınır net olarak izleniyorsa, tümör T1 veya T2, yani erken evre olarak tanımlanır (10). Muskülaris propria ve perirektal yağ dokusu arasındaki sınırı net seçilemiyorsa ve tümör perirektal yağ dokuya uzanıyorsa evre T3 ile uyumludur. T2 ve T3 evre tümör ayrımında kriter, perirektal yağ dokunun tutulumudur. T2 ve T3 tümör ayrımında yaşanabilecek bir sorun, dezmoplastik reaksiyonların tümör infiltrasyonu ile karışmasıdır. Çünkü sadece fibrozise bağlı spikülasyon (evre T2) ile tümör hücreleri içeren fibrotik dokuya bağlı spikülasyonun

(evre T3) ayırt edilmesi güçtür. Desmoplastik reaksiyon, T2 ağırlıklı görüntülemede düşük sinyal intensitesinde spiküle uzanımlar olarak görülürken, T3 tümörler, T2 ağırlıklı görüntülemede orta sinyal intensitesinde geniş tabanlı veya nodüler bir görünüme sahiptir. Yine de ayrım yapmak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yüksek evreleme sıklıkla izlenir (50, 54, 78, 81, 83, 84). T3 tümörleri değerlendirirken son derece önemli olan bir parametre, tümör ile mezorektal fasya arasındaki minimum uzaklıktır (çevresel rezeksiyon sınırı). Tümörün ÇRS'ye olan uzaklığının, lokal rekürrensi göstermede T evresinden daha kuvvetli bir belirleyici olduğu kanıtlanmıştır (50, 85). ÇRS'yi tutan ya da sınıra yakın tümörlerde, cerrahi sonrası lokal rekürrensleri azaltmak amacıyla neoadjuvan tedavi önerildiğinden, bu hasta grubunun belirlenmesi önem arz etmektedir (86).

Evre T4 tümör, komşu organlara, mezorektal fasya veya pelvik duvara ait kas yapılarına invazyon göstermektedir (10, 81).

#### 2.4.7.3.2. N Evresi

Rektumun üst kısmının lenfatikleri inferior mezenterik ve paraaortik lenf nodlarına, geri kalan kısmın ve anal kanalın lenfatikleri internal iliak nodlara olur. Dentat çizginin altındaki lenfatikler inguinal lenf nodlarına drene olur (18, 20, 21).

Metastatik lenf nodlarının sayısı prognozu etkiler (3). Mezorektal fasya komşuluğundaki metastatik lenf nodları (LN) ile lokal rekürrens arasında ilişki bulunmaktadır (5).

Radyolojik olarak lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi genellikle şekil ve boyuta göre yapılır (87). Ancak büyümüş lenf nodlarının reaktif ya da metastatik olduğu net bir biçimde saptanamamaktadır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar metastatik lenf nodlarının yaklaşık yarısının 5 mm'den küçük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle lenf nodu tutulumunda sadece boyut ile değerlendirme güvenilir değildir (61, 88, 89).

Benign lenf nodları genelde elonge şekilli olup uzun eksen/kısa eksen oranı (yuvarlak=1, elipsoid=1-1,5, elonge>1,5) kullanılabilir. Lenf nodlarının spiküle ya da

belirsiz konturlu olması ve heterojenite göstermesi (özellikle benekli patern) genellikle metastazı düşündürür (90).

Standart TME tekniğiyle, primer tümörle birlikte perirektal lenf nodları da çıkarılır ancak internal iliak lenf nodları bırakılmaktadır. Rektum distal bölümüne lokalize tümörlerde, internal iliak lenf nodlarında metastaz mevcut ise çıkarılmadıkları takdirde lokal rekürrens için risk oluşturmaktadır (54). İnternal ve eksternal iliak damarların dalları boyunca seyreden pelvik yan duvar nodları, standart TME cerrahisine ek olarak presakral veya parietal fasya diseksiyonu yapılmadığında cerrahi sırasında görülemeyecek şekilde mezorektumdan ayrı bir kompartmandadır (80). Metastatik lenf nodu varlığı uzak metastaz için önemli olmakla birlikte, aynı zamanda lokal rekürrens açısından da prognostik açıdan değerlidir (91). Evre N2 hastalar, evre N0 ve N1'e göre kötü prognoza sahiptir ve lokal rekürrens oranları yüksektir. Metastatik lenf nodu varlığının belirlenmesi, neoadjuvan-adjuvan tedavi görecek hastaların belirlenmesinde de önemli role sahiptir (88).

### 2.4.8. Rektum Kanserinde Tedavi

Rektum kanserinde primer tedavi yaklaşımı cerrahidir. Ancak transmural invazyon ve/veya pozitif perirektal lenf nodu olan hastalarda, hastalığın lokal kontrolü ve küratif tedavisi amacıyla cerrahi tedaviye radyoterapi (RT) ve kemoterapinin (KT) eklenmesi gerekir. 1990 yılından bu yana Evre II ve Evre III hastalıkta cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi içeren tedavi protokolleri standart tedavi kabul edilmektedir (92).

#### 2.4.8.1. Cerrahi Tedavi

Rektum kanseri cerrahisinde amaç; lokal kontrolün sağlanarak lokal nüks gelişiminin önlenmesi, sağkalım süresinin uzatılması, bağırsak, üriner ve cinsel fonksiyonların bozulmadan yaşam kalitesinin korunması olmalıdır. Uygun cerrahi yöntemi tümörün lokalizasyonu, bağırsak duvarına invazyon derinliği, lenf nodu durumu ve tümör derecesine göre belirlenir (46, 58).

Cerrahi yöntemler lokal eksizyon ve radikal rezeksiyon olarak iki ana gruba ayrılabilir. Transanal endoskopik mikrocerrahi (TEM) en sık kullanılan lokal eksizyon yöntemidir. ERUS veya MRG'de perirektal ya da presakral lenf nodu olmayan T1 tümörler lokal eksizyon için adaydır. Uygun hastalar üzerinde TEM, radikal rezeksiyon ile benzer sonuçlar vermekle birlikte morbidite ve mortalitesi daha düşüktür (93). Radikal rezeksiyonda rektum ile rektum çevresindeki lenf nodları, lenfatik ağ, mezorektal yağ doku ve fasya total rezeke edilir. Buna Total mezorektal eksizyon (TME) denilmektedir. TME ile lokal rekürrens oranı %10'un altına düşmüştür (94-96). TME, rektumun orta ve distal kesim yerleşimli kanserlerinde prognozu belirgin olarak iyileştirmiştir (97). Lateral tümör sınırının inkomplet rezeksiyonu lokal rekürrensin en önemli nedenidir (5, 98, 99). Çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olan hastaların büyük çoğunluğunda lokal rekürrens gelişmektedir (98). Bu nedenle tümör ile mezorektal fasya ilişkisi lokal tümör evrelemesinde en önemli kriterdir.

Cerrahi rezeksiyon tipleri sfinkter koruyucu ve sfinkterlerin korunmadığı cerrahi yöntemler şeklinde ayrılabilir. Sfinkterin korunduğu cerrahi yöntemler, 'Low Anterior' Rezeksiyon (LAR), ultra-LAR ve intersfinkterik rezeksiyondur (İSR). Sfinkterin korunmadığı cerrahi yöntemler ise abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve total abdominal proktokolektomidir. 'Low anterior' rezeksiyon rektum rezeksiyonundan sonra anastomoz düzeyinin peritoneal refleksiyonun altında kaldığı ameliyatları tanımlar. Çoğu üst ve orta rektum kanserlerinde sfinkter korunarak anterior rezeksiyon yapılabilir. Abdominoperineal rezeksiyon, sfinkter koruyacak mesafe olmayan alt rektum kanserlerinin cerrahi tedavisinde kullanılır. Rektum ve mezorektuma ek olarak levator ani kasının önemli bir bölümünü, anal sfinkterleri, anal kanal ve anüsü lenfatikleriyle birlikte bütün halinde çıkarıldığı cerrahi işlemdir.

#### 2.4.8.2. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Adjuvan ve neoadjuvan tedavinin amacı, ileri evre tümörlerde tümör evresini düşürmek, anorektal ve genitoüriner fonksiyonları korumak, lokal rekürrensin gelişmesine engel olmak ve uzak metastaz riskini en aza indirmektir. Adjuvan veya neoadjuvan tedavi tümörün evresini (hem T, hem N) azaltmaktadır (100). Neoadjuvan

kemoradyoterapinin (KRT), hastaların yaklaşık yarısında T evresini küçülttüğü ve yaklaşık üçte birinde patolojik olarak tam yanıt alınabileceği gösterilmiştir (11, 101-104). Preoperatif KRT, tedaviye cevap konusunda değişkenlik göstermektedir; hastaların yaklaşık %9-38'inde patolojik tam yanıt alınırken (11, 105, 106), yaklaşık %54-75'inden kısmi cevap alınmıştır (107, 108). Diğerlerinde ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

Mevcut kılavuzlarda; klinik olarak T3-T4 vakalara, tanı anında lenf nodu pozitif vakalara, tümör regresyonu olması halinde APR yerine sfinkter koruyucu cerrahi şansı olan distal tümörler ve preoperatif evrelemede mezorektal fasya invazyonu düşünülen vakalara neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi işlem yapılması önerilmektedir.

Neoadjuvan KRT, adjuvan rejimlere göre daha yüksek sfinkter koruyucu operasyon oranları, daha düşük anastomoz darlığı ve daha iyi lokal kontrol sağlarken uzun dönem sağkalım oranları benzerdir (109).

Neoadjuvan tedavi rejimleri kısa dönem tekli radyoterapi, uzun süreli radyoterapi, kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi şeklinde planlanabilir. Radyoterapinin uzun dönem etkileri, rektum kanserlerinin kanserlerin kemoterapi duyarlılıkları, toksisite durumu göz önüne alındığında kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımı daha seçkin bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır (86).

Son yıllarda KRT'ye klinik tam yanıt gösteren seçilmiş hastaların cerrahi yapılmadan takip edilebileceği görüşü gündeme gelmiştir (11-14). Bu nedenle tedaviye yanıtı tahmin edebilmek tedavi stratejisi açısından oldukça önemli olup MRG'nin tedaviye yanıtı tahmin etmede oldukça başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

### 2.4.9. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Regresyonu Değerlendirme

Neoadjuvan kemoradyoterapinin yaygınlaşması ile evreleme sistemi gözden geçirilmiş ve regresyon skorlama sistemleri ortaya çıkmıştır. Günümüzde çok farklı patolojik skorlama sistemleri bulunmakla birlikte en sık kullanılanlardan biri Dworak ve arkadaşlarının 1997 yılında tanımladığı sistemdir (Tablo 2. 4.) (110).

**Tablo 2.4.** Dworak ve ark. tanımladığı tümör regresyon derecelemesi

| | |
|---|---|
| Derece 0 | Regresyon yok |
| Derece 1 | Dominant tümör ve fibrozis |
| Derece 2 | Dominant fibrozis ve az sayıda tümör hücresi |
| Derece 3 | Dominant fibrozis ve mikroskobik olarak bulunması zor çok az sayıda tümör hücresi |
| Derece 4 | Sadece fibrozis, tümör hücresi yok |

Patolojik tam yanıtı operasyon öncesinde değerlendirmek için dijital rektal muayene ve endoskopi kullanılmıştır, ancak bu incelemelerde sadece lümen değerlendirilebilmiş ve bağırsak duvarındaki rezidü tümörler saptanamamıştır (111). Bu bağlamda, neoadjuvan KRT sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesinde MRG'nin önemli bir rolü vardır.

Rektum kanserinin yeniden evrelemesinde, rektal MRG ile birlikte hastaya uygulanan neoadjuvan tedavinin doğrulanması ve primer tümörün yerini ve morfolojisini anlamak için önceki muayenelerin (dijital rektal muayene, endoskopi ve tedavi öncesi MRG) sonuçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Tümöre komşu normal rektal duvarda KRT sonrasında rezidü tümör olarak yanlış yorumlanabilecek submukozal ödem (T2 AG'de kalınlaşmış ve orta ila yüksek sinyal intensitesi) gelişebilir. Tedaviden sonra, tümör tedavi öncesindeki görünümünde olabilir veya yanıt derecesine ve tipine bağlı olarak T2 AG'de düşük sinyal intensitesinde atrofik ve fibrotik görünebilir (112).

Rezidü tümör T2 AG'de ara sinyal intensitesinde iken, fibrozis ve / veya skar dokusu düşük sinyal intensitesindedir. Bununla birlikte, skar içinde rezidü tümör odaklarının var olabilmesi nedeniyle ayırt etmek yine de zordur. DAG dahil olmak üzere fonksiyonel MRG sekanslarının ilave edilmesi sonucunda, MRG ile tümör yeniden evrelemesinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Fibrozis yüksek b-değerindeki difüzyon ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal instensitesinde iken, rezidü tümör yüksek sinyal intensitesindedir (113).

Tümör içindeki müsin, T2 AG'de yüksek sinyal intensitesinde görünür. KRT sonrasında 3 farklı müsin cevabı gelişir. KRT sonrasında nonmüsinöz tümörlerde müsin oluşarak müsin (ya da kolloid dejenerasyonu) yanıtı gelişebilir (112). Bu durum tedaviye yanıt ve iyi prognoz göstergesidir (114). Bazı müsinöz tümörlerde KRT sonrasında, rekürrens-sağkalıma etkisi olmayan aselüler müsin yanıtı gelişebilir (115). Ancak görüntüleme yöntemleri, aselüler ile selüler müsinden güvenilir olarak ayırt edememektedir. Primer müsinöz tümörün KRT'ye cevap vermemesi ile karakterize olan yanıtsız müsinöz tümör lokal nüks ve kötü seyir ile ilişkilidir (112, 114).

Tedavi öncesi MRG ile tedavi sonrası MRG'nin karşılaştırılması, nonmüsinöz tümördeki kolloid dejenerasyonunu gerçek müsinöz tümörden ayırmak için önemlidir.

Tümörün KRT sonrasında MRG ile yeniden evrelemesinde Dworak ve ark.'ın tanımladığı patolojik derecelendirmeden (110) MRG için modifiye edilen yanıt değerlendirme sistemi kullanılabilir (Tablo 2.5.) (78). Tümör regresyon derecesinin değerlendirilmesinin tedavi sonrasındaki T evresinden daha iyi bir prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir (116).

**Tablo 2.5.** MRG için modifiye edilmiş tümör regresyon derecelemesi

| | |
|---|---|
| Derece 5 | Yanıt yok: ara sinyal intensitesi, primer tümör ile aynı görünümde |
| Derece 4 | Hafif yanıt: küçük fibrozis ya da müsin alanları, ancak çoğunlukla tümör mevcut |
| Derece 3 | Ilımlı yanıt: > %50 fibrozis ya da müsin ile birlikte görülebilir ara sinyal intensitesi |
| Derece 2 | İyi yanıt: yoğun fibrozis; aşikar rezidü tümör yok, minimal rezidü tümör ya da hiç tümör olmadığını gösterebilir |
| Derece 1 | Radyolojik tam yanıt: tedavi edilmiş tümör izi yok |

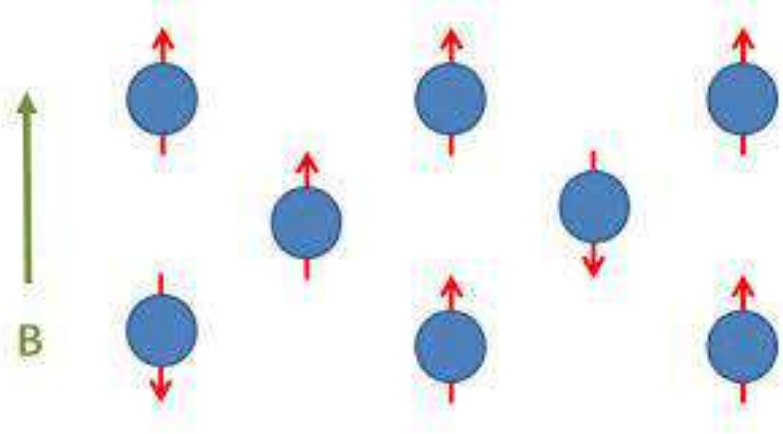
## 2.5. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME FİZİĞİ

Manyetik rezonans görüntüleme; güçlü manyetik alan içinde radyo dalgaları kullanarak kesitsel görüntüler oluşturan bir inceleme yöntemidir. MRG'de dokulara zarar veren iyonizan radyasyon bulunmamaktadır. MRG, ilk olarak 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmıştır ancak görüntünün ilk kez elde edilmesi 1973 yılında Lauterbur tarafından gerçekleştirilmiştir. MRG' nin multiplanar özelliğinin ortaya konması ve bu yöntemle 1980 yılında ilk lezyonun tanımlanması Hawkes ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde MRG ile sadece morfolojik görüntüler değil, aynı zamanda dokulara ait fizyolojik ve metabolik bilgiler de elde edilebilmektedir.

Atom çekirdeğini proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturmaktadır. Bu nükleonlar spin hareketi denilen kendi eksenleri etrafında devamlı bir dönüş hareketi yaparlar. Spin hareketi nükleonun çevresinde doğal bir elektromanyetik alan oluşturur. Ancak çekirdekteki nükleonlar çift sayıda bulunduklarında birbirlerinin spin hareketini ortadan kaldıracak şekilde dizilmeleri nedeniyle doğal manyetizasyon olmaz. Doğal manyetizasyon yalnızca tek nükleonu bulunan çekirdeklerde oluşur. Buna manyetik dipol hareketi de denilebilir. Rezonans etkisinin ortaya çıkmasındaki temel prensip budur.

MRG'de sinyal kaynağı olarak, manyetik dipol hareketine sahip olan proton ve nötron sayıları eşit olmayan çekirdekler kullanılır. Hidrojen atomu (H+) tek protondan oluşan çekirdek yapısı nedeniyle en güçlü manyetik dipol hareketine sahiptir. Ayrıca su ve yağda daha da fazla olmak üzere biyolojik dokularda yaygın bulunması nedeniyle MRG'de sinyal kaynağı olarak tercih edilmektedir.

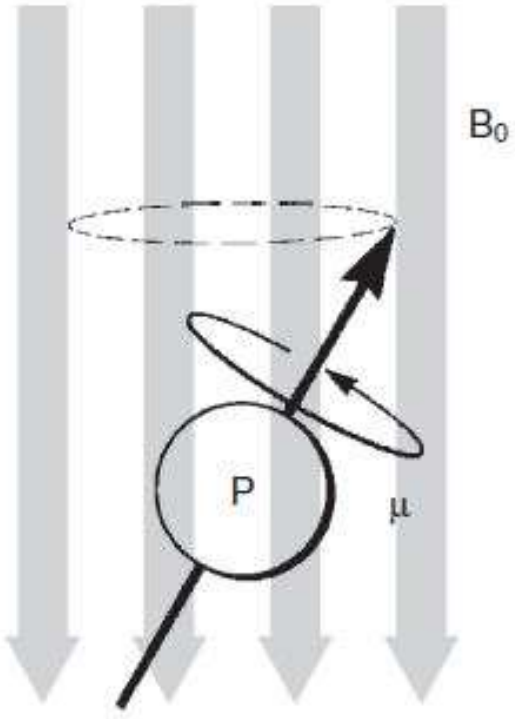
Normalde dokular içerisinde rastlantısal olarak dağılım gösteren ve net manyetizasyonu 0 olan H+ çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiklerinde manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler (Şekil 2.11.). Paralel dizilim için daha az enerji gerekmesi nedeniyle paralel dizilen atom sayısı antiparalel dizilim gösteren atom sayısından daha fazla olur. Bu şekilde manyetik alana paralel net bir vektöriyel manyetizasyon oluşur.




**Şekil 2.11.** Paralel ve antiparalel dizilim

Protonlar manyetik alanda paralel ve antiparalel dizilirken, spin hareketini yapmaya devam ederler. Buna ek olarak, içinde bulundukları manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen 'precession (salınım) hareketi' yaparlar (Şekil 2.12). Salınım hareketi ana manyetik alan gücü ile ilişkili olarak 'Larmor frekansı' adı verilen frekansta gerçekleşir.

W (precession frekansı) = g (gyromanyetik katsayı) x B0 (manyetik alan gücü)




**Şekil 2.12.** Salınım hareketi

Paralel halde dizilim gösteren protonların sayısı antiparalel dizilen protonlardan fazla olup longitudinal manyetizasyon şeklinde ifade edilen ana manyetik alana paralel doğrultuda tek bir vektör bulunmaktadır. Manyetik alana paralel dizilen protonlardan sinyal elde edilemez. Sinyal alabilmek için ana manyetik alan gücünde, Larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan bir 90° radyofrekans (RF) pulsu gereklidir. RF pulsu sonrası, longituinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöriyel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olur ve transvers manyetizasyon olarak adlandırılır. RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken, longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Bu arada protonların faz uyumu bozulur. Net vektöriyel büyüklük giderek küçülen halkalar şeklinde RF pulsu öncesi durumuna döner. Bu değişim "free induction decay (FID)" yani indüksiyonun kendi kendine azalımı olarak adlandırılır ve sinyal kaydı bu dönemde oluşturulur. Zaman içerisinde sürekli azalarak değişen bu manyetizasyon, alıcı sargılar tarafından algılanır ve bilgisayar yardımı ile görüntüye dönüştürülür.

90° RF pulsu verildikten sonra eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için geçen süre 'T1 relaksasyon zamanı' olarak adlandırılır. T1 relaksasyon süresi ana manyetik alanın gücüne ve dokuların iç yapı özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. 90° RF pulsu verilmesini takiben, transvers manyetizasyon maksimum seviye ulaştıktan sonra %37'sine inmesine kadar geçen süre 'T2 relaksasyon zamanı' olarak adlandırılır. İnternal ve eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir.

Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış manyetik alan inhomojenitelerinden hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona 'T2* relaksasyon' denir ve hızlı görüntüleme yöntemlerinde kullanılır.

Su molekülleri küçük ve hızlı hareket ettiklerinden uyarıldıklarında enerjilerini çevreye kolayca transfer edememekte, T1 ve T2 süreleri genellikle birbirine eşit halde bulunmaktadır. Genellikle dokuların T2 süresi T1 süresinden daha kısadır. T2/T1 ne kadar 1'e yakınsa incelenen doku sıvıya, 1'den ne kadar küçükse katıya benzer.

MRG'de veri toplama ve görüntü oluşturulması sırasında, öncelikle vücut ana manyetik alana yerleştirilir. Kesit alınması istenilen düzleme dik yönde kesit belirleme gradienti uygulanır. Bu şekilde baş ve ayak ucu arasında farklılaşmış manyetik alan gücü sağlanır ve her bölgenin rezonans frekansı faklı olur. Kesit alınacak düzlemdeki manyetik alan gücü değerinde (Larmour denklemine göre) bir puls gönderilerek, RF sargıları ile sadece istenen kesit alanındaki protonlar uyarılır. Pulsun frekansı kesit yerini, bant genişliği ise kesit kalınlığını belirler. Uyarı kesildikten sonra, ilgili kesitteki protonların rezonansından oluşan sinyaller algılayıcı sargılar tarafından toplanır. Görüntü, daha önceden seçilmiş frekans ve faz eksenlerine, toplanan sinyaller yerleştirilerek 'Fourier transformasyonu' denilen bir dizi bilgisayar işlemi sonrasında görüntü elde edilir.

Dokulardan gelen MR sinyallerinin Fourier transformasyondan sonra uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştiği yere 'K alanı' denilir. K alanı bir kavramdır ve asıl MR görüntüsünden farklıdır. Görüntünün rezolüsyon kalitesi, K alanının nasıl, ne kadar zamanda, ne kadarının doldurulmasına bağlıdır. K alanında kx ve ky eksenleri vardır. Y ekseni yönünde faz kodlama, x ekseni yönünde frekans kodlama gradientlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. K alanının merkezinde düşük uzaysal frekanslı sinyaller toplanır ve görüntünün kontrast rezolüsyonundan sorumludur. Periferde ise yüksek frekanslı sinyaller toplanır ve uzaysal rezolüsyondan sorumludur. Faz kodlama gradientlerinin sayısı ya da aralıklarının artırılması ile K alanı büyütülür ve bunun sonucunda görüntünün geometrik rezolüsyonu artar.

Frekans kodlama gradienti, kesit belirleme gradientine dik, kesite paralel konumludur. İlgili kesitte, kesite paralel konumlu sinyallerin hangi vokselden geldiğini belirler ve kesit içinde farklı gradientler oluşur. Ancak sıraların belirlenmesi ve matriksin oluşturulması için sinyalin hangi sıradan kaynaklandığı da bilinmelidir. Bunu belirlemek için üçüncü boyut olarak kesit belirleme ve frekans kodlama gradientlerine dik konumlu faz kodlama gradienti kullanılır.

### 2.5.1. Faz Dizilimli Sargı Teknolojisi

Görüntü oluşturmada kaliteyi etkileyen faktörler sinyal/gürültü oranı (SNR), alıcı bant genişliği, FOV (görüntüleme alanı), voksel büyüklüğü ve NEX (number of excitation, her bir basamaktaki veri toplama sayısı) olarak sıralanır. SNR'yi artırmak için, voksel büyüklüğü artırılmalı, geniş FOV kullanılmalı, NEX artırılmalı, TR uzun TE kısa olmalı, yüzeyel sargılar kullanılmalı, kesitler arası mesafe (interslice gap) artırılmalıdır.

İlk geliştirilen MR sistemlerinde sinyal lineer polarizasyonlu sargılar kullanılmaktaydı ve yüksek SNR ile incelenebilecek alan sınırlıydı. Sirküler polarizasyonlu sargı yapısı ile yüzeyel bağımsız iki kanallı sargı elemanlarının kullanıma girmesiyle birlikte SNR'de artış sağlandı ve daha büyük hacimlerin incelenmesine imkan oluştu. Aynı zamanda çok kanallı sargı teknolojisi gelişme gösterdi. Yan yana dizilmiş olan faz dizilimli sargıların her birinde ön yükseltici, analog-dijital çevirici gibi elektronik donanımlar bulunmaktadır. Faz dizilimli sargılar (phased array coil) farklı alıcı kanallara sahiptir. MR sinyalleri simultane dizilmiş tüm sargılardan toplanır ve tüm kanallardan gelen veriler kombine edilerek tek görüntü oluşturmada kullanılır. Bir faz dizilimli sargıda birkaç lokal sargı kombinasyonu tek sargıda kullanılmaktadır. Sargıların tamamı aynı anda aktiftir. Bu sargılar yüksek duyarlılık ve SNR sağlar. Ayrıca SNR'de düşme olmadan daha büyük FOV ile görüntüleme imkanı sağlar.

Hızlı görüntüleme protokolü daha geniş bandwith ile alıcı işleyişini gerektirir. Bu da SNR'de azalma ile sonuçlanır. Bu durumda SNR'yi artırmanın, ayrıca hareket artefaktlarını azaltmanın yollarından birisi de faz dizilimli sargı kullanmaktır. Sargı ne kadar performanslı ise maliyeti de bir o kadar yüksektir.

### 2.5.2. Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme

Difüzyon, su ve diğer küçük moleküllerin termal enerjilerinden kaynaklanan rastgele mikroskobik hareketlerine denilir. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, su protonlarının ekstraselüler hareketlerinden kaynaklanan değişiklikleri kullanır. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemede dokuların mikroanatomisi ile ilgili bilgi verir. Çoğunlukla doku karakterizasyonu için kullanılır. Ölçülen değer, görünür difüzyon

katsayısı (apparent diffusion coefficient=ADC), doku selülaritesi, doku organizasyonu ve ekstraselüler boşluk tortuozitesiyle ilgilidir ve selüler membran sağlamlığına bağlıdır. Bir önemli avantajı da iyonizan radyasyon ve kontrast madde gereksinimi olmadan hızlı bir şekilde noninvaziv olarak yapılabilmesidir (117).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir.

Difüzyonun temel fiziksel yönü başlı başına moleküllerin rastgele hareketleri ile değişen manyetik alanların salınım fazının açılmasına (defaz) ve sinyal kaybına neden olmasıyla ilişkilidir. Ancak difüzyonun bu etkisi standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için uygun bir sekansın difüzyona duyarlılığını arttıran gradientler kullanılır. Difüzyonun oluşturduğu imvoksel defaz ve neden olduğu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir.

Sinyal=S0.exp (-b.D)

*S*: difüzyon sinyal intensitesi

*So*: T2 sinyal intensitrsi

*Exp*: eksponansiyel

*b*: difüzyon gradientine ilişkin parametre

*D*: dokunun difüzyon katsayısı

Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Su gibi küçük moleküller yüksek difüzyon katsayısına, protein gibi yüksek moleküller ise düşük difüzyon katsayısına sahiptirler. Biyolojik dokularda diffüzyon katsayısı yerine ADC terimi kullanılmaktadır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak sadece su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlıdır (118).

b değeri: Difüzyon duyarlığı oluşturan gradiyentin gücünü, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Sonuçta bu değer zaman parametrelerine ve puls amplitütüne bağlı olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür. b değeri 0 ile 1000'i

aşan geniş aralıkta kullanılabilir. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artacak ve görüntü üzerindeki etkisi belirginleşecektir.

Difüzyon ağırlıklı MR incelemede kullanılan teknikler şu şekilde açıklanabilir:

Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme: Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra, T2 sinyalinin de rol oynadığı yöntemdir. Bazı dokularda difüzyon mikroyapı dizilimleri nedeniyle belli yönlerde kısıtlanır (anizotropik difüzyon). Uygulanan gradiyente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır. Genel değerlendirmelerde bu etkinin bilinmesi önemlidir.

Trace DAG: Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postproses yöntemler ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasına dayanır. Bu yöntemde yön bağımlılığı ortadan kalkmış olur. Sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

ADC haritası (difüzyon katsayısı haritası): Eko-planar difüzyon MR'da matematiksel ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir: Birincisi, Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. Her ikisinde de öncelikle istenilen bölge ve bölgelerde ROI (region of interest) ve/veya piksel lens ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve daire şeklinde, rektangular veya irreguler olarak uygulanabilir. Piksel lens ise 1'den 16'ya kadar pikseli kapsayabilir. Bu ölçümler alındıktan sonra ADC değerini bulmak için Stejskal-Tanner formülünden veya ADC haritası piksel değerinden hesaplama yapılır. Stejskal-Tanner formülü şöyledir:

$$ADC = -(1/b) \ln (S/So).$$

Burada So, b=0 veya b=50T'deki piksel değeridir (T=trace). S ise b=1000 s/mm²'deki piksel değeridir. "ln" doğal logaritmadır ve 1/b deki b=1000'dir. İki farklı b değeri olduğunda ise formül şu şekilde uygulanabilir:

$$ADC = [\ln(S1/S2)] / (b2 - b1)$$

Difüzyon gradiyentinin (b) büyüklüğünü hesaplamak için gradiyentin uygulama suresi ($\lambda$), gradiyent gücü (G), gradiyentler arası zaman (d) ve giromanyetik oran ($\gamma$) ile oluşturulmuş aşağıdaki formül kullanılmaktadır:

$b = \gamma 2\ G2\ \lambda 2\ (d - \lambda/3)$

İkinci yöntem olan ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama ise çok daha kolay ve güvenlidir, difüzyon görüntüleme protokolünde elde olunan otomatik ADC haritaları bunu sağlamaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek için çok hızlı sekanslar kullanmak gerekir. Günümüzde en yaygın single shot EPI metodu kullanılmaktadır. SE sekansa, 180 derece RF pulsu öncesi ve sonrası güçlü bir gradient puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. EPI SE T2 sekansta ise eşit büyüklükte ancak ters yönde bir gradient puls çifti eklenir. Birinci gradient pulsu, doku su molekülündeki protonlarda faz dağılımı (defaz) oluşturmak, ikinci gradient ise faz toplaması (refaz) oluşturmak içindir. Bu puls çifti arasındaki dönemde, hareketi kısıtlanmış protonlar (kısıtlanmış difüzyon) birinci pulsta defaze, ikinci pulsta ise refaze spinlerini oluşturarak yüksek sinyal verirler. Hareketli protonlar ise ikinci pulsta tam olarak refaze olamazlar ve bu durum sinyal kaybı ile sonuçlanır. Bu durumda difüzyon ağırlıklı görüntülemede serbest, hızlı difüzyon gösteren dokular düşük sinyalli (hipointens), kısıtlı difüzyon gösteren dokular ise yüksek sinyal intensitesinde (hiperintens) izlenecektir (119).

## 2.6. HİSTOGRAM ANALİZİ

Histogram, frekans dağılımının grafiksel bir temsilidir. Histogram analizi, bir ROI'de aynı sinyal intensitesine sahip piksel sayısını analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. Bir tümördeki sinyal yoğunluğunun dağılımını karakterize etmek ve tümör heterojenliğini tanımlamak için kullanılabilir; bu nedenle, MRG'nin çeşitli kanserler için kantitatif bir biyobelirteç olarak faydasını göstermek için histogram analizi kullanılabilir.

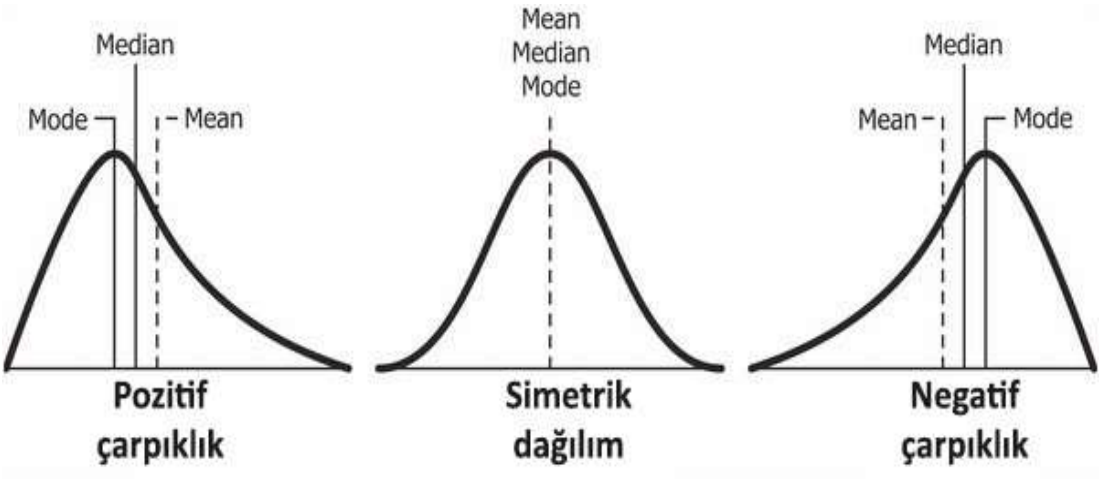
Parametrik haritaları analiz etmek için yeni bir teknik olarak, piksel dağılımına dayalı histogram analizi, tümör heterojenitesi hakkında nicel bilgi sağlayabilir. Bu yöntem, tümörleri ayırt etme ve derecelendirmede veya çeşitli organlarda tedaviye yanıtı öngörmede üstünlüğünü göstermiştir (120-125).

Normal dağılımda, dağılımın modu, aritmetik ortalaması ve medyan değeri birbirine eşittir. Ortalama değeri medyan değerinden farklı olan dağılımlara çarpık dağılım denilmektedir. Çarpıklık katsayısı normal dağılımda 0'dır. Çarpıklık katsayısı istatistiksel olarak farklı formüller ile hesaplanabilir. Pearson iki çarpıklık katsayısı ölçümü önermiştir.

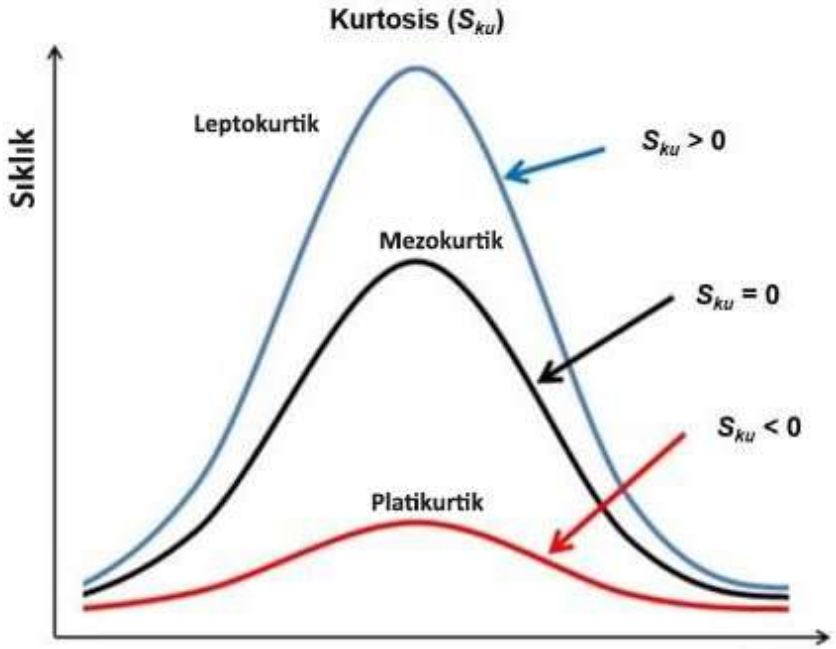
$$Ç_{P1} = \frac{\bar{x} - Mod}{s} \quad Ç_{P2} = \frac{3(\bar{x} - Medyan)}{s}$$

Dağılımdaki sayıların eğrinin sağında yoğunlaşması ile mod ve medyan aritmetik ortalamadan büyük olur. Bu durumda çarpıklık katsayısı negatif olarak bulunur. Eğrinin kuyruğunun solda olduğu bu dağılıma sola (soldan) çarpık dağılım denilir. Benzer şekilde dağılımdaki sayılar eğrinin solunda yoğunlaştığı durumda mod ve medyan aritmetik ortalamadan küçük olur ve çarpıklık katsayısı pozitif olarak bulunur. Bu dağılıma da sağa (sağdan) çarpık dağılım denir (Şekil 2.12.) (126). Basıklık katsayısı da normal dağılımda 0'dır. Pozitif basıklık katsayısı sivri dağılımı (leptokurtik), negatif basıklık katsayısı ise basık bir dağılımı (platikurtik) gösterir (Şekil 2.13).

Histogram analizinden, ortalama, minimum, maksimum, yüzdelik değerler, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) katsayıları hesaplanabilir.




**Şekil 2.13.** Çarpık dağılım




**Şekil 2.14.** Sivri ve basık dağılım

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Etik Kurulunun 26.02.2018 tarihli, 04-230-18 karar numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir.

## 3.1. OLGULAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2013 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında endoskopik biyopsi ile rektum kanseri tanısı almış ve lokal evreleme amacıyla alt abdomen MRG tetkiki gerçekleştirilmiş toplam 274 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların 68'i nKRT öncesi MRG tetkiki olmaması, 103'ü nKRT sonrası MRG tetkiki olmaması, 50'si başka bir merkezde opere edilmesi veya opere edilememesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen 52 hastadan 1'i ise görüntülerinin tanısal niteliğinin az olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

## 3.2. HASTA HAZIRLIĞI

Tüm hastalara bağırsak peristaltizmini uyarmamak amacıyla en az 5-6 saatlik açlık sonrası alt abdomen MRG incelemesi yapıldı. İnceleme öncesinde bağırsak temizliği ve antiperistaltik medikasyon uygulanmadı. Rektum distansiyonunu sağlamak amacıyla rektuma hava, sıvı ya da rektal jel verilmedi.

## 3.3. MRG PROTOKOLÜ

Manyetik rezonans görüntüleme 8 kanallı faz dizilimli yüzeyel sargı ile 3-T MR cihazında (Magnetom Verio; Siemens, Erlangen, Germany) gerçekleştirildi. MR incelemeleri, 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip (SIEMENS Verio) MR ünitesinde hastalar supin pozisyonundayken gerçekleştirildi. Rutin T2A, difüzyon ağırlıklı görüntüler ve kontrastlı T1A görüntüler elde edildi. Aksiyel serbest solunumlu DAG'ler, SPAIR yağ baskılama ile single-shot EPI sekans ile elde edildi. DAG'ler 3

farklı b değeri (50, 400, and 1000 s/mm$^2$) kullanıldı. Kullanılan MRG parametreleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

**Tablo 3.1.** Kullanılan MRG parametreleri

| *Parametreler* | T2 A TSE | T2 A TSE | T2 A TSE (HR) | T2 A TSE (HR) | T1 A FS CE TSE | T1 A FS CE TSE | DAG[a] EPI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Matriks boyutu** | 384*307 | 320*256 | 320*256 | 320*256 | 320*256 | 320* 256 | 320*288 |
| **Kesit kalınlığı (mm)** | 3.5 | 5.0 | 3.0 | 3.0 | 3.5 | 3.5 | 5.0 |
| **Distance factor** | 15% | 20% | 16% | 16% | 14% | 14% | 30% |
| **Repetition time (ms)** | 4500 | 5450 | 5460 | 5180 | 495 | 495 | 646 |
| **Echo time (ms)** | 104 | 93 | 58 | 58 | 12 | 12 | 11 |
| **Echo trains per slice** | 13 | 8 | 12 | 15 | 39 | 39 | 47 |
| **Flip angle (degrees)** | 120 | 150 | 145 | 135 | 140 | 140 | 140 |
| **Reduction factor** | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| **Averages** | 2 | 3 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 |
| **FoV (mm)** | 220 | 220 | 220 | 220 | 180 | 180 | 180 |
| **Oryantasyon** | Sagittal | Aksiyel | Oblik aksiyel | Oblik koronal | Oblik aksiyel | Oblik koronal | Aksiyel |
| **Bandwidth (Hz/Px)** | 250 | 260 | 260 | 260 | 260 | 260 | 260 |
| **Acquisition time (min:s)** | 4:05 | 2:18 | 4:54 | 6:00 | 4:31 | 3:35 | 3:06 |

CE= contrast-enhanced; DAG = difüzyon ağırlıklı görüntüleme; EPI= echo planar imaging; FS = fat suppressed; FoV = field of view; HR= high resolution; T1A= T1 ağırlıklı; T2 A = T2 ağırlıklı; TSE = turbo spin-echo.

[a] b değerleri: 50, 400, ve 1000 s/mm2.

## 3.4. GÖRÜNTÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

MRG görüntüleri iş istasyonuna (Syngo.via, Siemens Healthineers) aktarılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin ADC haritalarından daha yüksek çözünürlüğe sahip olmaları nedeniyle, tümörün aksiyel düzlemde en büyük ve en iyi görüldüğü 3 aksiyel DAG kesitinden tüm tümörü içerecek şekilde ROI'ler çizildi. Daha sonrasında bu ROI'ler ADC haritasına kopyalandı. ADC dağılımını değerlendirmek ve histogram analizi için özel yazılım (Syngo.via Oncology, Siemens Healthineers) kullanıldı. Her parametre için elde edilen 3 ölçümün ortalaması alınarak her hasta için minimum, maksimum, 10., 25., 50., 75. ve 90.

persentil ve ortalama ADC değerleri ile çarpıklık ve basıklık değerleri ADC histogram analizinden hesaplandı.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences Version 23 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınandı. 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 tedavi öncesi ve sonrası 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 kesme değeri saptamada reciever operator characteristics (ROC) analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olduğunda sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 4. BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen 51 hastadan %25,5'i kadın (n=13), %74,5'i erkekti (n=38). Hastaların yaş ortalamaları 59,2 idi (20-85).

Neoadjuvan kemoradyoterapi öncesindeki MRG bulguları ***Tablo 4.1***'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tüm tümörlerin anal girime uzaklığı, kraniokaudal uzunluğu ve kalınlığının minimum, maksimum ve ortalama değerleri

| | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std. Sapma |
|---|---|---|---|---|
| Anal girime uzaklığı (cm) | 2,5 | 16,0 | 7,198 | 3,1722 |
| Kraniokaudal uzunluğu (cm) | 3,0 | 13,0 | 6,192 | 1,9939 |
| Kalınlık (mm) | 10 | 40 | 17,80 | 5,689 |

**Tablo 4.2.** Mezorektal fasya (MRF) tutulum sıklığı ve yüzdeleri

| **MRF Tutulumu** | | |
|---|---|---|
| | Sıklık | Yüzde (%) |
| Var | 16 | 31,37255 |
| Yok | 26 | 50,98039 |
| Şüpheli | 9 | 17,64706 |
| Toplam | 51 | 100 |

**Tablo 4.3.** Ekstramural venöz invazyon (EMV) sıklık ve yüzdeleri.

| **EMV** | | |
|---|---|---|
| | Sıklık | Yüzde (%) |
| Var | 10 | 19,6 |
| Yok | 41 | 80,4 |
| Toplam | 51 | 100,0 |

Histopatolojik yanıt değerlendirme ile 5 hastada (%9,8) minimal yanıt (TRG 1), 31 hastada (%60,8) kısmi yanıt (TRG 2) ve 8 hastada (%15,6) tama yakın yanıt (TRG 3) ve 7 hastada (%13,7) tam yanıt (TRG 4) olduğu görüldü. Hasta sayılarının heterojen dağılımı nedeniyle hastalar; minimal yanıt (grup 1), kısmi yanıt (grup 2) ve tam/tama yakın yanıt (grup 3) gösteren hastalar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların KRT öncesindeki ADC histogram analizinden hesaplanan ortalama minimum, maksimum, 10., 25., 50., 75. ve 90. persentil ve $ADC_{ort}$ değerleri ile çarpıklık ve basıklık değerleri ***Tablo 4.4***'te verilmiştir. KRT sonrasındaki ADC histogram analizinden hesaplanan veriler de ***Tablo 4.5***'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Kemoradyoterapi öncesindeki ADC histogram analizinden elde edilen veriler.

| | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std. Sapma |
|---|---|---|---|---|
| Minimum | 137,000000 | 1069,333333 | 572,80065359 | 187,064575935 |
| 10. persentil | 465,433333 | 1354,300000 | 758,80980393 | 158,674312358 |
| 25. persentil | 555,416667 | 1549,000000 | 861,23692813 | 169,631967554 |
| 50. persentil | 695,000000 | 1765,500000 | 991,20751631 | 192,293926739 |
| 75. persentil | 842,083333 | 1985,083333 | 1148,48366014 | 215,149056675 |
| 90. persentil | 972,433333 | 2118,600000 | 1313,63594773 | 240,873643372 |
| Maksimum | 1176,666667 | 2345,000000 | 1672,38235296 | 287,870806850 |
| Ortalama | 724,335829 | 1757,590874 | 1015,07169949 | 185,203369401 |
| Basıklık | -,909084 | 2,820602 | ,71540216 | ,816596637 |
| Çarpıklık | -,308689 | 1,514247 | ,61139483 | ,402685807 |

**Tablo 4.5.** Kemoradyoterapi sonrasındaki ADC histogram analizinden elde edilen veriler.

| | Minimum | Maksimum | Ortalama | Std. Sapma |
|---|---|---|---|---|
| Minimum | 186,666667 | 1769,000000 | 866,80392157 | 368,887383755 |
| 10. persentil | 570,600000 | 1996,500000 | 1049,18888889 | 335,773928950 |
| 25. persentil | 612,000000 | 2140,750000 | 1186,47794119 | 340,485988488 |
| 50. persentil | 683,500000 | 2371,500000 | 1342,56372549 | 349,677996559 |
| 75. persentil | 774,625000 | 2476,000000 | 1508,42728757 | 374,979180617 |
| 90. persentil | 871,400000 | 2566,000000 | 1658,21993465 | 369,710308730 |
| Maksimum | 950,500000 | 2884,000000 | 1920,76470590 | 389,795014755 |
| Ortalama | 703,285606 | 2308,525000 | 1349,85577923 | 346,403515362 |
| Basıklık | -1,198728 | 2,954633 | ,21725628 | ,837833474 |
| Çarpıklık | -,825006 | 1,523192 | ,25328984 | ,486290470 |

Tüm hastaların KRT öncesindeki ortalama $ADC_{ort}$ değeri $1015x10^{-6}$ $mm^2$ /s ve KRT sonrasındaki ortalama $ADC_{ort}$ değeri $1349x10^{-6}$ $mm^2$ /s olarak hesaplandı. Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama ADC değeri KRT sonrasında anlamlı olarak artış göstermekteydi. Ancak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında bu anlamlı farklılığın kısmi yanıt gösteren ve tam/tama yakın yanıt gösteren gruplardan kaynaklandığı tespit edildi. Minimum yanıt gösteren hastaların KRT öncesinde ve sonrasında ortalama ADC değerleri de dahil olmak üzere hiçbir ADC ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

KRT öncesi ve KRT sonrası, ortalama ADC, çarpıklık ve basıklık değerleri ADC histogramından hesaplandı. ADC histogramında grup 2 ve 3'ün minimum, maksimum, 10., 25., 50., 75. ve 90. persentil, $ADC_{ort}$ değerleri ve çarpıklık değerleri KRT öncesi ve sonrası anlamlı değişiklikler gösterdi ($p < 0,05$). Ancak grup 1'in KRT öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı fark bulunmadı.

KRT sonrası ortalama, minimum, 10., 25., 50., 75. ve 90. persentil değerleri, çarpıklık ve basıklık değerleri grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı olarak farklıydı ($p < 0,05$) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** KRT sonrasındaki ADC histogram verilerinin tedavi yanıtına göre karşılaştırılması.

| | (I) | (j) | Ortalama Farkı (I-J) | *p* değeri |
|---|---|---|---|---|
| Ortalama | Minimal | Kısmi | -342,156105366 | ,089 |
| | | Tam ve tama yakın | **-464,787730500*** | **,023** |
| | Kısmi | Minimal | 342,156105366 | ,089 |
| | | Tam ve tama yakın | -122,631625134 | ,467 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **464,787730500*** | **,023** |
| | | Kısmi | 122,631625134 | ,467 |
| Minimum | Minimal | Kısmi | -340,678494626 | ,124 |
| | | Tam ve tama yakın | **-458,744444447*** | **,040** |
| | Kısmi | Minimal | 340,678494626 | ,124 |
| | | Tam ve tama yakın | -118,065949821 | ,543 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **458,744444447*** | **,040** |
| | | Kısmi | 118,065949821 | ,543 |
| 10. persentil | Minimal | Kısmi | -273,753440869 | ,194 |
| | | Tam ve tama yakın | **-407,874444453*** | **,047** |
| | Kısmi | Minimal | 273,753440869 | ,194 |
| | | Tam ve tama yakın | -134,121003584 | ,391 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **407,874444453*** | **,047** |
| | | Kısmi | 134,121003584 | ,391 |

**Tablo 4.6. (Devamı)** KRT sonrasındaki ADC histogram verilerinin tedavi yanıtına göre karşılaştırılması.

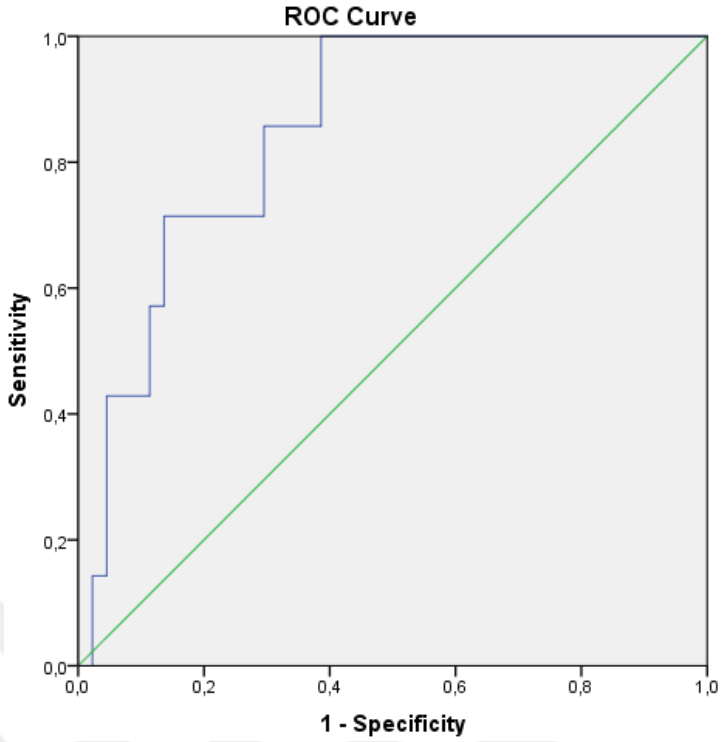
| | (I) | (j) | Ortalama Farkı (I-J) | *p* değeri |
|---|---|---|---|---|
| 25. persentil | Minimal | Kısmi | -317,243279585 | ,114 |
| | | Tam ve tama yakın | **-458,072222253*** | **,023** |
| | Kısmi | Minimal | 317,243279585 | ,114 |
| | | Tam ve tama yakın | -140,828942668 | ,356 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **458,072222253*** | **,023** |
| | | Kısmi | 140,828942668 | ,356 |
| 50. persentil | Minimal | Kısmi | -353,477419432 | ,076 |
| | | Tam ve tama yakın | **-495,000000067*** | **,015** |
| | Kısmi | Minimal | 353,477419432 | ,076 |
| | | Tam ve tama yakın | -141,522580634 | ,365 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **495,000000067*** | **,015** |
| | | Kısmi | 141,522580634 | ,365 |
| 75. persentil | Minimal | Kısmi | -397,282795755 | ,062 |
| | | Tam ve tama yakın | **-510,425000067*** | **,021** |
| | Kısmi | Minimal | 397,282795755 | ,062 |
| | | Tam ve tama yakın | -113,142204312 | ,572 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **510,425000067*** | **,021** |
| | | Kısmi | 113,142204312 | ,572 |
| 90. persentil | Minimal | Kısmi | -366,257741890 | ,093 |
| | | Tam ve tama yakın | **-449,137777667*** | **,047** |
| | Kısmi | Minimal | 366,257741890 | ,093 |
| | | Tam ve tama yakın | -82,880035776 | ,740 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **449,137777667*** | **,047** |
| | | Kısmi | 82,880035776 | ,740 |
| Maksimum | Minimal | Kısmi | -258,188171987 | ,359 |
| | | Tam ve tama yakın | -311,077777733 | ,276 |
| | Kısmi | Minimal | 258,188171987 | ,359 |
| | | Tam ve tama yakın | -52,889605746 | ,902 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | 311,077777733 | ,276 |
| | | Kısmi | 52,889605746 | ,902 |
| Basıklık | Minimal | Kısmi | ,771964283 | ,119 |
| | | Tam ve tama yakın | **1,122111259*** | **,023** |
| | Kısmi | Minimal | -,771964283 | ,119 |
| | | Tam ve tama yakın | ,350146976 | ,349 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **-1,122111259*** | **,023** |
| | | Kısmi | -,350146976 | ,349 |
| Çarpıklık | Minimal | Kısmi | ,349263365 | ,259 |
| | | Tam ve tama yakın | **,658040139*** | **,020** |
| | Kısmi | Minimal | -,349263365 | ,259 |
| | | Tam ve tama yakın | ,308776775 | ,089 |
| | Tam ve tama yakın | Minimal | **-,658040139*** | **,020** |
| | | Kısmi | -,308776775 | ,089 |

4 hastada ADC değerleri KRT'den sonra düşerek histogramda istisnai bir değişiklik gösterdi. Histogramları sağa çarpıklık gösteren bu dört hastanın ikisinde rezeke edilen örneklerin mikroskobik incelemesinde rezidü tümör hücresi gözlenmedi (patolojik tam yanıt).

KRT sonrası ADC histogramından ölçülen çarpıklık değeri, tam yanıt veren hastaları tespit etmek için ROC eğrisi altında 0,851 ($p < 0,05$) bir alanla en iyi tanı performansına sahipti (Tablo 4.7.). KRT yanıtını değerlendirmek için ROC analizinden hesaplanan sınır çarpıklık değeri %100 duyarlılık %61,4 özgüllük ile 0,210 olarak hesaplandı (Şekil 4.1).

**Tablo 4.7.** Tam yanıt veren hastaları tespit etmede KRT sonrasındaki ADC değerlerinin tanı performansları. (EAA: Eğri altında kalan alan)

| | **EAA** | ***p değeri*** |
|---|---|---|
| Minimum | ,724 | ,059 |
| 10. persentil | ,718 | ,067 |
| **25. persentil** | **,763** | **,027** |
| **50. persentil** | **,766** | **,025** |
| **75. persentil** | **,737** | **,046** |
| 90. persentil | ,685 | ,119 |
| Maksimum | ,640 | ,239 |
| **Ortalama** | **,744** | **,040** |
| Basıklık | ,601 | ,396 |
| **Çarpıklık** | **,851** | **,003** |




**Şekil 4.1.** Tam yanıtı öngörmede çarpıklık değerinin ROC eğrisi.

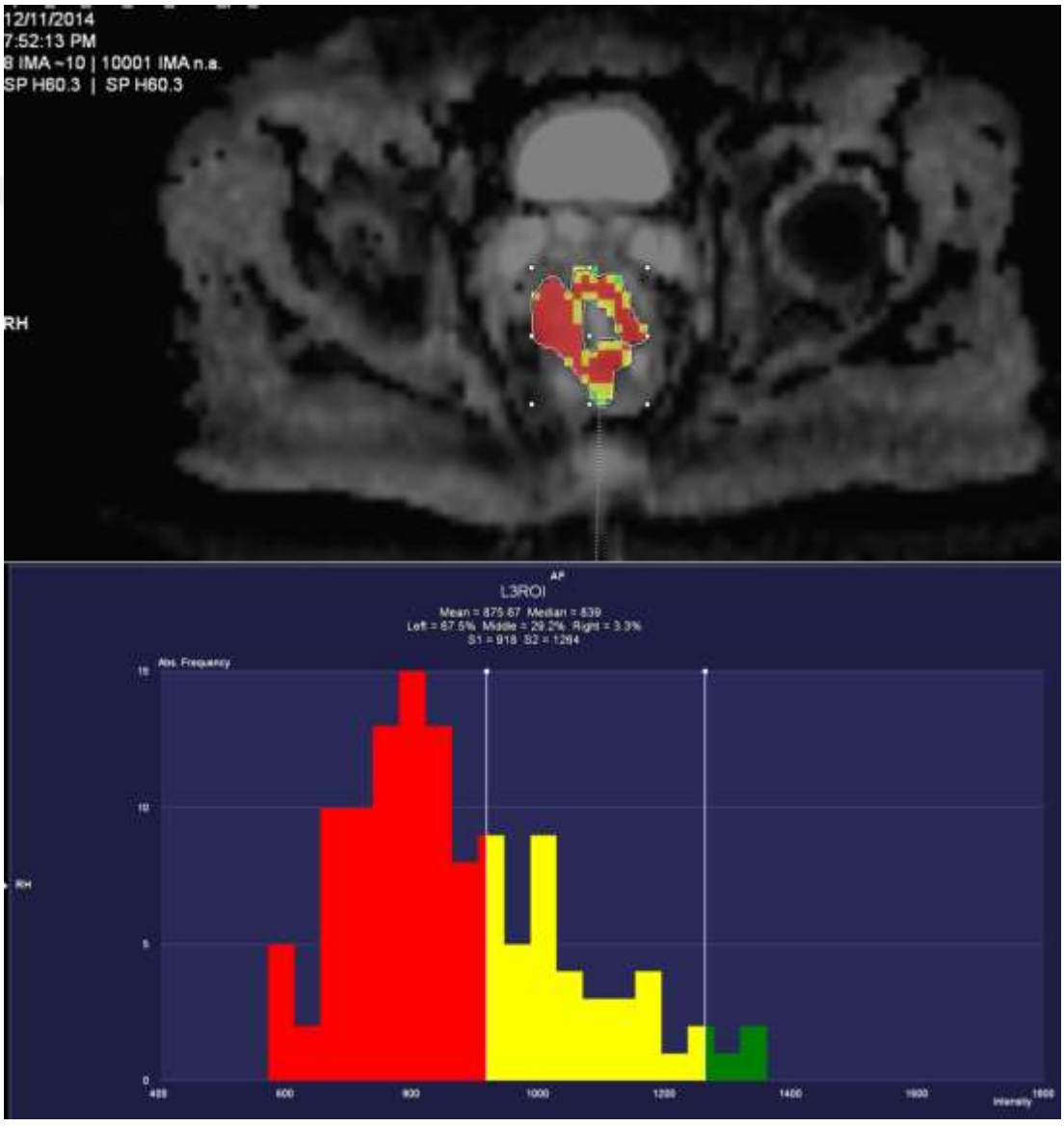
ADC histogram analizi, tedaviye az yanıt veren hastaların tanımlanmasına da yardımcı olabilir. Grup 1'i saptamak için en iyi tanısal performans 75. persentil ADC değerleridir (Tablo 4.8). ROC analizinden hesaplanan sınır 75. persentil ADC değerleri 1346x$10^{-6}$ $mm^2$ / s idi. Kesim değerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %70 idi.

**Tablo 4.8.** Minimal yanıt veren hastaları tespit etmede KRT sonrasındaki ADC değerlerinin tanı performansları. (EAA: Eğri altında kalan alan)

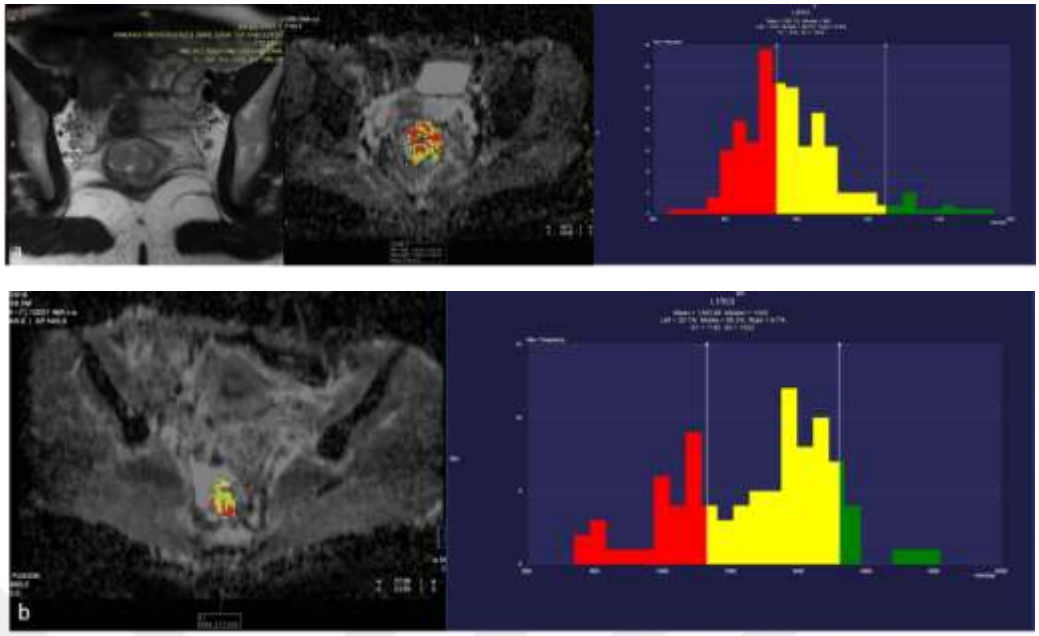
| | **EAA** | ***p değeri*** |
|---|---|---|
| **Minimum** | **,852** | **,010** |
| **10. persentil** | **,774** | **,046** |
| **25. persentil** | **,826** | **,018** |
| **50. persentil** | **,835** | **,015** |
| **75. persentil** | **,865** | **,008** |
| **90. persentil** | **,835** | **,015** |
| Maksimum | ,700 | ,145 |
| **Ortalama** | **,843** | **,012** |
| **Basıklık** | **,826** | **,018** |
| **Çarpıklık** | **,822** | **,019** |

Minimal yanıt veren grup ile tam/tama yakın yanıt veren grup arasında KRT öncesi ve sonrasındaki ADC değişimi (ΔADC) arasında anlamlı farklılık saptandı (p <0,05).

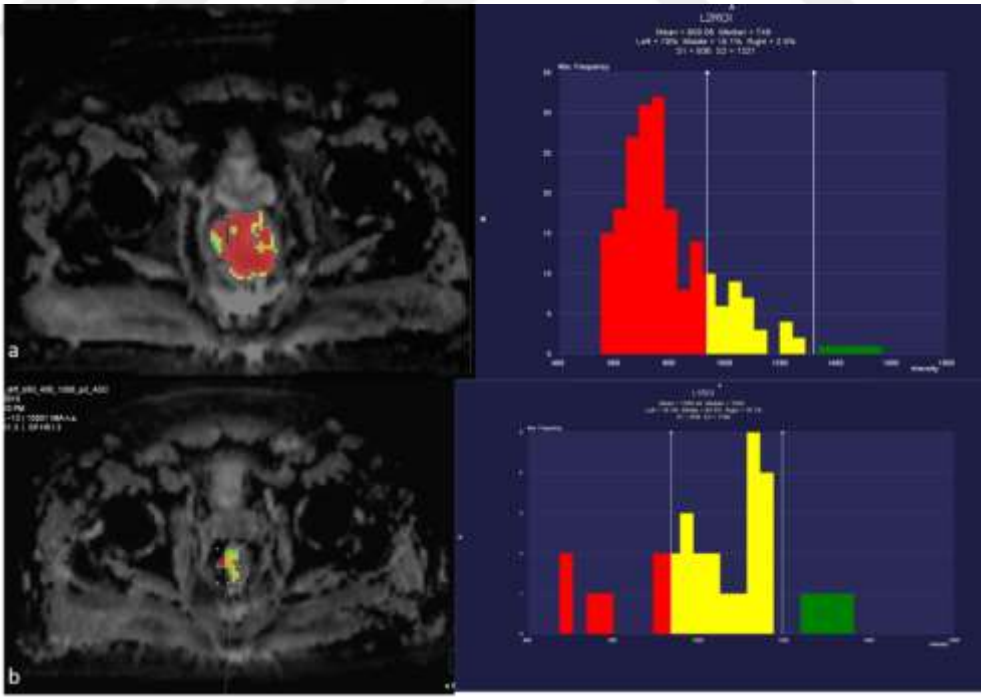
## 4.1. OLGU ÖRNEKLERİ



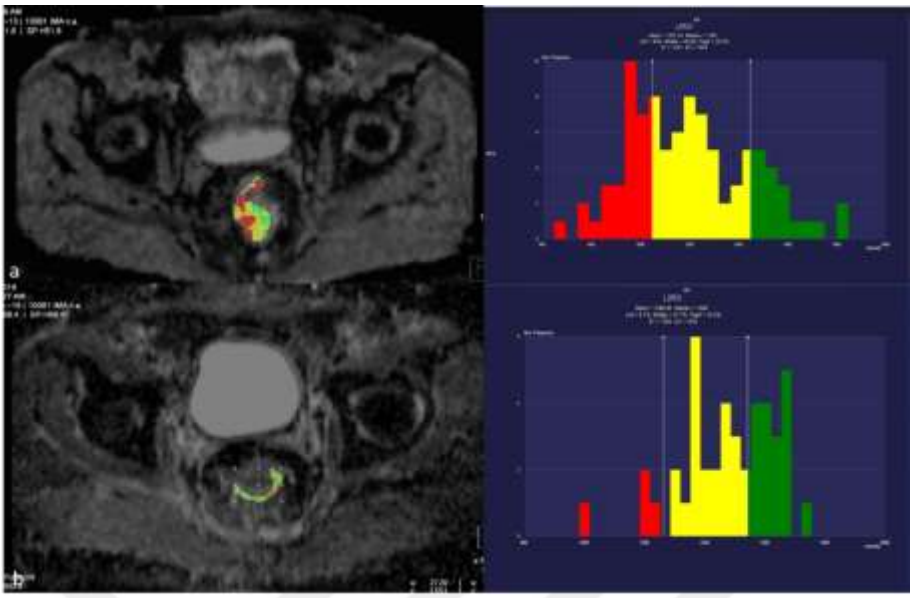

**Olgu 1.** 54 yaşında erkek hasta. Pre KRT difüzyon ağrılıklı görüntüsü ve ADC histogram eğrisi. (ypT3N0, kısmi yanıt). ADC değerlerinin eğrinin solunda yoğunlaştığı (Pozitif çarpıklık) görülüyor.



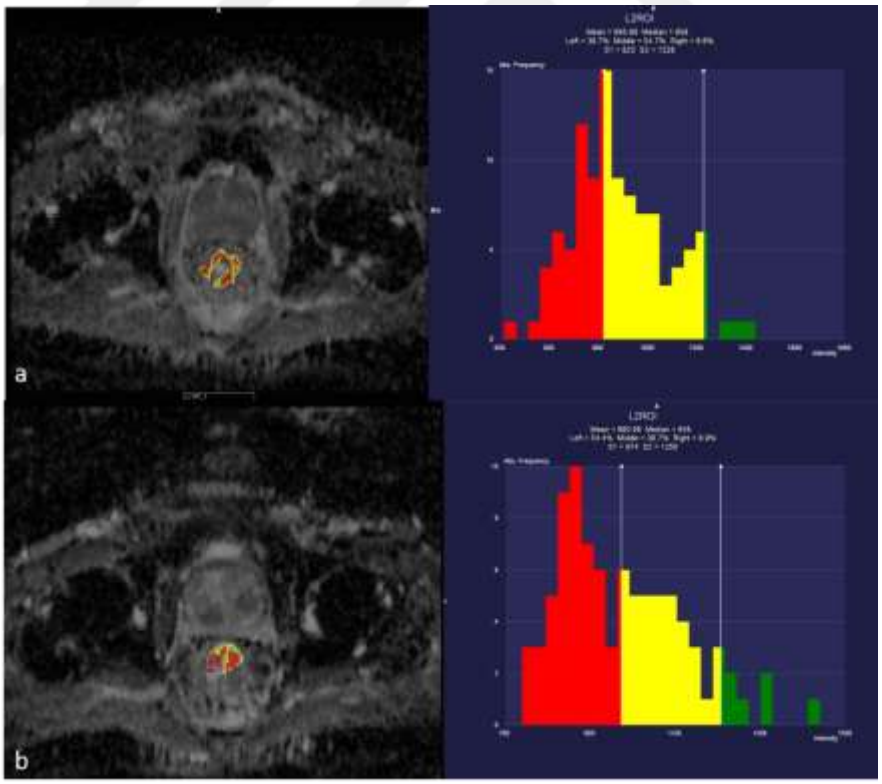
**Olgu 2.** a) 33 yaşında kadın hasta (ypT2N0, kısmi yanıt). PreKRT oblik aksiyel T2 AG ve ADC haritası görülüyor. ADC histogram eğrisinde değerler eğrinin solunda yoğunlaşıyor. b) PostKRT ADC haritası ve ADC histogram eğrisi görülüyor.



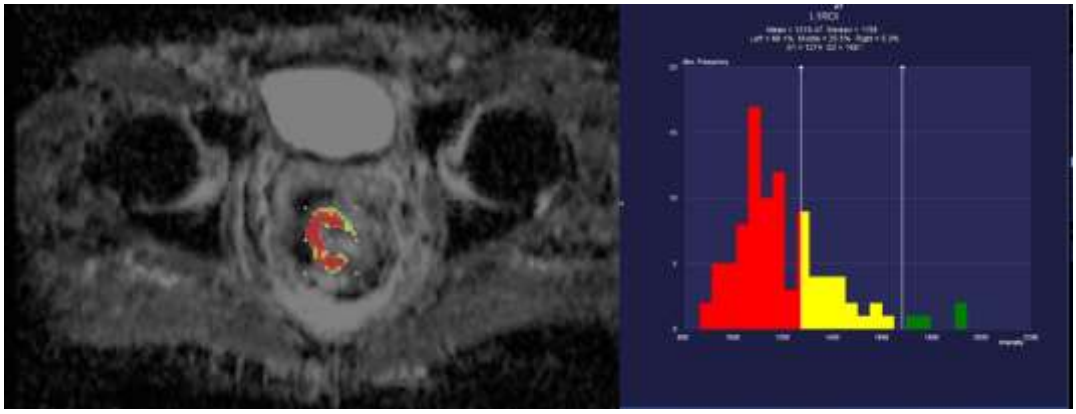
**Olgu 3.** 59 yaşında erkek hasta (ypT3N0, kısmi yanıt). Pre (a) ve post (b) KRT DAG (ADC haritası) ve ADC histogram eğrileri. PreKRT ADC histogram eğrisinde çarpıklık katsayısı 1,514247 olarak ölçüldü.



**Olgu 4.** 62 yaşında erkek hasta (tam yanıt). Pre (a) ve post (b) KRT DAG (ADC haritası) ve ADC histogram eğrileri.



**Olgu 5.** 79 yaşında erkek hasta (ypT4aNx, minimal regresyon). Pre (a) ve post (b) KRT DAG (ADC haritası) ve ADC histogram eğrileri. PostKRT ADC histogram eğrilerinde belirgin değişiklik olmadığı görülüyor.



**Olgu 6.** 57 yaşında erkek hasta (ypT3N1a, kısmi yanıt. DAG ve ADC histogram eğrisi görülüyor. Çarpıklık katsayısı 1,523 olarak ölçülmüş olup pozitif çarpıklık lehinedir.

# 5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra ve kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra 3. sıklıkta görülmektedir (1). Dünya çapında kansere bağlı mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Rektum kanserinin prognozu tümörün bağırsak duvarına invazyon derinliğine (T evresi), lenf nodu metastazının sayısına (N evresi), ekstramural venöz invazyon (EMVI), mezorektal fasya (MRF) tutulumu ile periton invazyonunun varlığına bağlıdır (3-7).

Rektum kanserinin temel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Ancak lokal rekürrensi azaltmak ve sağ kalım sürelerini artırmak amacıyla lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanmaktadır (5, 8). Küratif cerrahi rezeksiyona rağmen, 5 yıllık sağ kalım oranları %50-60'tır. Rektum kanserinde rezeke edilmemiş mikroskopik hastalık nedeniyle lokal başarısızlık riski vardır. Lokal rekürrensler tüm tedavi başarısızlığının üçte birinden sorumludur (9). Büyük bir bölümünde neden; lenfatik invazyon ve çevresel rezeksiyon sınırında (ÇRS) tümör pozitifliğidir (7, 10). Rektum kanserinde doğru evreleme tedaviyi yönlendirmesi açısından önemlidir. Rektum kanserinin ameliyat öncesi evrelemesi preoperatif kemoradyoterapiden fayda görebilecek hastaların; sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilecek sfinkter tutulumu olmayan ya da minimal olan hastaların belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır (10). Neoadjuvan KRT, adjuvan rejimlere göre daha yüksek sfinkter koruyucu operasyon oranları, daha düşük anastomoz darlığı ve daha iyi lokal kontrol sağlarken uzun dönem sağkalım oranları benzerdir (109). Son yıllarda KRT'ye klinik tam yanıt gösteren seçilmiş hastaların cerrahi yapılmadan takip edilebileceği görüşü gündeme gelmiştir (11-14). Bu nedenle tedaviye yanıtı tahmin edebilmek tedavi stratejisi açısından oldukça önemli olup MRG'nin tedaviye yanıtı tahmin etmede oldukça başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Konvansiyonel MRG, primer tümörün ve mezorektal fasyaya uzanımının değerlendirilmesinde oldukça değerlidir ancak rezidü tümörü fibrozisten ayırmada bazı sınırlamaları vardır (127). DAG ise invaziv olmayan fonksiyonel MRG tekniği olup biyolojik yapılar içerisindeki su moleküllerinin hareketine duyarlıdır. Su moleküllerinin hareketi biyolojik dokunun dansitesi, vaskülaritesi, ekstraselüler

sıvının viskozitesi ve hücre membranının bütünlüğü gibi bazı faktörlere bağlıdır. Yapılan bir metaanalizde rektum kanserinin neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cevabının tahmin edilmesinde MRG'nin %78 duyarlılık ve %81 özgüllükte olduğu gösterilmiştir (128). Napoletano ve ark.'nın 21 hasta ile yaptığı bir çalışmada, yanıt değerlendirmede konvansiyonel MRG'nin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %50 olarak bulunmuştur (129). Bununla birlikte incelemeye DAG'lerin eklenmesinin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %67'ye yükselttiğini belirtmişlerdir. KRT sonrasında tedavi yanıtını değerlendirmede DAG, protokolde mutlaka yer alması gereken bir incelemedir. ADC, DAG ölçümlerinden hesaplanmaktadır ve doku selülaritesi ile ilişkilidir. Tedavi sonrası rekürrensi veya rezidü tümör dokusunu, inflamatuar değişiklikler veya nekrozdan ayırmada yüksek özgüllüğe sahiptir (130). Malign kitlenin yoğun sellülaritesi hücreler arası mesafenin azalmasına ve görünür difüzyon katsayısında (ADC) düşmeye sebep olmaktadır. ADC haritalamanın prognozu ve neoadjuvan KRT'ye yanıtı öngörmede katkısı olduğu düşünülmektedir. Histogram analizi, tümörün biyolojik heterojenitesinin nicel bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yeniden evrelendirmede histogram analizindeki değişiklikler tümörün cevabının homojen olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir (15, 16).

Tedavi öncesi ve sonrası görüntülere histogram analizi uygulanarak tümör heterojenitesindeki değişiklik grafiksel olarak görselleştirilebilir ve histogramdan elde edilen tanımlayıcı parametreler ile ölçülebilir (131, 132).

Biz de çalışmamızda Enkhbaatar ve ark. (133) gibi histogram parametrelerinin tedavi yanıtını değerlendirmede prediktif değere sahip olduğunu gösterdik. KRT sonrası yanıt derecesinin artması ile histogram tepe noktasının yüksekliğinde azalma (negatif basıklık) ve ADC değerlerinde artış sonucunda histogram eğrisinde sola çarpıklık (negatif çarpıklık) gözlemledik.

Literatür ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da KRT sonrası ADC'nin hücre ölümü ve kısıtlayıcı bariyerlerin azalması nedeniyle KRT öncesi ADC'den önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmektedir (129, 133, 134).

Hastalarımızın dördünde, ADC değerleri KRT'den sonra düşerek histogramda istisnai bir değişiklik gösterdi. Histogramları sağa çarpıklık gösteren bu dört hastanın ikisinde rezeke edilen örneklerin mikroskobik incelemesinde rezidü tümör hücresi

gözlenmedi (patolojik tam yanıt). Benzer durum başka çalışmalarda da izlenmiş olup bu durum, KRT'nin interstisyel fibrozisin artmasına yol açması ile hücre dışı hacimde serbest difüzyonu azaltmasına bağlanmıştır. Tedavinin sonunda, bağ doku üretiminin artmasının ve hücre membranındaki Na+/K+-ATPaz pompasının bozulması ile birlikte ekstraselüler sıvının intraselüller alana geçmesi sonucu oluşan sitotoksik ödemin ADC'yi azalttığı varsayılabilir (133, 135, 136).

Literatürde, ADC farkı ortalama ADC değerlerine göre daha yüksek oranda duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (137). Bizim çalışmamızda da minimal yanıt veren grup ile tam/tama yakın yanıt veren grup arasında KRT öncesi ve sonrasındaki ADC değişimi (ΔADC) arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Literatürde ADC histogram analizinin kullanıldığı çalışmalarda, en iyi tanısal değere sahip parametre çeşitlilik göstermektedir. Choi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, KRT sonrasındaki minimum, 10., 25., 50. ve 75. persentil ile ortalama ADC değerlerinde, tam yanıt veren hasta grubu ile tam olmayan yanıt veren hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Tam yanıt veren hasta grubunun tespitinde en iyi tanı performansı gösteren parametre olarak 25. persentil değerini göstermişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da kısmen benzer şekilde KRT sonrası ortalama yüzde 25, 50, 75. değerler, çarpıklık ve basıklık değerleri grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı olarak farklıydı ($p <0,05$). Ancak KRT sonrası ADC histogramından ölçülen çarpıklık değeri, tam yanıt veren hastaları tespit etmek için ROC eğrisi altında 0,851 ($p <0,05$) bir alanla en iyi tanı performansına sahipti. Çarpıklık kesme değeri 0,210 olarak alındığında ADC histogramının KRT yanıtını değerlendirmede duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %61,4 olarak belirlendi.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız küçük bir gruptan oluşmaktadır (n=51). Ayrıca gruplar arasında hasta sayılarında dengesiz bir dağılım mevcuttur. Çalışma, retrospektif olarak düzenlenmiş olup hasta seçiminde yanlılığa açık hale gelmiştir.

# 6. SONUÇ

Rektum kanserinde en uygun cerrahi tedavi yönteminin belirlenmesinde tedaviye cevabın doğru değerlendirilmesi önemlidir.

Çalışmamızın sonucunda difüzyon MRG ve ADC histogram analizinin rektum kanserinde KRT sonrası preoperatif tedavi yanıtı için iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

KRT yanıtını değerlendirmek için ROC analizinden hesaplanan çarpıklık katsayısının kesme değeri 0,210'dur. İleride daha büyük bir örneklem ile yapılacak çalışmaların ADC histogram analizinde yanıt derecesinin saptanması için kesme değerini doğrulayacağını umuyoruz.

# ÖZET


## REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİ YANITINI ÖNGÖRMEDE TÜMÖR ADC DEĞERİNİN TANISAL ETKİNLİĞİ

**Amaç:** Lokal ilerlemiş rektum kanserli hastalarda kemoradyoterapi (KRT) cevabının öngörülmesinde görünen difüzyon katsayısının (ADC) ve ölçülen ADC değerlerinden elde edilen histogram eğrilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Kasım 2013-Temmuz 2019 tarihleri arasında neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası rektum kanseri nedeniyle ameliyat edilen toplam 51 hasta çalışmaya dahil edildi. KRT öncesi ve sonrası elde edilen konvansiyonel MR ve difüzyon ağırlıklı görüntüler retrospektif olarak değerlendirildi. Tümör içeren ROI'ler seçilen 3 aksiyel görüntüde çizildi. ADC dağılımını değerlendirmek ve histogram analizi için özel yazılım kullanıldı. KRT sonrası ADC histogramından ADC kesme değerleri, KRT yanıtını değerlendirmek için ROC analizinden hesaplandı.

**Bulgular:** Histopatolojik analizde 5 hastada (%9.8) minimal yanıt (grup 1), 31 hastada (%60.8) kısmi yanıt (grup 2) ve 15 hastada (%29.4) tam veya tama yakın yanıt vardı (grup 3). ADC histogramında, grup 2 ve 3'ün minimum, maksimum, 10., 25., 50., 75. ve 90. persentil, ortalama ADC değerleri ve çarpıklık değerleri KRT öncesi ve sonrası anlamlı değişiklikler gösterdi, ancak grup 1 değerleri arasında fark bulunmadı. KRT ve çarpıklık ile basıklık sonrası ortalama, yüzde 25., 50. ve 75. persentil ADC değerleri grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı olarak farklıydı. KRT sonrası ADC histogramından ölçülen çarpıklık değeri, tam yanıt veren hastaları tespit etmek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi altında 0,851 ($p < 0,05$) bir alanla en iyi tanı performansına sahipti. KRT yanıtını değerlendirmek için ROC analizinden hesaplanan çarpıklık kesme değeri %100 duyarlılık ve %61,4 özgüllük ile 0,210 olarak hesaplandı.

**Tartışma:** Küçük örneklem boyutuna rağmen, bu çalışma lokal ileri rektum kanserli hastalarda neoadjuvan KRT sonrası patolojik yanıtı öngörmek için ADC histogram analizinin yararlılığını göstermiştir**.**



**Anahtar Kelimeler:** Rektum kanseri, manyetik rezonans görüntüleme, ADC, histogram analizi

# ABSTRACT

## DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF TUMOR ADC VALUES IN PREDICTION OF PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY RESPONSE IN RECTUM CANCER

**Purpose:** To retrospectively evaluate apparent diffusion coefficient (ADC) histograms in the prediction of chemoradiotherapy (CRT) response in patients with locally advanced rectal cancer (LARC).

**Material and method:** A total of 51 patients who underwent surgery in our institution for rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) between November 2013 and July 2019 were enrolled. Conventional MR and diffusion-weighted images obtained before and after CRT were evaluated retrospectively. All tumor-containing ROIs were drawn in 3 selected axial images and a special software for histogram analysis was used to evaluate ADC distribution. Cutoff ADC values from post-CRT ADC histogram were calculated from ROC analysis for evaluating CRT response.

**Results:** At histopathological analysis, 5 patients (9.8%) had minimal response (group 1), 31 patients (60.8%) had partial response (group 2) and 15 patients (29.4%) had complete or nearly complete response (group 3). In ADC histogram, minimum, maximum, 10th, 25th, 50th, 75th and 90th percentile, mean ADC values and skewness values of groups 2 and 3 showed significant changes before and after CRT, but no difference was found within group 1 values. The mean, 25th, 50th, 75th percent ADC values after CRT and skewness and kurtosis values were significantly different between group 1 and group 3. Skewness value from the ADC histogram in post-CRT MRI had the best diagnostic performance with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0,851 ($p<0,05$) for detecting complete response group. The cutoff skewness value calculated from ROC analysis was 0,210 for evaluating CRT response. The sensitivity and specificity of the cutoff value were 100% and 61,4%.

**Conclusion:** Despite small sample size, this study demonstrated the usefulness of ADC histogram analysis as a marker for predicting pathological response after neoadjuvant CRT in LARC patients.



**Keywords:** Rectum cancer, magnetic resonance imaging, ADC, histogram analysis

# KAYNAKÇA


1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
2. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention--an overview of the science. Gastroenterology. 2004;126(5):1423-47.
3. Tang R, Wang JY, Chen JS, Chang-Chien CR, Tang S, Lin SE, et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. J Am Coll Surg. 1995;180(6):705-12.
4. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg. 1980;67(6):439-42.
5. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet. 1994;344(8924):707-11.
6. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. J Clin Pathol. 1995;48(9):849-55.
7. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. Hum Pathol. 1994;25(5):498-505.
8. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. Br J Surg. 1996;83(3):293-304.
9. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Rectal Cancer. Acta Oncologica. 2003;42(5-6):476-92.
10. Laghi A, Ferri M, Catalano C, Baeli I, Iannaccone R, Iafrate F, et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. Abdominal Imaging. 2002;27(4):425-31.

11. 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.

12. 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.

13. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. Lancet Oncol. 2016;17(2):174-83.

14. Li J, Liu H, Yin J, Liu S, Hu J, Du F, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. Oncotarget. 2015;6(39):42354-61.

15. 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.

16. 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.

17. Sadler TW. Langman's medical embryology. 14 ed: Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.

18. Arıncı K EA. Anatomi. Dördüncü Basım ed: Güneş Kitabevi; 2006. 256-61 p.

19. 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.

20. Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Forty-first edition ed2016.

21. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically oriented anatomy: Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

22. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histology and cell biology: an introduction to pathology: Philadelphia: Elsevier; 2020.

23. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter FH. Netter's essential histology: Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013.

24. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.

25. Perkins VKAKAJCASLRJA. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Ninth edition ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.

26. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348(10):919-32.

27. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. Gastroenterology. 2005;128(6):1696-716.

28. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, Abeloff MD. Abeloff's clinical oncology. Sixth edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

29. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 1996;87(2):159-70.

30. Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Mol Med. 2007;7(1):29-46.

31. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. Gastroenterology. 2009;137(5):1621-7.

32. Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 1996;110(4):1028-30.

33. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med. 1995;332(13):839-47.

34. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, Griffioen G, Nagengast FM, Schouten WR, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(3):374-8.

35. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. Cancer Causes Control. 2013;24(6):1207-22.

36. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. Bmj. 2000;321(7264):805-8.

37. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. South Med J. 1991;84(5):575-8.

38. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Cancer. 1986;57(9):1866-70.

39. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2005;93(4):399-405.

40. Lavery IC, López-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. Treatment of colon and rectal cancer. Surg Clin North Am. 2000;80(2):535-69, ix.

41. Durdey P, Williams NS. The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. Br J Surg. 1984;71(10):787-90.

42. Nicholls RJ, Galloway DJ, Mason AY, Boyle P. Clinical local staging of rectal cancer. Br J Surg. 1985;72 Suppl:S51-2.

43. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. Am J Surg. 1989;157(3):299-302.

44. Latournerie M, Jooste V, Cottet V, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous colorectal cancers. Br J Surg. 2008;95(12):1528-33.

45. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M. Colorectal tumors: the histology report. Dig Liver Dis. 2011;43 Suppl 4:S344-55.

46. Gore RM. Colorectal cancer. Clinical and pathologic features. Radiol Clin North Am. 1997;35(2):403-29.

47. Zampino MG, Labianca R, Beretta GD, Magni E, Gatta G, Leonardi MC, et al. Rectal cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2009;70(2):160-82.

48. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. Diseases of the Colon & Rectum. 1980;23(8):605-11.

49. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol. 1998;15(2):66-71.

50. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? Int J Colorectal Dis. 2003;18(5):385-91.

51. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2004;4(2):124-32.

52. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. Br J Surg. 1999;86(1):17-28.

53. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. World J Gastroenterol. 2008;14(22):3504-10.

54. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. Radiology. 2004;232(2):335-46.

55. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum. 1999;42(6):770-5.

56. Kauer WK, Prantl L, Dittler HJ, Siewert JR. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis. Surg Endosc. 2004;18(7):1075-8.

57. Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. Dis Colon Rectum. 1993;36(2):200-5.

58. Maier A, Fuchsjäger M. Preoperative staging of rectal cancer. Eur J Radiol. 2003;47(2):89-97.

59. Thoeni RF, Moss AA, Schnyder P, Margulis AR. Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography. Radiology. 1981;141(1):135-8.

60. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, Sézeur A, Mallet A, Bigot JM, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. Arch Surg. 1990;125(3):385-8.

61. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schröder W, Lindemann DG, Dienes HP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. Ann Surg Oncol. 1999;6(6):579-81.

62. Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, et al. CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology. 1996;200(2):443-51.

63. Angelelli G, Macarini L, Lupo L, Caputi-Jambrenghi O, Pannarale O, Memeo V. Rectal carcinoma: CT staging with water as contrast medium. Radiology. 1990;177(2):511-4.

64. Chiesura-Corona M, Muzzio PC, Giust G, Zuliani M, Pucciarelli S, Toppan P. Rectal cancer: CT local staging with histopathologic correlation. Abdom Imaging. 2001;26(2):134-8.

65. Okizuka H, Sugimura K, Ishida T. Preoperative local staging of rectal carcinoma with MR imaging and a rectal balloon. J Magn Reson Imaging. 1993;3(2):329-35.

66. Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, Bechtold RI, Wolfman NT, Scharling ES, et al. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. J Surg Oncol. 1997;64(4):312-7.

67. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Polettini E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging. Diseases of the Colon & Rectum. 2000;43(3):338-45.

68. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Schnall M, Ginsberg G, Kochman M. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. Abdom Imaging. 2000;25(1):75-80.

69. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. Eur Radiol. 2007;17(2):379-89.

70. Lindmark G, Elvin A, Påhlman L, Glimelius B. The value of endosonography in preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 1992;7(3):162-6.

71. Kim CK, Kim SH, Chun HK, Lee WY, Yun SH, Song SY, et al. Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2006;16(5):972-80.

72. Chun H-K, Choi D, Kim MJ, Lee J, Yun SH, Kim SH, et al. Preoperative Staging of Rectal Cancer: Comparison of 3-T High-Field MRI and Endorectal Sonography. American Journal of Roentgenology. 2006;187(6):1557-62.

73. Fütterer JJ, Yakar D, Strijk SP, Barentsz JO. Preoperative 3T MR imaging of rectal cancer: local staging accuracy using a two-dimensional and three-dimensional T2-weighted turbo spin echo sequence. Eur J Radiol. 2008;65(1):66-71.

74. Winter L, Bruhn H, Langrehr J, Neuhaus P, Felix R, Hänninen LE. Magnetic resonance imaging in suspected rectal cancer: determining tumor localization, stage, and sphincter-saving resectability at 3-Tesla-sustained high resolution. Acta Radiol. 2007;48(4):379-87.

75. Sani F, Foresti M, Parmiggiani A, D'Andrea V, Manenti A, Amorotti C, et al. 3-T MRI with phased-array surface coil in the local staging of rectal cancer. Radiol Med. 2011;116(3):375-88.

76. Hoeffel C, Mulé S, Laurent V, Bouché O, Volet J, Soyer P. Primary rectal cancer local staging. Diagn Interv Imaging. 2014;95(5):485-94.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. Brown G. Thin section MRI in multidisciplinary pre-operative decision making for patients with rectal cancer. Br J Radiol. 2005;78 Spec No 2:S117-27.

81. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, Rengo M, Mercantini P, Ferri M, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR Imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. Radiographics. 2006;26(3):701-14.

82. Lahaye MJ, Lamers WH, Beets GL, Beets-Tan RGH. MR Anatomy of the Rectum and the Mesorectum. Benign Anorectal Diseases: Diagnosis with Endoanal and Endorectal Ultrasound and New Treatment Options. Milano: Springer Milan; 2006. p. 67-77.

83. 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.

84. Beets-Tan RGH. MRI in rectal cancer: the T stage and circumferential resection margin. Colorectal Disease. 2003;5(5):392-5.

85. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg. 2002;89(3):327-34.

86. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. 2017;28:iv22-iv40.

87. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol. 2001;177(2):343-8.

88. Koh DM, Brown G, Husband JE. Nodal staging in rectal cancer. Abdom Imaging. 2006;31(6):652-9.

89. Bjelovic M, Kalezic V, Petrovic M, Pesko P, Usaj SK, Marinkovic J, et al. Correlation of macroscopic and histological characteristics in the regional lymph nodes of patients with rectal and sigmoidal adenocarcinoma. Hepatogastroenterology. 1998;45(20):433-8.

90. 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.

91. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345(9):638-46.

92. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. Jama. 1990;264(11):1444-50.

93. Neary P, Makin GB, White TJ, White E, Hartley J, MacDonald A, et al. Transanal endoscopic microsurgery: a viable operative alternative in selected patients with rectal lesions. Ann Surg Oncol. 2003;10(9):1106-11.

94. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1993;341(8843):457-60.

95. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986;1(8496):1479-82.

96. Enker WE. Potency, Cure, and Local Control in the Operative Treatment of Rectal Cancer. Archives of Surgery. 1992;127(12):1396-402.

97. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982;69(10):613-6.

98. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet. 1986;2(8514):996-9.

99. Martling A, Holm T, Bremmer S, Lindholm J, Cedermark B, Blomqvist L. Prognostic value of preoperative magnetic resonance imaging of the pelvis in rectal cancer. Br J Surg. 2003;90(11):1422-8.

100. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. Ann Surg. 1995;221(6):778-86; discussion 86-7.

101. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(17):1731-40.

102. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. Dis Colon Rectum. 2002;45(7):895-903.

103. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2010;11(9):835-44.

104. Påhlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjödahl R, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg. 2007;94(10):1285-92.

105. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. Br J Radiol. 2005;78(934):934-8.

106. Bonnen M, Crane C, Vauthey JN, Skibber J, Delclos ME, Rodriguez-Bigas M, et al. Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(4):1098-105.

107. Feliu J, Calvillo J, Escribano A, de Castro J, Sánchez ME, Mata A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT–leucovorin plus radiotherapy. Annals of Oncology. 2002;13(5):730-6.

108. Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, Torregrosa M, Campos JM, Garcera S, et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. J Clin Oncol. 2004;22(15):3016-22.

109. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol. 2009;27(31):5124-30.

110. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis. 1997;12(1):19-23.

111. 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.

112. 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.

113. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. Radiographics. 2019;39(2):367-87.

114. 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.

115. 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.

116. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer. 2002;94(4):1121-30.

117. Intven M, Reerink O, Philippens ME. Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer: pathological response prediction after neo-adjuvant radiochemotherapy. Strahlenther Onkol. 2013;189(2):117-22.

118. Gelal F. CM, Sarp A. F.. Radyoloji Fiziği. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2020.

119. Bushong SC, Clarke G. Magnetic resonance imaging: physical and biological principles. St. Louis: Elsevier Mosby; 2015.

120. Ahn SJ, Choi SH, Kim YJ, Kim KG, Sohn CH, Han MH, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of standard and high B-value diffusion MR imaging in head and neck squamous cell carcinoma: a correlation study with histological grade. Acad Radiol. 2012;19(10):1233-40.

121. Suo ST, Chen XX, Fan Y, Wu LM, Yao QY, Cao MQ, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient at 3.0 T in urinary bladder lesions: correlation with pathologic findings. Acad Radiol. 2014;21(8):1027-34.

122. Ma X, Zhao X, Ouyang H, Sun F, Zhang H, Zhou C. Quantified ADC histogram analysis: a new method for differentiating mass-forming focal pancreatitis from pancreatic cancer. Acta Radiol. 2014;55(7):785-92.

123. Ryu YJ, Choi SH, Park SJ, Yun TJ, Kim JH, Sohn CH. Glioma: application of whole-tumor texture analysis of diffusion-weighted imaging for the evaluation of tumor heterogeneity. PLoS One. 2014;9(9):e108335.

124. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade. Acta Radiol. 2014;55(10):1270-7.

125. Cho SH, Kim GC, Jang YJ, Ryeom H, Kim HJ, Shin KM, et al. Locally advanced rectal cancer: post-chemoradiotherapy ADC histogram analysis for predicting a complete response. Acta Radiol. 2015;56(9):1042-50.

126. Doane DP, Seward LE. Measuring Skewness: A Forgotten Statistic? Journal of Statistics Education. 2011;19(2):null-null.

127. 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.

128. 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.

129. 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;44(11):3664-73.

130. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzer F, Roels S, Penninckx F, Van Cutsem E, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(2):863-70.

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. 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 [Internet]. 2016 2016; 3:[145-52 pp.]. Available from: http://europepmc.org/abstract/MED/27489868

https://doi.org/10.1016/j.ejro.2016.06.003

https://europepmc.org/articles/PMC4959919

https://europepmc.org/articles/PMC4959919?pdf=render.

135. Hein PA, Kremser C, Judmaier W, Griebel J, Pfeiffer KP, Kreczy A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. Eur J Radiol. 2003;45(3):214-22.

136. Kremser C, Judmaier W, Hein P, Griebel J, Lukas P, de Vries A. Preliminary results on the influence of chemoradiation on apparent diffusion coefficients of primary rectal carcinoma measured by magnetic resonance imaging. Strahlenther Onkol. 2003;179(9):641-9.

137. 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.