



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM TÜMÖRLERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ SONRASI
TEDAVİ YANITININ MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE MANYETİK TRANSFER ORANININ KATKISI**

DR. MURAT FİDAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

[SAMSUN-2021](#)



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ EVRE REKTUM TÜMÖRLERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ SONRASI
TEDAVİ YANITININ MULTİPARAMETRİK
MANYETİK REZONANS İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE MANYETİK TRANSFER ORANININ KATKISI

Dr. Murat FİDAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Selim NURAL

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin planlama, hazırlama ve yazma sürecinde, yardım ve katkılarını asla esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak Radyoloji alanındaki eğitimimde büyük payı olan, hayatım boyunca örnek alacağım danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Selim NURAL' a,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında iyi bir çalışma ve eğitim ortamı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Meltem Ceyhan BİLGİCİ olmak üzere, Prof. Dr. Murat DANACI, Prof. Dr. Lütfi İNCESU, Prof. Dr. Hüseyin AKAN, Prof. Dr. Muzaffer ELMALI, Prof. Dr. Ahmet Veysel POLAT, Prof. Dr. İlkay Koray BAYRAK, Doç. Dr. Kerim Aslan, Doç. Dr. Ayşegül İDİL SOYLU, Doç. Dr. İlkay ÇAMLIDAĞ, Doç. Dr. Aslı TANRIVERMİŞ SAYIT, Dr. Öğretim Üyesi Fatih UZUNKAYA ve Dr. Öğretim Üyesi Aysu Başak ÖZBALCI' ya;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve bölümümüzün tüm çalışanlarına;

Beni bugünlere getiren, tüm hayatım ve tıpta uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime;

Tez hazırlama sürecim boyunca her türlü güçlüğe karşı yanımda olan, beni sürekli motive eden, cesaretlendiren değerli eşim Elif ŞATIR FİDAN' a,

İstatistik aşamasında kaybolduğum anlarda beni bataklıktan adeta çekip çıkaran Dr. İshak PEYNİRCİ' ye

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

BEYAN

Lokal ileri evre rektum tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tedavi yanıtının multiparametrik manyetik rezonans ile değerlendirilmesi ve manyetik transfer oranının katkısı başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka hiçbir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

ÖZET

Lokal İleri Evre Rektum Tümörlerinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Tedavi Yanıtının Multiparametrik Manyetik Rezonans ile Değerlendirilmesi ve Manyetik Transfer Oranının Katkısı

Amaç: Lokal ileri evre rektal tümörlerin neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası tümör yanıtının belirlenmesinde; multiparametrik MRG incelemesinde uygulanan morfolojik ve fonksiyonel sekanslar ile bu sekanslardan elde edilen hacim değerlerinin tek tek ve birlikte kullanımının etkinliğini araştırmaktır. Bunlara ek olarak henüz rutin kullanıma girmemiş olan manyetik transfer (MT) görüntülemenin tedaviye tam yanıt veren ile vermeyenlerin ayırımında kullanılabilecek ek bir parametre olup olmadığı değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya rektal MRG incelemesinde lokal ileri evre rektum adenokarsinomu saptanan, neoadjuvan KRT sonrası yanıt açısından kontrol rektal MRG incelemesi yapıp opere edilen toplam 46 olgu dahil edildi. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Tedaviye patolojik yanıt, Mandard skoru ile belirlendi. Mandard skoruna göre olgular tam yanıt veren ve tam yanıt vermeyenler olarak iki gruba ayrıldı. MRG’de, tedaviye tam yanıtın belirlenmesinde tedavi öncesi ve sonrasında alınan göreceli T2A sinyal intensite (gT2A SI) ve ADC (görünüştteki difüzyon katsayısı) değerleri ile tüm tümör hacimleri, dinamik kontrastlı görüntülerde (DKG) tüm tümör hacimleri, semikantitatif kontrastlanma değerleri kullanıldı. Bunlara ek olarak tedavi sonrası manyetik transfer oranı (MTO) değerleri ölçüldü. Ölçülen değerlerin tek başına veya kombine olarak kullanılmasının tam yanıtı belirlemedeki tanısal faydası tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile incelendi.

Bulgular: Patolojik tam yanıt durumuna göre gT2A SI ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde; iki gruptan elde edilen Pre ve Post KRT SI değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,066$). Farklı ROI konumlandırma yöntemleri ile her iki gruptan elde edilen ADC ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde; tek kesit ADC ve üç dairesel ROI metodu ile elde edilen ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı. Bununla birlikte, tüm tümör hacmi ADC metodu ile elde edilen post KRT ADC değeri, ADC değeri değişimi (ΔADC) ve ADC değeri yüzde değişimi ($\% \Delta ADC$) açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0,028$,

p=0,030 ve p=0,045). Her iki gruptaki T2A, ADC ve DKG'den elde edilen hacim ölçümleri değerlendirildiğinde; DKG'de Pre-KRT ve Post-KRT hacim değeri arasında, hacim değişimi (ΔH DKG) ve hacim yüzde değişimi ($\% \Delta H$ DKG) açısından anlamlı fark varken, ADC'de Pre ve Post KRT hacim değeri ve hacim değişimi (ΔH ADC), T2A'da ise sadece Pre ve Post KRT hacim değeri arasında anlamlı fark vardı. ROC analizi ile tam yanıt veren ile vermeyenlerin belirlenmesinde kullanılacak ADC eşik değeri $1,095 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ alındığında, sensitivite %77,8, spesifite %51,4 (AUC 0,697), ΔADC için eşik değer $0,250 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ alındığında sensitivite %77,8, spesifite %64,9 (AUC=0,743), $\% \Delta ADC$ için eşik değer %29,552 alındığında sensitivite %77,8 spesifite %62,2 (AUC=0,718) olarak hesaplandı. Tam yanıtın belirlenmesinde kullanılacak ΔH ADC için eşik $4,680 \text{ cm}^3$ alındığında sensitivite %88,9, spesifite %70,3 (AUC=0,793) olarak hesaplandı. Post-KRT DKG ile elde edilen hacim için eşik değer $3,595 \text{ cm}^3$ alındığında sensitivite %88,9 spesifite %89,2 (AUC=0,922) olarak hesaplandı. Çok değişkenli analizde Post-KRT ortalama ADC değeri ile Post-KRT DKG hacim değerleri bir arada kullanıldığında sensitivite %88,9, spesifite %91,9 (AUC=0,943), ΔADC ile Post-KRT DKG hacim değeri bir arada kullanıldığında sensitivite %88,9, spesifite %94,6 (AUC=0,949) olarak hesaplandı. MT görüntüleme Post-KRT MTO değeri tam yanıt verenlerde %65, tam yanıt vermeyenlerde %58,7 olarak ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0,031). ROC analizi ile tam yanıtın belirlenmesinde kullanılacak eşik değer %61,2 alındığında sensitivite %77,8 spesifite %72,4 (AUC=0,741) olarak hesaplandı.

Tartışma ve Sonuç: DAG'de farklı ROI konumlandırma teknikleri ile elde edilen ölçümlerden tüm tümör hacmi ortalama ADC değeri tedavi yanıtını belirlemede en doğru yöntem olarak görülmektedir. Hacim ölçümleri tam yanıtı değerlendirmede etkili olup bunlar arasında Post-KRT DKG hacim ölçümü tek başına tam yanıtı değerlendirmede en etkin yöntem olarak öne çıkmaktadır. Post-KRT DKG hacim ile tüm tümör hacmi ADC değişim değeri bir arada kullanıldığında en yüksek tanısal değerlere ulaşılmaktadır. Yeni bir teknik olan MT görüntüleme, tümör yanıtının değerlendirilmesinde etkili olup diğer MRG parametreleri ile birlikte kullanılabilir yararlı bir sekans olarak görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Rektal Tümör, Kemoradyoterapi, Tedavi Yanıtı, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Manyetik Transfer Oranı



ABSTRACT

Evaluation of Treatment Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy by Multiparametric Magnetic Resonance and the Contribution of Magnetic Transfer Rate in Locally Advanced Rectum Tumors

Aim: To investigate the efficiency of using morphological and functional sequences applied in multiparametric MRI examination and volume values obtained from these sequences solitarily and jointly in determining the tumor response of locally advanced rectal tumors to neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). In addition, we evaluated whether magnetic transfer imaging, that has not entered routine use yet, is an additional parameter that can be use to distinguish between those who showed complete respond to treatment and those who did not.

Materials and Methods: A total of 46 patients who were found to have locally advanced rectal adenocarcinoma on rectal MRI and underwent control rectal MRI for response evaluation after neoadjuvant CRT were included in the study. Ethical approval was obtained from the ethics committee of our hospital. Pathological response to treatment was determined by the Mandard score. By using of Mandard score, the cases were divided into two groups as those with complete response and those with non-complete response. T2W, whole tumor volumes with signal values in ADC, whole tumor volumes in DCE and semi-quantitative enhancement values taken before and after treatment with change and percent change in these values were considered to predict the complete response to treatment. In addition, post-treatment Magnetic Transfer Ratio (MTR) values were measured. The diagnostic values of using the measurements solitarily and jointly in determining the complete response were examined with univariate and multivariate analyzes.

Results: When T2W SI measurement results were evaluated according to pathological complete response, no significant difference observed between Pre and Post CRT SI values obtained from the two groups ($p=0.066$). Also, ADC measurement results obtained from both groups with different ROI positioning methods were compared. No significant difference was found for ADC values that obtained with the single-slice ADC and three circular ROI methods. However, there was a significant difference between the two groups in terms of the post CRT ADC values, ADC change (Δ ADC) values and ADC percentage change ($\% \Delta$ ADC) values that obtained by the whole

tumor volume ADC method (respectively; $p=0.028$, $p=0.030$ and $p=0.045$). When the volume measurements obtained from T2W, ADC and DCE in both groups were evaluated; there was a significant difference between the Pre-CRT and Post-CRT volume values in terms of volume change (ΔV DCE) and volume percentage change ($\% \Delta V$ DCE) in DCE, there was a significant difference only in terms of Pre and Post CRT volumes in T2W and a significant difference in terms of Pre and Post-CRT volume values and volume change (ΔV ADC) in ADC. In determining the complete responders and non-complete responders with ROC analysis, for the ADC cut-off value of $1.095 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ the sensitivity was 77.8% and the specificity was 51.4% (AUC 0.697), for the ΔADC cut-off value of $0.250 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ the sensitivity was 77.8% and the specificity was 64.9% (AUC=0.743) and for the $\% \Delta \text{ADC}$ cut-off value of 29.55% the sensitivity was 77.8% and the specificity was 62.2% (AUC=0.718). For the cut-off value of ΔV ADC to be used in determining the complete response was considered as 4.680 cm^3 , the sensitivity was 88.9% and the specificity was 70.3% (AUC=0.793). Also, when Post-CRT DCE volume considered, the sensitivity was 88.9% and the specificity was 89.2% for the cut-off value of 3.595 cm^3 (AUC=0.922). In multivariate analysis, using of Post-CRT ADC and Post-CRT DC volume values together was found to have 88.9% sensitivity and 91.9% specificity (AUC=0.943) and using of ΔADC and Post-CRT DCE volume values together was found to have 88.9% sensitivity and 94.6% specificity in determining the complete response (AUC=0.949). Furthermore, by using Post-KRT DCE volume and change in the time signal curve type together, 77.8% sensitivity and 93.9% specificity were obtained (AUC=0.953). Post-CRT MTR value in Magnetic Transfer Imaging was measured as 65% in patients with complete response and 58,7% in those who had non-complete respond, and there was a significant difference between two groups ($p=0.031$). Also, for the cut-off value of 61,2% in determining complete responders and non-complete responders with ROC analysis, 77.8% sensitivity and 72.4% specificity were obtained (AUC=0.741).

Conclusion: Among the measurements obtained with different ROI positioning techniques in DWI, the whole tumor volume ADC value was seen as the most accurate method in determining the complete treatment response. Also, volume measurements were effective for predicting complete response, and among these, Post-CRT DCE volume value stands out as the most effective method. In addition, when Post-CRT

DCE volume and Δ ADC value of the whole tumor volume were used together, the highest diagnostic value was achieved. A new technique, Magnetic Transfer Imaging was found to be effective to evaluate complete tumor response, so this method is as a useful sequence that can be used with other MR parameters.

Keywords: Rectal Tumor, Chemoradiotherapy, Treatment Response, Magnetic Resonance Imaging, Magnetic Transfer Rate



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. REKTUM	5
2.1.1. Rektumun Embriyolojisi	5
2.1.2. Rektumun Anatomisi	6
2.1.2.1. Rektumun Komşulukları	8
2.1.2.2. Rektumun Fasya ile İlişkileri	9
2.1.2.3. Rektumun Arteryel ve Venöz Dolaşımı, Lenfatik Drenajı	10
2.1.2.4. Rektumun İnervasyonu	11
2.1.2.5. Rektumun Histolojisi	12
2.2. REKTUM KANSERİ	13
2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	14
2.2.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	15
2.2.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	19
2.2.3. Rektum Kanseri Histopatolojisi	20
2.2.3.1. Erken Tip Kolorektal Karsinomlar	20
2.2.3.2. İnvaziv Kolorektal Karsinomlar	20
2.2.4. Rektum Kanserinde Klinik	21
2.2.5. Rektum Kanseri Evreleme	22
2.2.5.1. T Evreleme	22
2.2.5.2. N Evreleme	25
2.2.5.3. M Evreleme	26

2.2.6. Evrelemede Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	26
2.2.6.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	27
2.2.6.2. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)	28
2.2.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	30
2.2.7. Rektum Kanserinde Tedavi	34
2.2.7.1. Cerrahi Tedavi	34
2.2.7.2. Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoradyoterapi	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Olgu Seçimi	39
3.2. İnceleme Öncesi Hazırlık	39
3.3. Teknik	39
3.4. Görüntü Analizi	41
3.5. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Referans Standart	45
3.6. Neoadjuvan Kemoradyoterapi Uygulaması	46
3.7. Uygulanan Cerrahi Yöntemler	46
3.8. İstatiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
4.1. Tanımlayıcı İstatistikler	48
4.2. Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	49
4.3. Ölçüm Sonuçlarının Geçerliliğinin Değerlendirilmesi	54
4.3.1. Ölçüm Sonuçlarının Bir Arada Kullanımında Geçerliliğinin Değerlendirilmesi	57
4.4. Olgu Örnekleri	60
5. TARTIŞMA	65
5.1. Ölçüm Sonuçlarının ve Geçerlilik Verilerinin İncelenmesi	65
5.1.1. T2A SI	65
5.1.2. Farklı ROI Konumlandırma Yöntemleri ile Elde Edilen ADC Değerleri	66
5.1.3. Tüm Tümör Hacmi Ölçümü	68
5.1.4. Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri	70
5.1.5. Manyetik Transfer Oranı (MTO)	71
5.1.6. Ölçüm Sonuçlarının Bir Arada Kullanılmasına İlişkin Veriler	73
5.2. Çalışmanın Sınırlamaları	73

6. SONUÇ	75
7. KAYNAKLAR	76
8. EKLER	89
8.1. Etik Kurul Onayı	89
8.2. İntihal Raporu	90



SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
APR	: Abdominoperineal Rezeksiyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKG	: Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
ERUS	: Endorektal Ultrasonografi
FOV	: Field of View
KRK	: Kolorektal Kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
LAR	: Low Anterior Rezeksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MT	: Manyetik Transfer
MTO	: Manyetik Transfer Oranı
ROC	: Receiver Operating Characteristics
ROI	: Region of Interest
SI	: Sinyal İntensitesi
SNR	: Signal-to Noise Ratio
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TIC	: Time Intensity Curve (Zaman-Sinyal Eğrisi)
TME	: Total Mezorektal Eksizyon
TRG	: Tümör Regresyon Derecesi
TTP	: Time To Peak (Pik Kontrastlanma Zamanı)
Δ ADC	: ADC Değeri Değişimi
% Δ ADC	: ADC Değeri Değişim Yüzdesi
Δ H ADC	: ADC Hacim Değişimi
% Δ H ADC	: ADC Hacim Değişim Yüzdesi
Δ H DKG	: Dinamik Kontrastlı Görüntülerde Hacim Değişimi
% Δ H DKG	: Dinamik Kontrastlı Görüntülerde Hacim Değişim Yüzdesi

TABLULAR

Tablo 2.1: KRK ile İlişkili Yaygın Kalıtsal Sendromlar, İlgili Genler	16
Tablo 2.2: Kolorektal Kanserlerin Histolojik Tipleri	21
Tablo 2.3: Duke's Evrelemesi	23
Tablo 2.4: Modifiye Duke's Evrelemesi (Astler-Coller Evrelemesi)	23
Tablo 2.5: AJC'nin TNM Sınıflaması	24
Tablo 2.6: Rektum Kanserinde UICC Evreleme Sistemi	24
Tablo 3.1: MRG Sekans Parametreleri	41
Tablo 4.1.1: Çalışma Grubundaki Hastaların Demografik ve Tümör Bilgileri	48
Tablo 4.1.2: Çalışma Grubundaki Hastaların Tedaviye Cevap Durumlarına Göre Tümör Özellikleri	48
Tablo 4.2.1: Patolojik Yanıt Durumuna Göre Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması (gT2A)	49
Tablo 4.2.2: Patolojik Yanıt Durumuna Göre Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması (ADC Metodu)	50
Tablo 4.2.3: Patolojik Yanıt Durumuna Göre Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması (Hacim)	51
Tablo 4.2.4: Patolojik Yanıt Durumuna Göre Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması (TTP)	51
Tablo 4.2.5: Patolojik Yanıt Durumuna Göre Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması (Zaman-Sinyal Eğrisi Tipi Değişikliği)	52
Tablo 4.3.1: Tüm Tümör Hacmi ADC Metodu Ölçümünün KRT'ye Cevabın Saptanmasındaki Geçerliliğine İlişkin Sonuçlar	54
Tablo 4.3.2: ADC'de Hacim Ölçümünün KRT'ye Cevabın Saptanmasındaki Geçerliliğine İlişkin Sonuçlar	55
Tablo 4.3.3: DKG'de Hacim Ölçümünün KRT'ye Cevabın Saptanmasındaki Geçerliliğine İlişkin Sonuçlar	56
Tablo 4.3.1.1: Farklı Lojistik Regresyon Modellerine Göre Elde Edilen Sensitivite, Spesifite ve Doğruluk Değerleri	58
Tablo 4.3.1.2: Zaman-Sinyal Eğrisindeki Değişim ve Post-KRT DKG Hacim Değerinin Bir Arada Kullanılması ile Elde Edilen Sensitivite, Spesifite ve Doğruluk Değerleri	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Embriyonun Kloakal Bölgesinin Görünümü	6
Şekil 2.2: Rektumun Koronal Kesit Anatomisi	7
Şekil 2.3: Rektumun Sagittal Plandaki Eğrilikleri	7
Şekil 2.4: Rektumun Erkekteki Komşulukları	9
Şekil 2.5: Rektumun Periton Fasyaları	10
Şekil 2.6: Rektum Duvarının Katları: Histopatolojik Spesmen ve MRG'de	13
Şekil 2.7: Rektum Kanserinde T Evrelemesi	23
Şekil 2.8: Aynı Hastanın Benzer Kesitteki Kanserinin BT ve MR Görüntüleri	28
Şekil 2.9: Rektum Kanserinin MR ve ERUS Görüntüleri	30
Şekil 2.10: Aksiyel T2A MRG'de, Normal Rektum Duvar Katmanları, Perirektal Yağ Dokusu ve Hipointens Mezorektal Fasya	33
Şekil 3.4.1: T2A'da Tümör Çizim Yöntemi	42
Şekil 3.4.2: Üç Dairesel ROI Yöntemi ile ADC Çizim Metodu	43
Şekil 3.4.3: Tüm Tümör Hacmi Yöntemi ile ADC Çizim Metodu	43
Şekil 3.4.4: Zaman-Sinyal Eğrisi (TIC)	44
Şekil 4.2.1: Mandard Skoru 1 Olan Hastanın Semikantitatif Değerleri	52
Şekil 4.2.2: Mandard Skoru 3 Olan Hastanın Semikantitatif Değerleri	53
Şekil 4.2.3: Mandard Skoru 4 Olan Hastanın Semikantitatif Değerleri	53
Şekil 4.3.1: Tüm Tümör Hacmi ADC Metodunun ADC Ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki Geçerliliğinin İncelenmesi	54
Şekil 4.3.2: ADC Hacim Ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki Geçerliliğinin İncelenmesi	55
Şekil 4.3.3: DKG'de Hacim Ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki Geçerliliğinin İncelenmesi	56
Şekil 4.3.4: Post-KRT MTO Ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki Geçerliliğinin İncelenmesi	57
Şekil 4.4.1: Mandard Skoru 1 Olan Erkek Hasta Olgu Örneği Görüntüleri	60
Şekil 4.4.2: Mandard Skoru 2 Olan Erkek Hasta Olgu Örneği Görüntüleri	61
Şekil 4.4.3: Mandard Skoru 3 Olan Kadın Hasta Olgu Örneği Görüntüleri	62
Şekil 4.4.4: Mandard Skoru 4 Olan Erkek Hasta Olgu Örneği Görüntüleri	63
Şekil 4.4.5: Mandard Skoru 4 Olan Kadın Hasta Olgu Örneği Görüntüleri	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da en sık görülen malign hastalıklardan biridir (1). Görülme sıklığı bakımından akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Kanserden ölüm nedenlerine baktığımızda da çoğu ülkede ikinci sıradadır. Tarama programlarının yaygın olarak kullanımı ile rektum kanserlerinin erken evrede yakalanması, hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin azalmasına katkı sağlamaktadır (2).

Tümör evresi, cerrahiye ek olarak radyoterapi ve kemoterapinin kullanılıp kullanılmayacağına belirlenmesinde de önemlidir. Özellikle T1-T2 N0 tümörlerde neoadjuvan tedavi olmadan sadece cerrahi uygulanırken, lokal olarak ilerlemiş rektal karsinomlarda ($\geq T3$; herhangi bir T, N+) neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ve bunu takiben total mezorektal eksizyon (TME) standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir (3). Literatür verilerine göre, KRT ile tedavi edilen hastaların %15-27’sinde patolojik tam bir yanıt, %54-75’inde kısmi bir yanıt görülürken bir kısmında da yanıt görülmemektedir (4). Neoadjuvan KRT’nin tümör evresini azaltmadaki oranı ise %60’lara çıkmıştır (5). Neoadjuvan tedavilerin etkinliği doğrultusunda radikal cerrahiye alternatif yaklaşımlar önerilmiştir. Neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen hastalarda farklı tedavi yöntemlerine başvurulabilmekte (örneğin erken cerrahi veya doz yükseltme veya hedefe yönelik ajanların eklenmesi), tedaviye yanıt verenlerde ise yanıt etkisine göre sfinkter koruyucu lokal eksizyon gibi daha az invaziv bir cerrahi seçenek uygulanabilmektedir (6). Son zamanlarda, hala tartışmalı olsa da, daha konservatif organ koruyucu bir cerrahi tedavi, hatta “bekle ve gör” politikası bile ortaya atılmaktadır. Bu nedenle, neoadjuvan KRT öncesi (Pre-KRT) ve sonrası (Post-KRT) rektal kanseri evrelemek ve tümör yanıtını değerlendirmek çok kritik bir konu haline gelmiştir ve görüntüleme çalışmaları hastaların yönetiminde önemli etkileri olan kilit bir rol oynamaktadır (7-11).

Rektal tümörlerin evrelemesinde ve tedavi yanıtının belirlenmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), teknik gelişmelerle; yüksek uzaysal çözünürlük, geniş görüntüleme alanı ve kullanım kolaylığı sayesinde, rutin bir inceleme yöntemi haline gelmiştir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre MRG ile dokuların anatomik yapıları daha detaylı görüntülenebilmekte ve lezyonların morfolojik özellikleri daha iyi değerlendirilebilmektedir. MRG ile yapılan morfolojik değerlendirme lenf nodu

tutulumunu, primer tümör ve mezorektal fasyayı görüntülemeye oldukça başarılı olmasına karşın rezidüel tümörü fibrozisten ve enfekte dokulardan ayırmada yetersiz kalabilmektedir (12).

Neoadjuvan tedavi sonrası T2 ağırlıklı (T2A) MRG'de tedavi yanıtı hem tümördeki hacim değişikliğine hem de sinyal intensitesine göre değerlendirilmektedir. Sinyal intensitesinin azalması tümörün tedaviye yanıt verdiği ve fibrozisin geliştiği anlamına gelmektedir. Ancak fibrozis alanları içerisinde kalan canlı tümör hücrelerinin ortaya konmasında yeterli bir duyarlılığa sahip değildir (13,14). Bu yüzden morfolojik değerlendirmeler dışında farklı belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yakın zamanda klinik kullanıma giren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. DAG'de görüntü kontrastını, dokulardaki su moleküllerinin difüzyon değişiklikleri oluşturmaktadır. Malign tümörler rastgele organize olmuş ve yoğun bir grup oluşturmuş tümör hücrelerinden oluşmakta olup bu etki su moleküllerinin serbest hareketini engellemekte ve difüzyon kısıtlılığı oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda malign lezyonların görünüşteki difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient-ADC) değerlerinin benign lezyonlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Neoadjuvan KRT ile tedavi edilmiş lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda, DAG'nin fibrozisi canlı tümör dokusundan ayırmada yararlı olduğu düşünülmektedir (12,15,16). Kemoterapötik ajan sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede, ADC değerlerindeki artışın tümör hacmindeki değişikliklere göre oldukça erken tespit edilebildiği deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (17). Kim ve ark., lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda, konvansiyonel MRG'ye DAG'nin eklenmesinin, neoadjuvan KRT'ye tam yanıtın değerlendirilmesinde tek başına konvansiyonel MR görüntülemesinin kullanılmasından daha iyi tanısal doğruluk sağladığını göstermiştir (12). $1,2-1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ arasında değişen ADC eşik değerleri kullanıldığında duyarlılık %46-100, özgüllük %56-84 ve pozitif öngörü değeri %27-86 olarak bildirilmiştir. Bu farklılıkların kullanılan standart referanstan, farklı görüntüleme analizlerinden ve ADC ölçüm tekniklerinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası ADC değerlerinin tümör yanıtını etkili bir şekilde göstermesi daha az agresif cerrahilerin ve bekle-izle yöntemlerin uygulanmasına olanak tanıyabileceği

belirtmesine rağmen tam yanıt ile tama yakın yanıt ADC değerlerinin birbiriyle örtüşebildiği ifade edilmektedir (18).

Dinamik kontrastlı görüntüler (DKG), kontrast madde dağılımının özelliklerine dayanan doku vasküler perfüzyonunu ve endotel geçirgenliğini yansıtan bir görüntüleme yöntemidir. Tümör vaskülaritesi, permeabilite ve kan hacmi ölçümleri kullanılarak tümör agresifliği ve tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılabilmektedir. Bu değerlendirmede kantitatif ve semikantitatif parametreler kullanılmaktadır. Kantitatif değerlendirmede kullanılan K-trans değerleri, DKG protokolünün tarama parametrelerine ve uygulanan perfüzyon modeline çok bağlıdır. Bu yüzden standart referans değerleri merkezden merkeze farklılık gösterebilmektedir. Pratik kullanımı zordur. Semikantitatif parametreler rutin pratikte daha rahat kullanım alanı bulmuştur. Zaman sinyal eğrileri oluşturularak hem kontrastlanma paterni değerlendirilebilmekte hem de pik kontrastlanma zamanı hesaplanabilmektedir. DKG’de tümör dokusu erken arteryel fazda hızlı ve güçlü kontrastlanırken, neoadjuvan KRT sonrası hücre ölümünün de gerçekleşmesi ile tümöral olmayan dokularda kontrastlanma giderek azalmakta, post-operatif hastaların takibinde operasyona sekonder fibrotik dokular ise yavaş ve progresif kontrastlanmaktadır. Bu sayede DKG ile rutin sekanslarda saptanan yumuşak doku görünümünün tümöral dokuya mı yoksa post-operatif fibrotik dokuya mı ait olduğu ayırt edilebilmekte, KRT sonrası tümörün kontrastlanma hızındaki ve kontrast tutulum yoğunluğundaki azalma ile tedaviye ne kadar yanıt verdiği öngörüleabilmektedir (19).

Ayrıca son yıllarda “manyetik transfer” (MT) görüntülemenin de fibrozisi değerlendirmede yardımcı bir araç olabileceği bildirilmiştir. MT görüntüleme, serbest su protonlarının ve makro moleküllere bağlı protonların mıknatıslanma etkileşimlerindeki farklılıkları kullanan bir tekniktir. Bir MT dalgasının uygulanmasından sonra, serbest su protonlarından makro moleküllere bağlı su protonlarına doğru bir mıknatıslanma transferi gerçekleşir. Bu olay, sadece belirli bir doku içinde makro moleküllere bağlı su protonları mevcut olduğunda meydana gelebilir. Makro molekül bakımından zengin olan dokularda (tipik olarak kollajen varlığından dolayı fibrozis durumunda olduğu gibi) “manyetik transfer oranı” (MTO) olarak ifade edilen mıknatıslanma transferi yüksek olacaktır. Neoadjuvan tedavi sonrası rektum kanserli 26 hastanın dahil edildiği çalışmada, histopatolojik olarak

fibrozis kanıtlanmış alanlardaki MTO'nun rezidüel tümör alanlarınınkinden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar oldukça yeni olup bu konuda çok az sayıda yayın vardır. Bu yüzden başka çalışmalarla bu yöntemin etkinliğinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (20-22).

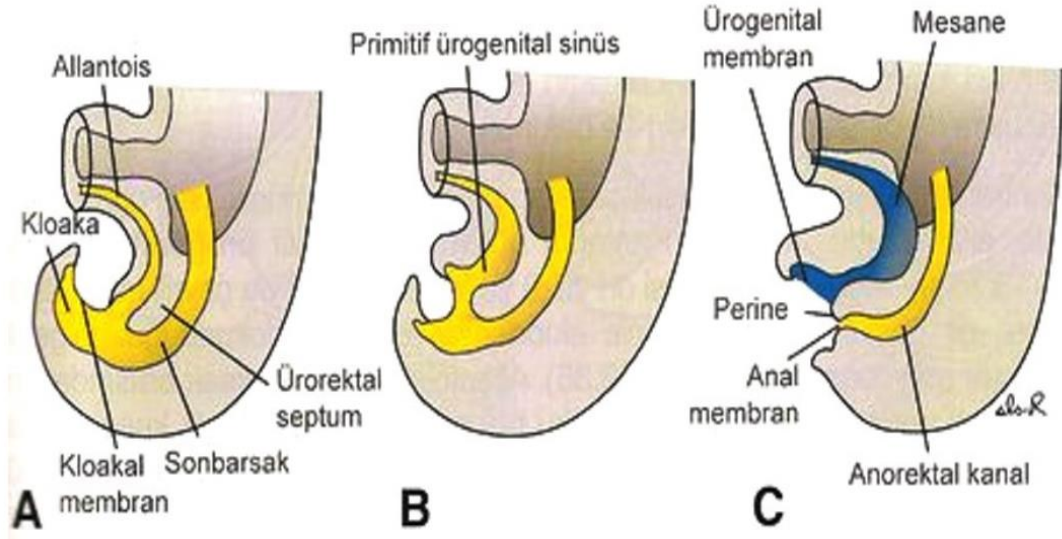
Yukarıda da bahsedildiği gibi lokal ileri evre rektal tümörlerin neoadjuvan KRT sonrası yeniden evrelemede ve tümör yanıtının belirlenmesinde MRG'nin birçok modalitesi kullanılabilir. Kullanılan her bir parametrenin avantajlı ve dezavantajlı olduğu bazı durumları olduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, morfolojik değerlendirmenin yapıldığı T2 ağırlıklı görüntülerde; sinyal intensitesi (SI) ile tümör hacminin, fonksiyonel bilgi sağlayan DAG'de; ADC değerleri ile tümör hacminin, perfüzyonun değerlendirmesine olanak tanıyan DKG'de; pik kontrastlanma zamanı ile tümör hacminin kullanımının ve MTO oranlarının tümörün tedavi yanıtının belirlenmesinde etkinliklerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 REKTUM

2.1.1 Rektumun Embriyolojisi

Gastrointestinal sistem, embriyolojik gelişimin üçüncü haftasının başında ortaya çıkar. Gastrulasyon adı verilen aşamada üç germ tabakası oluşur. Germ tabakaları, embriyonik diski oluşturan ektoderm, mezoderm ve endodermi içerir. Embriyonik diskin kraniyal ucu, ağız oluşturan orofaringeal membrandan oluşur ve kaudal uç, anüsü oluşturan kloakal membranı içerir. Dördüncü haftada, primordiyal gastrointestinal sistem endodermden oluşmaya başlar. Embriyo orta hatta doğru katlandıkça, endoderm; mezenter veya çift kat periton ile sarılan sefalik ve kaudal kısımlarındaki primitif barsak, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve son barsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan 3 adet barsak tüplerini oluşturur. Orta barsak (midgut) yolk kesesi ile olan ilişkisini vitellin kanalı ile geçici de olsa sürdürmeye devam eder. Primitif barsağın üçüncü bölümü olan son barsaktan (hindgut) transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Son barsağın terminal parçası, yalnızca gastrointestinal sistemi değil, aynı zamanda ürogenital sistemi de oluşturan, yüzey ektodermi ile ilişkili ve endoderm ile döşeli kloakayı oluşturur ve son barsağın endodermi mesane ve üretra mukozasının da kaynağıdır. Kloakal membran; endoderm ile ektodermin birbirine yaklaştığı bölgedir. Gelişimin ilerleyen evrelerinde allantoisle son barsak arasında yolk kesesi ve allantois çevresindeki mezenşimal dokudan köken alan ürorektal septum adı verilen bir şişlik belirir (Şekil 2.1.A). Embriyo yedi haftalık olduğunda ve kaudal katlantı devam ettikçe ürorektal septumun en uç noktası kloakal membrana çok yaklaşır ama hiçbir zaman temas etmez (Şekil 2.1.B). Bu septum inferiora doğru büyüyerek, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada da anorektal kanal olmak üzere iki parçaya ayırır. Yedinci haftanın sonunda kloakal membran yırtılır ve arkada anüs, önde de ürogenital sinüs için ventral bir açıklık oluşur (Şekil 2.1.C). Kloakal membrandaki bu açıklık önemlidir. Çünkü anal kanalın 2/3 üst kısmı endodermden, alt 1/3 kısmı ise ektodermden oluşur. Endodermal ve ektodermal parçaların birleşim yeri pektinat çizgi veya dentat çizgi olarak adlandırılır. Bu çizgi etrafında epitel yapısı prizmatik epitelten çok katlı yassı epitele dönüşür (23,24)



Şekil 2.1: Embriyonun Kloakal Bölgesinin Görünümü.

A: Son barsağın terminal parçası kloakanın posterioruna, yani primitif anorektal kanala; allantois de kloakanın anterioruna, yani primitif ürogenital sinüse açılır.

B: Embriyonun kaudal yönde katlanması ürorektal septumun kloakal membrana yaklaşmasını sağlar ama septum kloakal membran ile hiçbir zaman temas etmez.

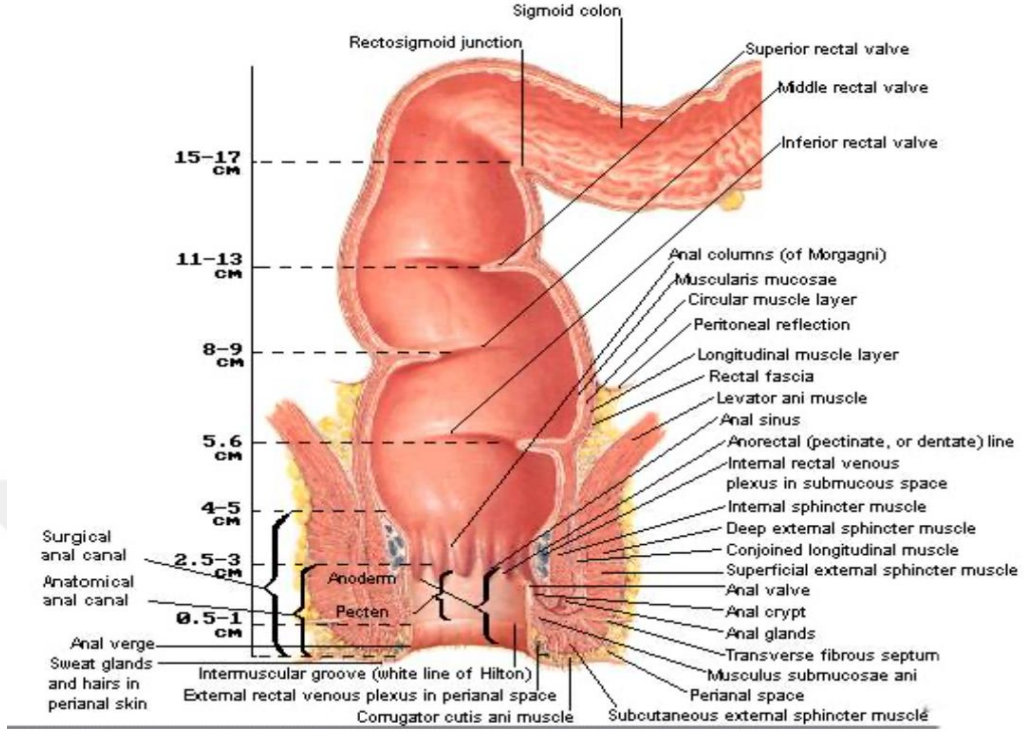
C: Kloakal membranın yırtılmasıyla son barsak ve ürogenital sinüsün önünde birer açıklık oluşur. Ürorektal septumun en uç noktası perineal cismi meydana getirir.

2.1.2 Rektumun Anatomisi

Rektum, defekasyonu kontrol eden gastrointestinal sistemin son organıdır. Kalın barsakların devamını oluşturan bu organ erişkin insanlarda yaklaşık 12-15 cm uzunluğundadır. Sakral promontoryum hizasından başlayarak inferiorda anüs aracılığı ile dışarı açılır. Anatomik olarak rektum 3 bölüme ayrılır: 1/3 proksimal, 1/3 orta, 1/3 distal bölüm. Her bölümün yaklaşık 5 cm olduğu düşünülür. Linea dentata'dan itibaren ilk 5. cm distal bölümü, 5.-10. cm arası orta bölümü ve 10.-15. cm arası ise proksimal bölümü olarak kabul edilir (Şekil 2.2). Rektumun en alt parçası distalde genişleme yaparak ampulla rectiyi meydana getirir (25).

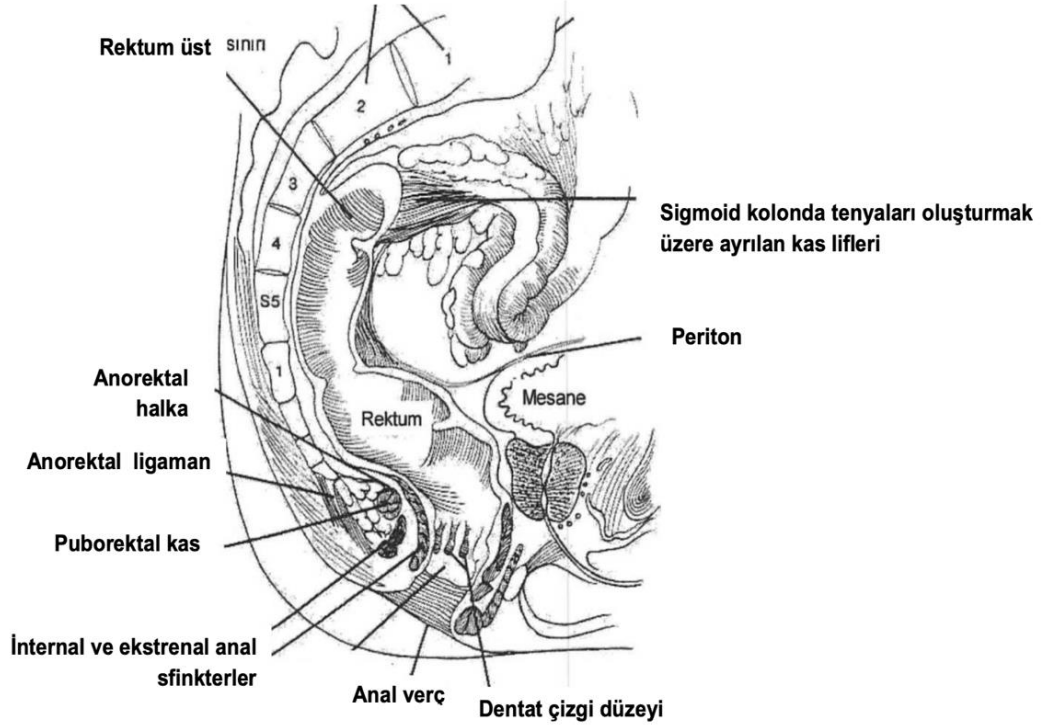
Rektum lateral düzlemde 3 adet kıvrım içerir. Üst ve alttaki kıvrımlar sağa doğru iken ortadaki kıvrım ise sola doğru konveksite yapar. Bunlardan ayrı olarak rektum, frontal ve sagittal düzlemde de eğriliklere sahiptir (Şekil 2.3). Proksimalde sakrum ve koksiks düzeyinde öne doğru bir içbükeyliği vardır ve bu eğrilik "fleksura sakralis" olarak adlandırılır. Diafragma pelvisten itibaren kanalis analis olarak öne doğru devam eder. Anorektal bileşke kesiminde ise yine öne doğru ancak bir dış bükeylik yapar ve bu eğriliğe de fleksura perinealis adı verilir (26-28).

Rectum and Anal Canal



Şekil 2.2: Rektumun Koronal Kesit Anatomisi

Sakral vertebra

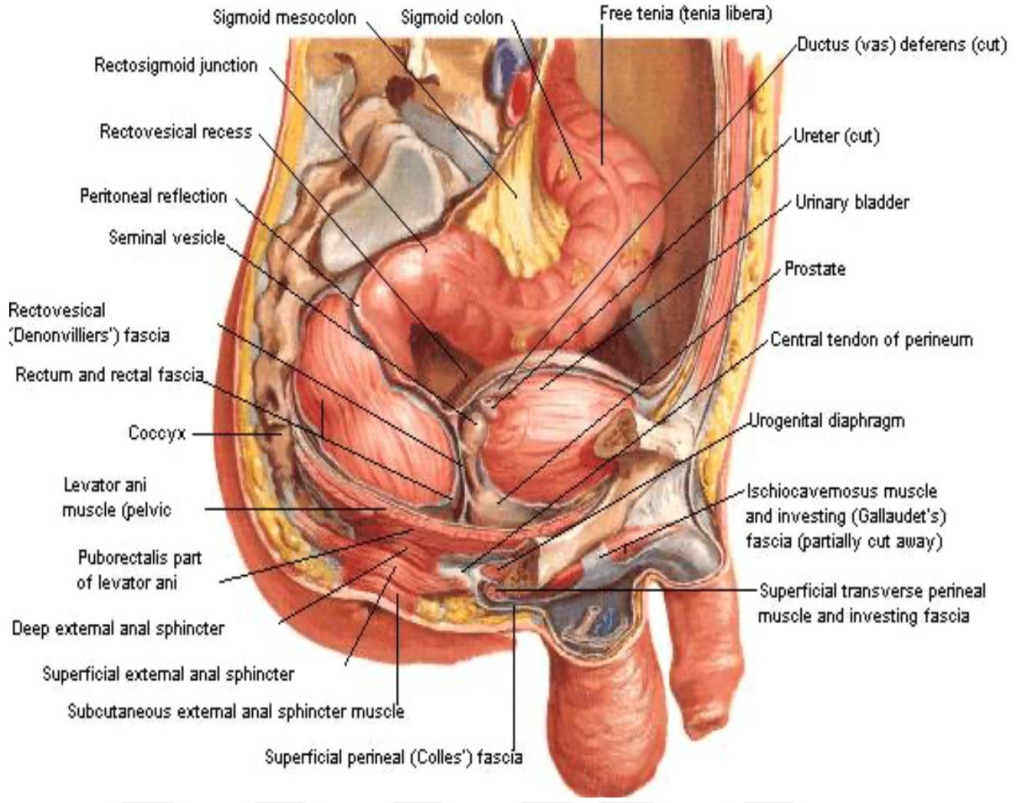


Şekil 2.3: Rektumun Sagittal Planda Eğrilikleri

Anal kanalın alt ucunu, pelvis içi organları destekleyen ve defekasyona yardım eden rektal muskuler tabaka üzerinde levator ani kasının insersiyosu oluşturmaktadır. Diğer kolon segmentlerinden farklı olarak rektum; appendices epiploika, mezenter, tenya coli ve haustraları yoktur. Rektosigmoid bileşkenin 5 cm proksimal kesiminde sigmoid kolon tenyaları iki adet geniş muskuler bant yapıp rektum önünden ve arkasından aşağı doğru ilerleme gösterir. Rektumun proksimal ve orta segmentlerinin ön yüzleri peritonla örtülüdür. Proksimal 1/3 segmentinin yan yüzleri peritonla örtülü iken orta 1/3 segmentinin yan yüzü periton ile örtülü değildir. Periton son bölümünde erkeklerde vesica urinariayı, kadında uterusu atlayarak excavatio rectouterinayı oluşturur. Rektum distal 1/3 segmenti periton ile kaplı değildir. Ayrıca rektumun alt parçasında rektum dilate olduğu zaman daha çok belirgin hale gelen plica transversalis recti (Houston kapakçıkları) denilen 3 tane transvers plica vardır. Bu plikalardan ortada olup ampullanın üzerinde sağda yer alan ve en büyük olanı Kohlrausch plikası olarak adlandırılır. Ayrıca rektal valvler tam bir muskuler duvar tabakalarına sahip olmayıp spesifik bir fonksiyonları da yoktur (29).

2.1.2.1 Rektumun komşulukları

Rektum posteriorunda sakral üçüncü, dördüncü ve beşinci vertebralar, koksiks, superior rektal arter, superior rektal ven, piriformis kası, sakral pleksus, sempatik trunkus, koksigeal kas ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Rektum komşulukları anteriorunda her iki cinsten de farklılık gösterir. Rektum, erkeklerde superiorunda mesane tabanının üst parçası, seminal vezikül ve rektovezikal çukur, inferiorunda mesane tabanının alt parçası, seminal vezikül, duktus deferensler, ureterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur (Şekil 2.4). Kadınlarda ise rektum, superiorunda uterus, vajinanın üst kısmı ve rektouterin çukur ile, inferiorunda ise vajinanın alt kısmı ile komşuluk yapar. Lateralde rektumun superioru pararektal fossa ile, inferiorunda ise pelvik pleksus, koksigeus kası, levator ani kası ve superior rektal damarların dalları ile komşudur (30).

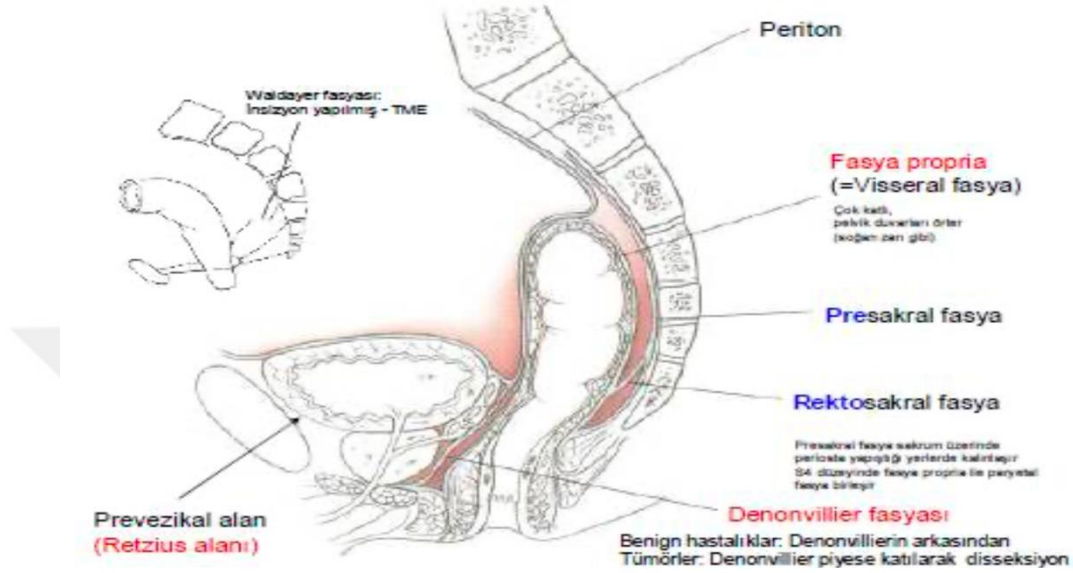


Şekil 2.4: Rektumun Erkekteki Komşulukları

2.1.2.2 Rektumun fasya ile ilişkileri

Pelvisin duvarları ve taban kesimi paryetal ve visseral olmak üzere iki yapraklı endopelvik fasya ile kaplıdır. Endopelvik fasyanın paryetal yaprağı, presakral fasya (Waldeyer fasyası) olarak bilinir ve pelvik tabanın hemen üzerinde, S3-S4 vertebraların bileşkesinden rektum posterior duvarına doğru uzanıp koksiksi, orta sakral arteri, presakral venleri ve sinirleri sarar. Endopelvik fasyanın visseral yaprağından kaynaklanan perirektal fasya (mezorektal fasya) rektumu çepeçevre sarıp rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusunu, superior rektal arteri, sinirleri, lenf bezlerini sarar ve mezorektumu oluşturur. Mezorektum, dorsal mezenterden gelişen ve peritoneal refleksiyyondan başlayıp inferiorda puborektal kasa kadar devam eden rektum mezenteridir. Mezorektum, klasik olarak anatomide yer almaz ve gerçek mezo özelliği taşımaz ancak cerrahi pratikte kullanılan bir terimdir. Mezorektal fasya, rektum cerrahi yöntemlerinden olan total mezorektal eksizyonda (TME) çevresel rezeksiyon sınırını oluşturur. Mezorektum, levator kaslarının orjininden itibaren distale doğru daralması ve yoğunlaşması sonucunda rektum lateral ligament ve uzantıları meydana gelir. Mezorektal fasya anteriorda ürogenital septum

kalıntısı ile kaynaşır. Yoğun konnektif dokudan oluşan bu yapı erkeklerde rektovezikal septum (Denonvillier fasyası) olup rektumu prostat ve seminal veziküllerden ayırır. Kadınlarda ise bu yapının karşılığı rektovajinal septum olup rektumu vajinadan ayırır (31-33). Rektum fasyaları Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Rektum Periton Fasyaları

2.1.2.3 Rektumun arteryel ve venöz dolaşımı, lenfatik Drenajı

2.1.2.3.1 Rektumun arteryel dolaşımı

1- Superior rektal (hemoroidal) arter: İnférieur mezenterik arterin (IMA) terminal dalı olup rektumun üst kesimini besler.

2- Middle rektal (hemoroidal) arter: İnternal iliak arterin dalı olup rektumun orta kesimini besler.

3- İnférieur rektal (hemoroidal) arter: İnternal pudental arterin dalı olup rektumun alt kesimini besler. Ayrıca internal pudental arterden çıkan dallar anüsü de besler. Arterler birbirleriyle anastamoz yaparlar.

2.1.2.3.2 Rektumun venöz dolaşımı

1- Superior rektal ven: İnférieur mezenterik ven aracılığı ile portal vene açılır

2- Medial rektal ven: İnternal iliak ven aracılığı ile vena kava inferiora açılır.

3- İnférieur rektal ven: İnternal pudental ven aracılığı ile internal iliak vene ve oradan da vena kava inferiora açılır.

Superior rektal vendeki kan portal venöz sisteme, orta ve inferior rektal vendeki kan ise sistemik venlere döküldüğünden, bu venlerin birbirleriyle yaptıkları anastomozlar sonucunda perirektal alanda portokaval anastomoz meydana gelir.

2.1.2.3.3 Rektumun lenfatik drenajı

Lenfatik drenaj, kan damarlarını takip eder. Rektumun üst kısmının lenf damarları süperior rektal arter ve venler ile birlikte seyrederek inferior mezenterik lenf nodlarına, lumbal bölge paraaortik lenf nodlarına açılırlar. Rektumun orta kısmının lenf damarları orta rektal arter ve venler ile birlikte seyrederek internal ilyak lenf nodlarına, buradan da lumbal paraaortik lenf nodlarına açılırlar. Rektumun alt kısmının lenf damarları, inferior rektal damarlar ve pudental damarlar ile birlikte seyrederek derin pelvik lenf nodlarına ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar. Anal kanalda, pektinat çizginin yukarısında kalan bölgenin lenfatik drenajı internal ilyak lenf nodlarına olur iken pektinat çizginin aşağısında kalan bölgenin lenfatik drenajı ise yüzeysel inguinal lenf nodlarına doğrudur (34).

2.1.2.4 Rektumun inervasyonu

Rektumun ve anal kanalın üst yarısının sinirleri, arterleri çevresinde gelen pleksus rektalis süperior, pleksus rektalis media ve pleksus rektalis inferior aracılığı ile gelir. Rektumun sempatik inervasyonu inferior hipogastrik pleksus aracılığı ile lumbal sinirlerden (L1-L2) gelir. Parasempatik inervasyonu ise medulla spinalisin S2-S4 arası “nervi erigentes” denilen sinirleri ile gelir. Anal kanalda, valvula analislerin altında kalan bölümü pudental sinirin inferior rektal dalı innerve eder. Bu sinir, hem eksternal anal sfinkterin motor inervasyonunu sağlar hem de anal kanalın alt bölümü ile trigonum analenin derisinin de duyusunu taşır (35).

Rektum kanserlerinin sfinkter fonksiyonlarını koruyucu tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi barsak fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanabilir. Rektal rezervuarı normal olsa bile, üst taraftaki kolon segmentinin kapasitesi azalır, defekasyon sıklığı artar ve yetişememe (urgency) gibi kontinans bozukluğu görülebilir. Postoperatif kemoterapi ve radyoterapi yapıldığı zaman normal dokuda gelişen fibrozise bağlı olarak kolonun genişleme yeteneği azalır (36).

Ameliyatlarda sırasında mesaneye ve prostata ulaşan sinirler korunduğu takdirde impotans, ejakülasyon ve mesane fonksiyonlarında problem görülmeyebilir. Özellikle sfinkter fonksiyonlarını koruyucu tedavi modalitelerinde ve adjuvan olarak uygulanan

tedavilerde böyle bir risk artışı saptanmamıştır. Son yıllarda operatif tekniklerdeki gelişmeye ve preoperatif uygulanan kemoradyoterapinin agresif cerrahi girişimleri sınırlandırmasına bağlı olarak bu komplikasyonların görülme oranları da azalmış olup yaklaşık %3 civarındadır. Ancak bu bölgenin anatomisinin iyi bilinmesi hastanın yaşama şansını arttırdığı gibi yaşam kalitesinin de önemli olduğunun kabul edilmesi gereklidir (37).

2.1.2.5 Rektumun histolojisi

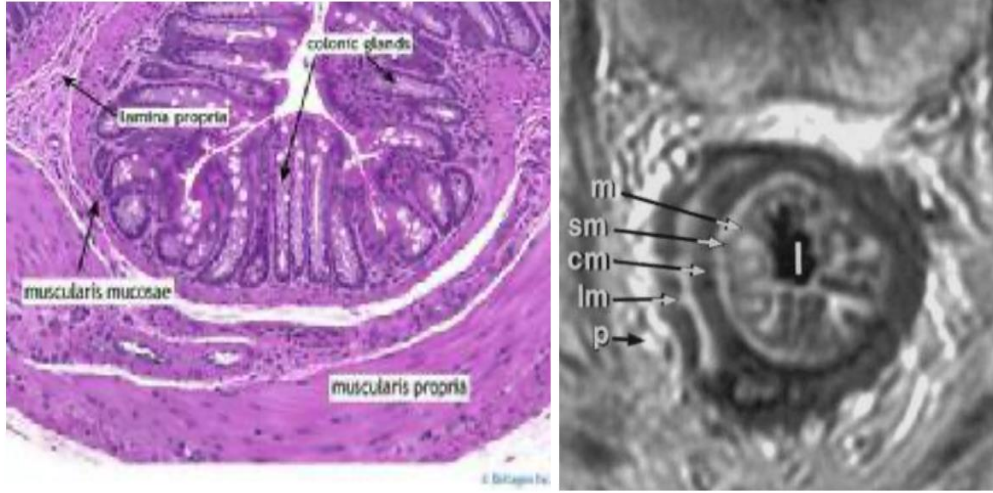
Rektumun en içten en dışa 4 adet fonksiyonel tabakası bulunmaktadır. Bunlar sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza-adventisya olarak adlandırılır. Bahsedilen 4 tabaka ile MRG'deki karşılığı Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

Mukoza: Yüzey epiteli, destek görevi bulunan lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşmaktadır. Rektumun mukoza tabakasında plika ve villuslar izlenmez. Bu tabakada bol miktarda goblet hücreleri ve enterositler bulunur. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterir. Paneth hücreleri diğer kolon segmentlerindeki gibi rektumda da görülmez. Lamina propria komponentinde submukozaya doğru uzanmış lenfositler ve plazma hücreleri görülür.

Submukoza: Gevşek kollojen dokudan oluşur ve mukozaya destek görevi görür. Geniş damarsal yapıları, lenfatikleri ve sinirleri barındırır. İzole veya küçük kümeler halinde bulunan özel adıyla Meissner pleksusu olarak adlandırılan parasempatik ganglionlar bu tabakada bulunur ve mukozal glandlara, muskularis mukozaya dallar gönderir.

Muskularis Propria: İç tarafta sirküler, dış tarafta longitudinal tabaka şeklinde sıralanmış düz kaslardan oluşur. Bu iki tabaka arasında parasempatik ganglionlar bulunur. Bu ganglionlara Auerbach pleksusu adı verilir. Bunların sayesinde güçlü peristaltik dalga oluşur.

Seroza-Adventisya: En dıştaki tabakadır. Büyük damar ve sinirleri kapsar. Rektumun en üst kısmı periton ile devam ederken alt kısmı ise basit skuamöz epitelyum yani mezotel ile çevrilmiştir (38).



Şekil 2.6: Rektum Duvarının Katları: Histopatolojik Spesmen ve MRG'de. (m:mukoza, sm:submukoza, cm:sirküler kas, lm:longitudinal kas p:perirektal)

Anal kanalda anorektal bileşke ile anüs arasında uzanan 8-10 tane longitudinal anal kolumna vardır. Bunların tabanı pektinat çizgi olup valvleri ile tabana bağlanır. Bu valvlerin arasında anal sinüs ya da kript olarak adlandırılan mukus bezlerinin açıldığı küçük cepler bulunur. Linea pektinata'dan sonra rektum mezotel ile döşeli olup mukozanın tek katlı prizmatik epitelinin yerini çok katlı yassı epitel alır. Anüste muskularis propriadaki iç sirküler tabakası kalınlaşır ve anal sfinkterin internal kısmını oluşturur. Longitudinal kaslar, sfinkterin üzerine doğru uzanır ve bağ dokuya tutunur. Bu alanın alt kısmında çok katlı yassı epitel, az sayıda yağ ve ter bezi bulunur. Eksternal anal sfinkter, çizgili kaslar tarafından oluşur ve levator ani içerisine doğru uzanır (39).

2.2 REKTUM KANSERİ

2.2.1 Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler (KRK) ve rektum kanseri, her iki cinsiyet için de en sık teşhis edilen üçüncü ve en ölümcül ikinci malignitedir (40). KRK, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık tahmini 135.439 yeni hastayı etkilemektedir. Bu vakaların yılda 39.910'u (%30) rektum kanseridir (41).

KRK'nın coğrafi insidansı dünya çapında değişmekle birlikte, paterni erkekler ve kadınlar arasında benzerdir. KRK'ler dünyanın gelişmiş bölgelerinde daha yaygın görülmektedir. Tahmin edilen en yüksek oranlar Avustralya / Yeni Zelanda'da olup erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 100.000'de 44.8 ve 32.2 iken en düşük Batı Afrika'da 100.000'de 4,5 ve 3,8'dir (42).

Tarama ve standart tedaviye erişimin ve kullanımının kolaylaşması ile ilgili olarak, genel insidans oranı son on yılda yılda yaklaşık %3 azalmıştır. 65 yaş ve üstü yetişkinlerde rektal kanser sayısında büyük bir düşüş bulunmasına rağmen (50-64 yaş için %-1,5 ve 65 yaş üstü için %4,3), bu oran 50 yaşından küçük yetişkinler arasında rektal kanserler için yıllık %1,8 artmıştır. Proksimal ve distal kolon kanserlerinin aksine, rektal kanser teşhisinde medyan yaş daha gençtir (erkeklerde 63, kadınlarda 65 yaş). Yaşa göre tümör lokasyonunda önemli bir varyasyon vardır ve ileri yaşlarda rektal tümörlerde kayda değer bir azalma vardır. Rektal kanserler için erkek-kadın insidans oranı da farklı yaş gruplarına göre değişmektedir: (0-49 yaş için 1,10, 50-64 yaş için 1,19, 50-79 yaş için 1,27) (43).

Rektum kanserinin genel 5 yıllık sağ kalım oranı (%66,5) kolon kanserlerinden (%64,2) biraz daha yüksektir, ancak evreye özgü sağ kalım benzerdir. Dahası, hayatta kalma oranları cinsiyete göre önemli ölçüde değişmez. Erkeklerde ölüm oranı kadınlara göre %30-40 daha fazla olmakla birlikte bu farklılık yaşa göre değişmektedir. Irk ve etnik köken de ölüm oranını etkileyebilir; örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nden gelen son raporlar siyahilerdeki ölüm oranlarının Asyalı / Pasifik Adalılarındakinin iki katından fazla olduğunu gösteriyor (43). KKK'ler daha gelişmiş bölgelerde daha yaygın olmasına rağmen, ölüm oranları dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde daha yüksek görünmektedir ve bu da bu ülkelerde daha kötü bir hayatta kalma durumunu yansıtmaktadır. Her iki cinsiyette en yüksek tahmini ölüm oranları Orta ve Doğu Avrupa'dan (erkekler için 100.000'de 20,3, kadınlar için 100.000'de 11,7) ve en düşük olanı Batı Afrika'dan (sırasıyla 3,5 ve 3,0) bildirilmiştir (42).

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK hastalığı çevresel ve luminal multifaktöryel nedenlerle başlayıp, sonrasında somatik ve herediter mutasyonlara neden olabilen "genetik bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır. KKK'ler iki şekilde gelişebilirler. Herhangi bir öncül lezyonu olmadan gelişip, 1 cm çapına gelmeden invaziv hale geçiyorsa "De-Novo tip" olarak adlandırılırken, sırasıyla hiperplazi, adenom ve karsinom kademesini takip edip geliyorsa "Öncül lezyonu izleyen karsinom tipi" olarak tanımlanır. Kolorektal mukozada yüksek kanser riskini taşıyan öncül lezyonlar; neoplastik adenom,

adenomatöz hiperplazi, inflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişen villöz proliferasyonlar, yassı adenomatöz değişiklikler ve displazidir (44).

2.2.2.1 Değiştirilemez risk faktörleri

2.2.2.1.1 Yaş

ABD'de 65 yaşın üzerindeki KKK teşhisi konma olasılığı 50-64 yaşındakilere göre yaklaşık üç kat, teşhis edilme olasılığı 25-49 yaşındakilere göre yaklaşık 30 kat daha fazladır. 50 yaşın üstündekiler arasında son on yılda hastalık insidans oranı azalırken, 50 yaşın altındakiler için insidans oranı aslında artmıştır. Araştırmacılar bunun daha hareketsiz bir yaşam tarzının bir yansıması olabileceğine inanıyorlar ve o zamandan beri genç yetişkinlerdeki vakaları daha erken tespit etmek için tarama yaşını 45 yaşa düşürmeyi tavsiye ediyorlar (45).

2.2.2.1.2 Cinsiyet

Tüm yaşlarda ve ülkelerde, erkeklerin kadınlara göre KKK geliştirme şansı yaklaşık 1,5 kat daha yüksektir. Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlar, sol kolon kanserine kıyasla daha agresif bir neoplazi formuyla ilişkili olan sağ taraflı kolon kanserine daha yatkındır. 70 yaşın üzerindeki kadınlarda 5 yıllık sağ kalım oranları erkeklere kıyasla daha düşüktür (45).

2.2.2.1.3 Irk ve etnik köken

Bir ulus içindeki hayatta kalma varyasyonları ırka ve etnik kökene bağlı olabilir. ABD'de, Afrikalı Amerikalılar ve Yerli Amerikalılar daha yüksek KKK insidansına ve kanserin tüm aşamalarında daha düşük hayatta kalma oranına sahiptir. Bu arada, Latin Amerikalılar, KKK için beyaz Amerikalılarla aynı hayatta kalma oranlarını göstermektedir. 1980'lerin ortalarından önce, KKK oranları beyazlarda ve siyahlarda benzerdi, ancak o zamandan beri farklılaştı. Surveillance Epidemiology and End Result (SEER) Programı'na göre, 1975'te siyahlarda 100.000'de KKK oranı 56,9, beyazlarda 60,2 idi. 2015 yılında oranlar siyahlarda 44,7 ve beyazlarda 36,2 oldu (45).

2.2.2.1.4 Genetik faktörler – kalıtsal mutasyonlar

KKK hastalarının yaklaşık %30 kadarında bir aile neoplazm öyküsü vardır, bu da muhtemelen araştırmacılar tarafından henüz tanımlanmamış yatkın germ hattı mutasyonları olduğu anlamına gelir. Hastalıkla birinci derece akrabası olanlar, 2-4 kat daha fazla risk altındadır. Artan risk aynı zamanda birinci derece akrabaların da

ötesine uzanır. Kalıtsal KRK'ler tüm vakaların %7-10'unu oluşturur. Tablo 2.1'de KRK ile ilişkili yaygın kalıtsal sendromlar, ilgili genler ve kalıtım modelleri gösterilmiştir (45).

Tablo 2.1: KRK ile İlişkili Yaygın Kalıtsal Sendromlar, İlgili Genler ve Kalıtım Modeli

SENDROM	GEN	KALITIM MODELİ
Ailesel Adenomatöz Polipozis (Klasik FAP)	APC	Otozomal Dominant
Gardner Sendromu (FAP Varyantı)	APC	Otozomal Dominant
Turcot Sendromu (FAP Varyantı)	APC, MLH1 veya PMS2	Otozomal Dominant veya Otozomal Resesif
Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromu (Lynch Sendromu)	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EpCAM	Otozomal Dominant
MUTYH ile İlişkili Polipozis (MAP)	MUTYH, APC	Otozomal Resesif
Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)	SMAD4 (MADH4) BMPR1A (ALK3)	Otozomal Dominant
Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)	STK11 (LKB1)	Otozomal Dominant
Polimeraz Proofreading Associated Sendromu (PPAP)	POLE, POLD1	Otozomal Dominant
PTEN Hamartoma Tümör Sendromu (PHTS)	PTEN	Otozomal Dominant
Cowden Sendromu	PTEN	Otozomal Dominant
Ailesel Kolorektal Kanseri Tip X	BRCA2, KRAS, APC NTS, BRAF, BMPR1A ve RPS20	Otozomal Dominant

En yaygın kalıtsal sendrom, şu anda Lynch sendromu olarak bilinen ve tüm vakaların %2-4'ünü oluşturan HNPCC'dir. Çoğu kalıtsal KRK sendromu gibi, Lynch sendromu da baskın bir kalıtım modeli sunar. Hastalığı olanların 50 yaşına kadar KRK geliştirme şansı yaklaşık %20 ve 70 yaşına kadar gelişme şansı yaklaşık %50'dir (erkekler hala kadınlardan daha yüksek risk taşırlar). Durum aynı zamanda kişinin özefagus, endometriyal, ince bağırsak, yumurtalık ve mide kanseri riskini de artırmaktadır (45).

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP), tüm vakaların %1'inden daha azını oluşturmaya rağmen, en sık ikinci predispozan sendromdur. Bir polipoz durumu olarak (MAP ile birlikte), FAP'li hastalar 10-12 yaşları arasında büyüyen binlerce prekanseröz kolorektal polip ile başvurur. Bu adenomatöz polipler büyüdükçe karsinogenez riski artar ve FAP'li kişilerde 40 yaşına kadar KRK gelişme riski neredeyse %100'dür. FAP ayrıca kendiliğinden de ortaya çıkabilir. Zayıflatılmış FAP'li kişiler 100'den az polip geliştirir, ancak yüksek KRK riski devam etmektedir. Bu arada, MUTYH ile ilişkili polipoz (MAP) klinik olarak daha az tanımlanmıştır ve hastalar çok sayıda polip geliştirebilir veya geliştirmeyebilir (45).

Peutz-Jeghers sendromu (PJS), juvenil polipoz sendromu (JPS) ve PTEN hamartoma tümör sendromu (PHTS) gibi hamartomatöz polip durumları nadirdir ve tam olarak anlaşılammıştır, ancak adenomatöz poliplerden farklı bir ilerleme izledikleri bilinmektedir. Bu polipler, anormal değişikliklerin epitelde değil (adenomatöz poliplerde olduğu gibi), lamina proprianın altında başladığı ve daha sonra epitele yayıldığı “peyzajcı etkisine” uyar (45).

2.2.2.1.5 Neoplazik polipler (adenomlar)

Neoplastik (adenomatöz) polipler, mukus salgılayan epitel hücrelerinden kaynaklanır. Benign tümörler olup özellikle batı toplumlarında 50 yaşından sonra sık gözlenmektedir. Kolon adenomlarının gelişiminde hem genetik yatkınlığın hem de çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülse de kesin neden olan sebepler net olarak anlaşılammıştır.

Adenomlar histolojik görünümüne göre tübüler, villöz ve tübülovilloz olmak üzere 3 alt tipe ayrılır. Tübüler adenom, en sık karşılaşılan alt tiptir. Yaklaşık %65-80 arasında gözlenebilir. Genellikle sapsız görünümde ve atipi derecesi villöz adenomlara göre daha düşüktür. Poliplerin %10-25'i tübülovillöz tiptedir. Tübülovillöz adenomlarda risk orta seviyededir (%22). Villöz adenomlar ise neoplastik poliplerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Tübüler adenomlar ile karşılaştırıldığında sıklıkla sapsız, displazi ve atipi derecesi daha fazladır. Poliplerin histolojik alt tipleri ve boyutlarına göre invaziv karsinom riski değişmektedir. Bu risk <1 cm tübüler adenomlarda %5 iken, >2 cm villöz adenomlarda %50'ye kadar çıkabilir.

Tüm adenom tipleri farklı derecelerde displazi içermektedir. Displazi derecesi adenomlarda değişebilir ve derece arttıkça anormal glandüler yapılanma ve hasarlanmış intraselüler elemanlar içeriği de artar. Bu nedenle ileri düzeydeki displazilerde malignensi gelişme riski artar. Yüksek dereceli displazi, “karsinoma in situ” anlamına gelmektedir. Displazi derecesi de atipi derecesinde olduğu gibi histolojik alt tipler ve boyut ile ilişkilidir(46).

2.2.2.1.6 İnflamatuvar barsak hastalığı (IBH)

Kronik IBH'li hastaların KRK geliştirme riski iki kat fazladır. IBH, uzun süre kolondaki iltihaplanma ile karakterizedir. Enflamasyon, büyüme sitokinlerinin anormal salınmasına, aşırı kan akışına, metabolik serbest radikallere ve karsinogeneze yatkın olan diğer faktörlere neden olur. IBH'nin arkasındaki birincil nedenler ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır (45).

Ülseratif kolit (ÜK), kalın bağırsakta iltihaplanma ve ülserler ile karakterizedir. Diyet, stres ve egzersizin durumu kötüleştirdiği bilinmesine rağmen, ana nedeni bilinmemektedir. ÜK'nin, viral veya bakteriyel enfeksiyonu izleyen ve kalıtsal bir bileşeni olduğu bilinen bir otoimmün bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Jess ve ark. tarafından yapılan sekiz çalışmanın meta-analizi ÜK'nin KRK riskini 2,4 kat artırdığını göstermiştir. Erkek cinsiyet, ÜK tanısı sırasında genç yaşta olmak ve yaygın kolit varlığı KRK riskini artırır (45).

Crohn hastalığı da kolonun otoimmün ve kısmen kalıtsal bir iltihabıdır, ancak daha derinlere nüfuz eden iltihaplanma ile kendini gösterir. Her iki IBH de gelişmiş ülkelerde daha yaygındır ve zamanla yaygınlığı artmaktadır. IBH, tahmini 3.1 milyon Amerikalıda teşhis edilmiştir. Düşük eğitim seviyesi ve geliri olanlar daha kötü etkilenmiş gibi görüldüğünden, IBH gelişiminde çevresel ya da davranışsal faktörlerin de olabileceği düşünülmektedir (45).

2.2.2.1.7 Abdominal radyasyon

Çocukluk çağı maligniteleri nedeniyle abdominal radyasyon almış kişiler, sonraki yıllarda gastrointestinal neoplazmalar açısından önemli ölçüde artmış risk altında olup çoğunluğu KRK'dır. Radyasyon dozundaki her 10 Gy'lik artış için riskte %70'lik bir artışla KRK riski üzerinde net bir radyasyon dozu-yanıt etkisi kaydedildi. Alkile edici ajan maruziyeti, 8,8 kat artmış ikincil KRK riskine sahiptir (45).

Prostat kanseri için radyasyon tedavisi öyküsü, KRK için başka bir risk faktörü olup prostat kanserinin radyasyonla tedavisi, radyasyonla tedavi edilmeyenlere kıyasla artmış rektal kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (45).

2.2.2.1.5 Kistik fibrozis

Kistik fibroz hastalarında artmış KRK riski görülür. 99.925 hastayı içeren altı kohort çalışmasının yakın tarihli bir meta-analizinde, kistik fibrozlu hastalarda KRK riskinin 10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (45).

2.2.2.2 Değiştirilebilir risk faktörleri

2.2.2.2.1 Diyet

Kırmızı ve işlenmiş etlerin, mide ve ince bağırsak kanserlerinin yanı sıra KRK riskini artırdığı bilinmektedir. İleriye dönük çalışmalar, en çok kırmızı ve işlenmiş et tüketenler arasında 1.22'lik bir rölatif risk (RR) bulmuştur (45).

Kalsiyum, lif, D Vitamini ve meyve ve sebzelerin hepsinin KRK'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Folat takviyesi, karsinogenezi inhibe ediyor, ancak mevcut tümörlerin büyümesini teşvik ediyor gibi görünüyor. Bu karmaşık ilişki, çoğu ajansın, tüketiciler hamile olmadıkça veya yüksek homosistein seviyelerine yatkın olan bir MTHFR mutasyonu gibi belirli bir metabolik bozukluğa sahip olmadıkça folat tüketimine karşı tavsiyede bulunmasına yol açmaktadır. Sıklıkla meyve, sebze ve tam tahıllarda bulunan lifler özellikle koruyucudur. Çünkü dışkı için daha hızlı geçiş süreleri sağlarlar ve böylece potansiyel kanserojenlere maruz kalmayı en aza indirirler. Ayrıca daha yüksek süt ve süt ürünü içeren diyetlerin, rektal kanser riskini etkilemeden kolon kanseri riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Kadınlarda magnezyum alımı ile hem kolon hem de rektum kanseri riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (45).

2.2.2.2.2 Obezite ve fiziksel hareketsizlik

Gelişmiş dünyada obezite ve fiziksel hareketsizlikteki artışlar, KRK insidansının artmasıyla ilişkili görünmektedir. ABD'de obezite prevalansı 1979'da %15 iken 2016'da %39,8'e iki kattan fazla artmıştır (45).

Obez erkeklerin %50 daha fazla kolon kanseri ve %20 daha fazla rektal kanser riskine sahip olduğu bulunmuştur (bu sayılar kadınlar için sırasıyla %20 ve %10'dur). 13 kohort çalışmasının bir meta-analizi, 5 kg'lık bir kilo artışının %3 artmış KRK riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (50). Abdominal yağ, kalp hastalığı ve felçte olduğu

gibi KRK gelişimi için özellikle tehlikelidir ve bu nedenle hem bel çevresi hem de BMI artmış KRK riskini değerlendirmek için kullanılır. Obezite ve fiziksel hareketsizlik sadece daha yüksek insidans oranlarına yatkınlık sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hayatta kalma olasılığını da azaltır (45).

2.2.2.2.3 Sigara ve alkol

Sigara içerisindeki karsinojenler, KRK gelişimini ve buna bağlı ölümleri artırmaktadır. Sigara yeni adenom oluşmasına neden olur ve adenom boyutlarını artırır. Düzenli alkol tüketimi de genç yaşlarda özellikle distal kolon segmentlerinde kanser oluşumunda rol oynar. Alkol içerisinde bulunan asetaldehit vb. reaktif metabolitlerin karsinojenik olabileceği düşünülmekte ve ayrıca alkolün çözücü bir madde olması nedeniyle diğer karsinojenik maddelerin mukoza hücrelerine geçişine yardım edebilir ve hücre içine geçişini kolaylaştırır (47).

2.2.2.2.4 Diyabet ve insülin direnci

Bir meta-analize göre, diabetes mellituslu hastalar arasında kolon ve rektum kanser riski, diyabetik olmayan hastalara göre sırasıyla yaklaşık %38 ve %20 daha yüksekti (45).

2.2.3 Rektum Kanseri Histopatolojisi

2.2.3.1 Erken tip kolorektal karsinomlar

Erken tip kolorektal karsinomlar, endoskopik ve makroskopik olarak 1 cm'den küçüktür. Polipoid ve yassı olmak üzere 2 tipte olabilirler. Polipoid tiptekiler adenomu takiben genellikle ekzofitik gelişir. Yassı tiptekiler ise 1 cm çapında, 3 mm kalınlığındadır. Yüzeyleri düzgün ya da çöküktür. Endofitik gelişme gösterirler ve daha erken zamanda invaziv duruma geçerler. Intramukozal karsinomlar sadece mukoza içerisinde yerleşmiş olup muskularis mukozayı aşmazlar. Adenomların boyutu ve displazi derecesi arttıkça kanser görülme oranı da artar (48).

2.2.3.2 İnvaziv kolorektal karsinomlar

Kolon ve rektum mukozasında karsinom mukozal tabakayı aşıp submukozaya girdiğinde invaziv karakter haline gelmiştir. Muskuler mukoza ve submukozanın lenfatik ve vasküler yapılardan zengin dokular olması nedeniyle tümörün metastaz riski vardır (49).

KRK içerisinde daha çok adenokarsinom (%85) ve müsinöz karsinom (%10-15) görülmektedir. Diğer tipler oldukça nadir görülür. Taşlı yüzük ve küçük hücreli

karsinomlar evrelemeden bağımsız bir şekilde kötü prognozludur. Müsinöz karsinomun diğerlerine kıyasla peritoneal metastaz geliştirme ihtimali daha fazladır (50). KRK'ların histolojik tipleri Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre Tablo 2.2'deki gibi sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.2: Kolorektal Kanserlerin Histolojik Tipleri

Adenokarsinom
Müsinöz Adenokarsinom
Taşlı Yüzük Hücreli karsinom
Küçük Hücreli Karsinom
Skvamöz Hücreli Karsinom
Adenoskvamöz Karsinom
Medüller Karsinom
Sınıflandırılmayan Karsinom

2.2.4 Rektum Kanserinde Klinik

Dünya çapında mevcut tarama programlarının bir sonucu olarak erken evrelerde çok sayıda asemptomatik vaka teşhis edilmesine rağmen, önemli sayıda vaka, semptomların başlamasından sonra teşhis edilmektedir. Bir rektal tümörün komşu organlara veya gastrointestinal sistemin lümenine genişlemesi semptomatik prezentasyona yol açar. Bu nedenle semptomlar genellikle en azından lokal olarak ilerlemiş bir kanseri yansıtır.

Rektal kanama, rektal kanserin en sık görülen prezentasyonudur. Hastalığın ilerleyen aşamalarında tenesmus, tam olmayan dışkı boşaltımı, azalan dışkı kalibresi kramp, pelvik ve rektal ağrı veya obstrüktif semptomlar gibi diğer semptomlar ortaya çıkabilir. Genel olarak KRK'lerin mevcut semptomlarını karşılaştırdığımızda, klinik belirtilerin tümörün konumuna (yani çıkan, transvers, inen, sigmoid kolon veya rektum) bağlı olarak farklılık gösterdiğini fark edeceğiz (51). Hematokezya ve bağırsak alışkanlığındaki değişiklik, rektal kanserler ve sol taraftaki KRK'lerde daha yaygındır; ancak demir eksikliği anemisine daha çok sağ taraftaki kanserler neden olur. Karın ağrısı hem sol hem de sağ taraftaki tümörlerde ortaya çıkabilir. Kısmi tıkanmanın, tümörün peritoneal yayılmasının, bağırsak perforasyonunun ve hatta peritonitin bir semptomu olabilir. Metastatik rektal kanserli hastalar, metastaz

bölgelerine göre klinik semptomlarla ortaya çıkabilir. Üst rektumun portal sistem yoluyla venöz drenajına dayanarak, hematojen metastazın en yaygın bölgesi karaciğerdir, ardından akciğerler ve kemik gelir; bununla birlikte, distal rektum inferior rektal vene (ve ardından inferior vena kavaya) drene olur ve başlangıçta akciğerlere metastaz yapabilir (52-54).

Rektal tuşe ile muayene başlar. Tuşe ile rektumun proksimal kesimini değerlendirmek oldukça zor olup ancak rektumun distal 8.-10. cm'si muayene edilebilir. Rijit kolonoskopi rektumun tamamının değerlendirilmesine olanak sağlar. Kolonoskopi ile tümörün yeri, makroskopik özelliği, boyutu ve anal kanala uzaklığı hakkında bilgi sahibi olunur, ayrıca biyopsi alınmasına da imkân verir. Eş zamanlı olarak kolonik segmentlerde başka kanser olabilme ihtimali de göz önünde bulundurulmalı ve kolonoskopi yapılmalıdır. Geçişe izin vermeyen tümör durumlarında kolonu incelemek için sanal kolonoskopi yapılabilir (55).

2.2.5 Rektum Kanseri Evreleme

Rektum kanserinde tümörün evresi, prognozu belirlemede ve tedavi planlamasında çok önemlidir. Hangi hastanın direk cerrahi olacağı, hangi hastanın ise cerrahi öncesinde neoadjuvan tedaviye uygun olduğu tümörün evresine göre belirlenir. Hasta için en uygun olan cerrahi tekniğin seçilmesinde de evreleme önemlidir. Bu nedenle en doğru evrelemeyi yapabilmek için multidisipliner çalışılmalıdır (56).

2.2.5.1 Rektum kanseri T evreleme

Kolorektal kanserlerin evrelemede prognoz için önemli olan, primer tümörün derinliği, bölgesel ve uzak metastazların varlığıdır. Bunları saptamak amacıyla ortaya koyulmuş birkaç değişik evreleme sistemi mevcuttur. 1954 yılında Astler ve Coller tarafından tanımlanan evreleme sistemi, Duke's ve Kirklin tarafından öne sürülen sınıflandırmanın modifiye edilmiş halidir (57,58). Duke's Evrelemesi Tablo 2.3'te, Modifiye Duke's Evrelemesi Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

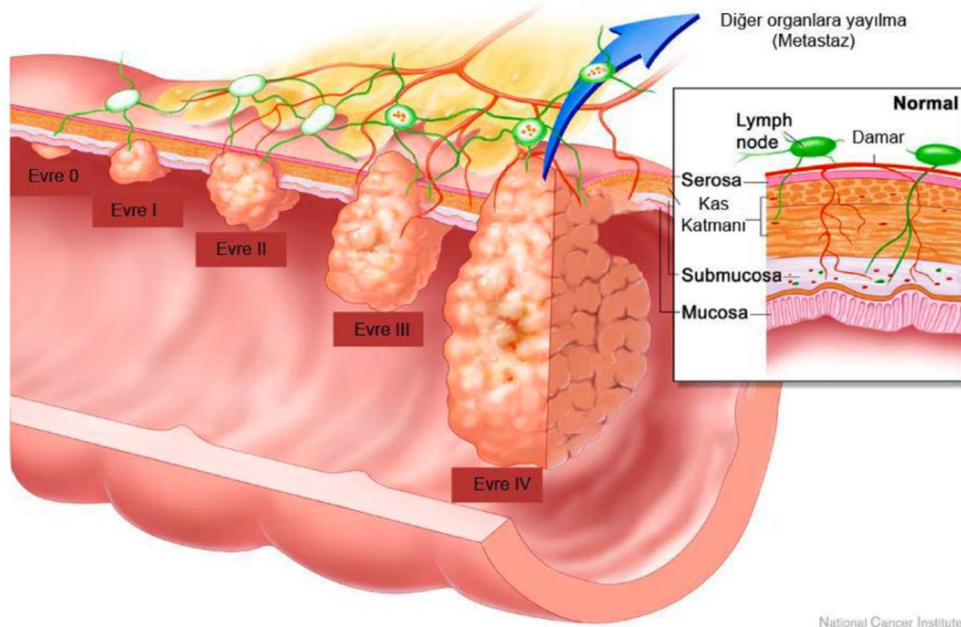
Tablo 2.3: Duke's Evrelemesi (57)

A	Tümör, rektum duvarında sınırlıdır.
B	Tümör, rektum duvarının dışına uzanmaktadır.
C	Tümör, rektum duvar tutulumundan bağımsız bölgesel lenf nodlarına yayılmıştır.

Tablo 2.4: Modifiye Duke's Evrelemesi (Astler-Coller Evrelemesi) (58)

A	Tümör, mukozada sınırlı
B1	Tümör, muskularis propriaya kadar ulaşmış ancak aşmamış. Lenf nodları negatif
B2	Tümör, muskularis propriayı aşmış. Lenf nodları negatif
C1	Tümör, muskularis propriaya kadar ulaşmış ancak aşmamış. Lenf nodları pozitif
C2	Tümör, muskularis propriayı aşmış. Lenf nodları pozitif
D	Uzak metastatik yayılım

Son zamanlarda rektum kanseri evrelemesinde TNM ve UICC (The Union International Cancer Control) evreleme sistemleri kullanılmaktadır. TNM evrelemesi tümörün invazyon derinliği-lokal durumu (T evrelemesi), metastatik lenf nodu varlığı, yeri ve sayısı (N evrelemesi) ve uzak metastaz durumunu (M evrelemesi) belirler ve bunlar birbirinden bağımsız faktörlerdir (58). Tümörün şematik T evrelemesi Şekil 2.7'de, TNM sınıflaması Tablo 2.5'te ve UICC Evreleme Sistemi Tablo 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.7: Rektum Kanserinde T Evrelemesi

Tablo 2.5: AJC'nin TNM Sınıflaması (58)

(T) : Primer Tümör	
Tx	Primer tümör varlığı belirlenememiş
T0	Primer tümör varlığına dair bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ (intraepitelyal veya lamina propria invazyonu)
T1	Tümör, submukozada sınırlı
T2	Tümör, muskularis propriada sınırlı
T3	Tümör, muskularis propriayı geçip subseroza ve perirektal yağlı dokuya uzanmış
T3a	<1 mm ektramural invazyon
T3b	1-5 mm ektramural invazyon
T3c	5-15 mm ektramural invazyon
T3d	>15 mm ektramural invazyon
T4	Tümör, visseral peritona ve/veya komşu organları invaze etmiş
T4a	Tümör, visseral peritona invaze
T4b	Tümör, komşu organlara invaze
(N) : Bölgesel Lenf Nodu	
Nx	Bölgesel lenf nodu varlığı belirlenememiş
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a	1 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz var
N1c	Lenf nodunda metastaz yok ancak çevre yağlı dokuda kanser hücreleri var
N2	4 veya daha fazla lenf nodu metastazı
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2b	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz var
(M) : Uzak Metastaz	
Mx	Uzak metastaz varlığı belirlenememiş
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Sadece bir organ veya bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Birden fazla organda veya peritonda metastaz

Tablo 2.6: Rektum Kanserinde UICC Evreleme Sistemi

Evre 0		Tis	N0	M0
Evre 1		T1	N0	M0
		T2	N0	M0
Evre 2	2A	T3	N0	M0
	2B	T4a	N0	M0
	2C	T4b	N0	M0
Evre 3	3A	T1, T2	N1	M0
		T1	N2a	M0
	3B	T3, T4a	N1	M0
		T2, T3	N2a	M0
		T1, T2	N2b	M0
	3C	T4a	N2a	M0
T3, T4a		N2b	M0	
	T4b	N1, N2	M0	
Evre 4	4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
	4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.2.5.2 Rektum kanseri N evreleme

Rektumun üst kısmının lenf damarları süperior rektal arter ve venler ile birlikte seyrederek inferior mezenterik lenf nodlarına, lumbal bölge paraaortik lenf nodlarına açılırlar. Rektumun orta kısmının lenf damarları orta rektal arter ve venler ile birlikte seyrederek internal ilyak lenf nodlarına, buradan da lumbal paraaortik lenf nodlarına açılırlar. Rektumun alt kısmının lenf damarları, inferior rektal damarlar ve pudental damarlar ile birlikte seyrederek derin pelvik lenf nodlarına ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar. Anal kanalda, pektinat çizginin yukarısında kalan bölgenin lenfatik drenajı internal ilyak lenf nodlarına olur iken pektinat çizginin aşağısında kalan bölgenin lenfatik drenajı ise yüzeysel inguinal lenf nodlarına doğrudur (34).

Metastatik lenf nodlarının gösterilmesi rektum kanserinin cerrahi öncesi evrelemede çok önemli bir faktördür. Metastatik lenf nodlarının olup olmaması prognozu etkiler (52). Mezorektal fasya komşuluğundaki lenf nodlarının (LN) metastatik olması lokal rekürrens ile ilişkili gösterilmiştir (59).

Literatürdeki çalışmalarda genel olarak LN olması, sayısı, LN ebatları ve dış kenar özellikleri değerlendirilmiştir. Radyolojik olarak tutulumun belirlenmesi genellikle lenf nodunun şekline ve boyutuna göre yapılır (60,61). Lenf nodlarının büyümesi ile reaktif ya da metastatik olup olmadığı hakkında net bir yorum yapılamamaktadır. Ayrıca rektal kanserlerde normal boyutlu LN'larında da mikrometastazlar, diğer pelvik tümörlere göre çoğunlukla görülmektedir (62). Bu nedenle LN tutulumunda boyut, güvenilir bir parametre olarak kabul edilmemiştir (63,64).

Benign karakterdeki lenf nodları genellikle elonge şekilde olup bunları tanımlamak için uzun eksen/kısa eksen oranı (yuvarlak=1, elipsoid=1-1,5, elonge> 1.5) kullanılabilir. Spiküle konturlu veya belirsiz konturlu olan, heterojen sinyal paterni ve perirektal yağlı dokuda bant tarzında çizgilenme daha çok metastatik LN'larında izlenen bulgulardır (65).

Lenf nodu metastazını değerlendirmede Brown ve ark. (66) en güvenilir MRG kriterinin düzensiz kontur ve heterojen sinyal olduğunu tespit etmişlerdir. Kim ve ark (67), 3 Tesla MRG'de yaptıkları çalışmada boyut kriteri yerine, sınırların belirsizliği ve düzensiz olması ile heterojen sinyal intensitesi özelliklerini kullanmışlar ve doğruluk oranını N evrelemede %95 olarak bulmuşlardır. DAG, değişik dokularda

su moleküllerinin hareketlerinde oluşan farklılıkları görüntüler ve konvansiyonel MRG ile birlikte kullanıldığında lenf nodlarını metastatik olup olmadığını ayırmada başarılıdır. Bu nedenle BT ile kıyaslandığında doğruluk oranı daha yüksek bulunmuştur (68,69). Ayrıca metastatik olmayan lenf nodlarının ADC değerleri, metastatik LN'larına göre daha yüksek bulunmuştur (68).

Konvansiyonel MRG'nin N evrelemede sınırlı kalması, yeni araştırmaları ortaya çıkarmıştır. Bunlardan biri lenf nodu için spesifik kontrast ajan olan çok küçük süperparamanyetik demir oksit partikülleri (USPIO: ultrasmall super paramagnetic iron oxide), normal lenf nodlarındaki retikuloendotelyal sistem tarafından fagosite edilebilen kontrast maddedir. USPIO, T2* relaksasyon zamanının kısalmasına ve gradient eko imajlarda hassasiyet artefaktına bağlı normal lenf nodunun hipointens görünmesine neden olmaktadır. Bu yöntem ile küçük lenf nodlarında mikrometastazların saptanabilmesi amaçlanmaktadır (62,70)

2.2.5.3 Rektum kanseri M evreleme

Evre 4 rektum tümörlerinde %20-40 karaciğer metastazı bulunurken, %20 oranında da akciğer metastazı görülür. Diğer organlar arasında, sürrenal bezler, kemikler, böbrekler, pankreas, dalak ve beyin yer alır. Az kanlanan rektum tümörü metastazları çok kesitli BT (ÇKBT) veya MRG ile görüntülenebilir. Direk grafi ile akciğer metastazlarını saptamak çoğu zaman yeterli olmayıp, ÇKBT çok küçük boyutlardaki metastazları dahi saptayabilmektedir. Periton metastazlarının tanısında da çoğu zaman BT yeterli olmaktadır (71).

2.2.6 Evrelemede Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Rektum kanseri tanısında, rektal dijital muayene, baryumlu incelemeler, rektosigmoidoskopi tetkikleri ve histopatolojik bulgular kullanılmaktadır. Sadece baryum süspansiyonları ile daha çok kenar özellikleri değerlendirilebilir. Çift kontrast çalışmalarla öncelikli olarak mukozanın değerlendirilmesi amaçlanır, hastalığın mukozal yüzeyde ve lümen tarafında oluşturduğu değişiklikler saptanır. Baryumlu incelemenin diğer tanısal yöntemlere göre üstünlüğü göreceli olarak daha az invaziv olması ve anatomik oryantasyon sağlamasıdır. Düzensiz dolma defekti ve düzensiz kontur polipoid tipteki lezyonlarda izlenirken, infiltratif tipteki lezyonlarda mukozal yapıda bozulma, lümende daralma ve genellikle 5 cm'den kısa bir segment tutulumu şeklinde bulgular görülür. Nadir görülen skiröz kanserlerde ise dar segment daha uzun

ve daha düzgün şekildedir. Fistül oluşumu ve perforasyon gibi komplikasyonlar da baryumlu grafiler ile gösterilebilir. Ancak en önemli sorun, barsak temizliğinin iyi yapılamadığı durumlarda tümör görülmeyebilir. Rektosigmoidoskopi, invaziv bir tetkik olmasına rağmen inceleme sırasında malign görünümdeki lezyonlardan biyopsi alınarak tanının kesinleştirilmesi ve bazı lezyonlarda eksizyonel tedaviye olanak sağlaması önemli avantajlarıdır (72,73).

Baryumlu grafiler ve endoskopik tetkikler ile mukozal lezyonların değerlendirilmesi mümkündür ancak bu tetkikler tümörün infiltrasyon derinliğini ve çevre dokulara yayılımı belirlemede yetersizlerdir (74).

Günümüzde rektum kanseri evrelemede kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT), endorektal ultrasonografi (ERUS) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üç temel görüntüleme yöntemidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), özellikle rektum kanserlerin nükslerin ortaya konmasında sistemik ve bölgesel evrelemede yararlı yardımcı bir metoddur (75).

2.2.6.1 Bilgisayarlı tomografi (BT)

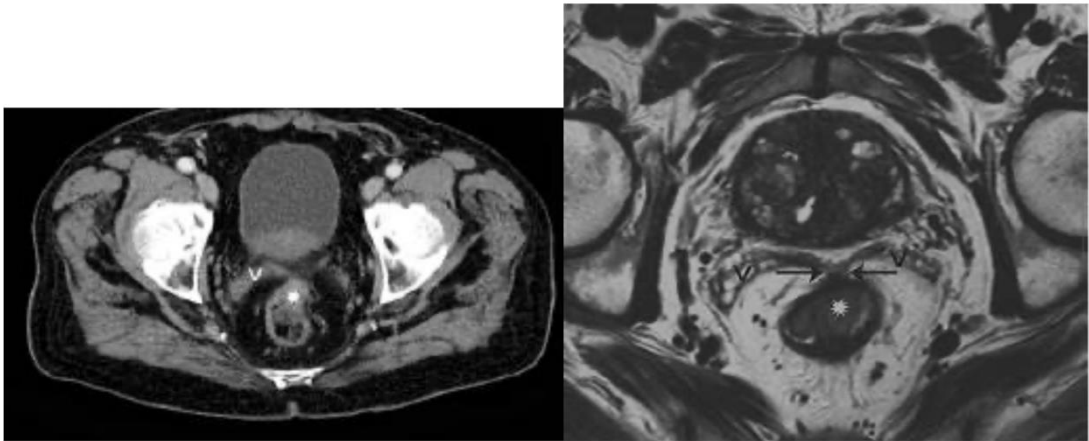
Kolorektal kanserler, BT’de düzensiz kitle formasyonu veya kolon duvarında fokal kalınlaşma şeklinde görülür. Ancak bu bulgular nonspesifik olup ileri inceleme gerektirir. Özellikle anamnez ve klinik muayene ile benign nedenler dışlanabilirse, kolon duvarındaki asimetrik duvar kalınlaşması ve yüzey düzensizliği neoplazik süreci düşündürür (76).

Konvansiyonel BT’nin uzaysal ve kontrast rezolüsyonunun düşük olması nedeniyle özellikle T evrelemede rektum duvar katlarının değerlendirilmesi yetersiz kalmakta ve duvar katmanlarını tek tabaka halinde göstermektedir. Bu nedenle yüzeysel tümör evrelemede başarılı olamamaktadır (77). Tümör rektum duvarına sınırlı ise, dış yüzey konturları düzenli ve perirektal yağ dokusu homojen olarak görülür. BT ile duvarın hangi katmanına kadar tutulum olduğu konusunda yorum yapılamaz. Rektum duvarından dışarı uzanım gösteren lezyonlar, düzensiz kenarlı kitleler şeklinde görülür. BT ile mural invazyon derinliği belirlenemediğinden, TNM sınıflamasıyla korelasyonu kolay olmamaktadır. T1-T2 tümör ayırımı yapmak mümkün olmayıp ileri evre hastalığa sahip (barsak duvarından dışarı uzanım gösteren T3-T4 lezyonlar) olgularda daha doğru sonuçlar elde edilmektedir (76).

Mezorektal fasya, tümör infiltrasyonu ya da inflamasyon gibi patolojik perirektal yağ doku değişiklikleri olduğunda kalınlaşır ve görülür hale gelir. Ancak inflamasyon ile tümör infiltrasyonunu ayırt etmek güçtür (77).

Primer tümörden bağımsız bir şekilde lenf nodları bulunabilir ya da hafif boyut artışı gösterebilir. Ancak enflamasyon gibi benign patolojilerde de lenf nodları olabileceğinden BT ile lenf nodunun reaktif veya metastatik olup olmadığı konusunda yorum yapılamaz. Bazı çalışmalarda, lenf nodu metastazı boyuta göre belirlenmeye çalışılmış, 5 ile 15 mm arasında değişen boyutlar eşik değer olarak kabul edildiğinde duyarlılık oranları %22-88, özgüllük oranları %64-96 arasında değişen oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir (74,77).

BT'nin lokal evrelemedeki yeriyle ilgili yapılan ilk çalışmalarda %77-%100 arasında değişen yüksek doğruluk oranları saptanmış; ancak daha sonra bu sonuçların, çalışmaya katılan hastaların çoğunun ileri evreye sahip olmasından kaynaklandığı kaydedilmiştir (77). BT tarama, lokal adenopati veya minimal perikolonik tümör uzanımına göre, çevre yumuşak dokuya yaygın invazyon ve uzak metastazı saptamada daha başarılıdır. Perirektal yağ dokuda minimal invazyonu olan veya normal boyutta olup da tümör hücreleri içeren lenf nodları olan hastalarda BT, evreyi mevcut evreden daha düşük seviyede gösterebilmektedir (72).



Şekil 2.8. Aynı Hastanın Benzer Kesitteki Kanserin BT ve MR Görüntüleri

2.2.6.2 Endorektal ultrasonografi (ERUS)

Cihaz yaklaşık 25 cm uzunluğunda rijit bir prob üzerine yerleştirilmiş, 360 derece döndürülebilen, saniyede 4-6 tur yapabilen bir ultrasonik transdüserden oluşmaktadır. ERUS'un en önemli avantajı; rektum duvar tabakalarını, haliyle kanserin rektum duvarında yaptığı invazyon derinliğini göstermedeki başarısıdır (78).

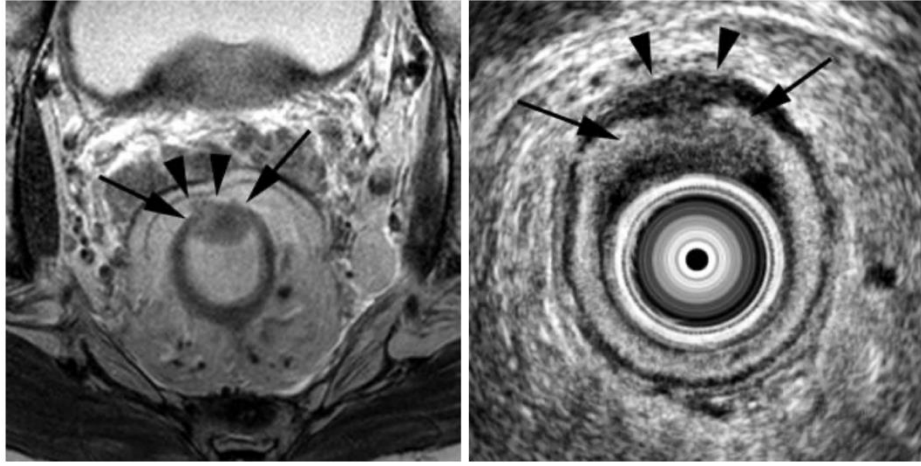
ERUS'un evrelemedeki doğruluğu T evresine göre değişmektedir. Yüzeysel rektal kanser evrelemede oldukça doğru ve güvenilir bir yöntem iken, lokal ileri evre tümörlerde kullanımı sınırlıdır (79). 7.5 mHz prob ile ERUS'un yaklaşık 5 cm² sınırlı bir derinliği göstermesi, tümör hacmi büyük olan evre T3 ve lokal ileri evre rektal kanserlerin lokal yayılımının değerlendirilmesinde engel teşkil etmektedir. Buna ek olarak kullanıcıya bağımlı olması, ileri derecede obstrüksiyon oluşturan tümörlerde ve proksimal yerleşimli tümörlerde uygulama güçlükleri bulunması, görüntüleme alanı dışındaki lenf nodlarının saptanamaması, hasta açısından tolere edilebilirliğinin düşük olması diğer dezavantajları olarak sayılabilir (75,77,79).

ERUS ile yapılan lenf nodu evrelemesi, T evrelemede yakaladığı başarıya ulaşamamıştır. Birçok araştırmacı hiperekoik görünümdeki lenf nodlarının nonspesifik inflamasyonu, hipoekoik ya da mikst eko paternindeki lenf nodlarının ise metastazı gösterdiğini kriter olarak kabul etmişler ve %73-83 arasında doğruluk oranları bildirmişlerdir. Bununla birlikte çok küçük metastazları saptamak mümkün değildir. Primer tümörden uzakta yer alan lenf nodları görüntü alanına girmeyebilir. Lenf nodlarının boyut, şekil ve dış kontur gibi özellikleri karakteristik değildir (77).

ERUS'da rektal tümörün invazyonu, farklı tabakaların distorsiyone görünümü ve o bölgedeki bütünlüğün kaybolması olarak izlenir (80). Rektum duvarın normalde 5 tabakadan oluşmaktadır:

1. Mukoza (proba temas eden tabaka)
2. Mukoza ve muskularis mukoza
3. Submukoza ile muskularis propria ara yüzeyi
4. Muskularis propria
5. Seroza ve perirektal yağlı alan.

Normalde 1., 3. ve 5. tabakalar ERUS'da hiperekoik, diğerleri ise hipoekoik olarak izlenir (81).



Şekil 2.9: Rektum Kanserinin MR ve ERUS Görüntüleri

2.2.6.1 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Vücut sargıları kullanılarak yapılan MRG ile rektum kanserlerinde preoperatif evrelemeye ilişkin ilk veriler 1986'da Hodgman ve ark. ile Butch ve ark. tarafından rapor edilmiştir (82,83). Bu teknikle, BT'nin uzaysal çözünürlüğünün altındaki lezyonların gösterilebileceği düşünülmüş ancak çalışmaların sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Yöntemin çözümüleme gücünün düşük olması ve rektal duvar katmanlarını ayırt etmede yetersiz kalmasının getirdiği limitasyonlar nedeni ile BT'den farklı sonuçlar elde edilememiş, ve T evrelemedeki doğruluk oranları %59-88 arasında bildirilmiştir (62,77,84).

Endorektal sargıların kullanıma girmesi ile birlikte görüntü çözünürlüğünün artmasına ve rektum duvar tabakalarının daha detaylı olarak değerlendirilmesini sağlamış olup T evrelemedeki başarı oranları artmış ve %71-91 arasında sonuçlar elde edilmiştir (85). Yüzeysel tümörlerin evrelemesinde endorektal MRG'nin ERUS kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. Ancak ERUS'da da olduğu gibi endorektal sargı kullanılarak yapılan yöntemin invaziv olması, stenoz oluşturan tümörlerde uygulama güçlüğü ve ağrılı olması, görüntüleme alanının sınırlı olması nedeni ile mezorektal fasyanın, mezorektal yağ dokusu ve burada bulunan lenf nodlarının ve komşu pelvik yapıların görüntülenmesinde yetersizlik gibi durumlar kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca endorektal sargıların maliyetinin yüksek olması da ayrı bir dezavantajdır (62,86).

Faz dizilimli yüzeysel sargıların kullanıma girmesiyle, MRG'nin rektum kanserinin evrelemesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yüzeysel faz dilimli sargıların kullanılması yüksek uzaysal çözünürlük sağlayarak rektum duvarlarının

tabakalarını non-invaziv bir şekilde değerlendirmeye olanak sağlarken geniş görüntüleme alanı yapabilmesi nedeniyle de perirektal alanı, mezorektumu ve lenf nodlarını da değerlendirebilir. Ayrıca stenotik ve yüksek yerleşimli tümörler de görüntülemeye engel oluşturmaz. Ancak ilk zamanlarda yüzeysel sargı kullanılarak yapılan MRG çalışmalarında T evrelemesindeki başarı oranı sadece %55-65 arasında olup vücut sargıları ile yapılan çalışmalara ve BT'ye üstünlük göstermediği bildirilmiştir. Bu düşük performansın sebebi, ilk kullanıma giren faz dizilimli sargı tekniğinde düşük uzaysal rezolüsyon bulunması ile açıklanabilir. Ancak daha sonra yeni jenerasyon faz sıralı sargılarda yüksek uzaysal rezolüsyon olmakla birlikte T evrelemesindeki doğruluk oranları, beklenildiği kadar yüksek bulunmamış olup %65-86 arasında değişmekte ve değerlendiriciler arasında da bariz farklılık saptanmıştır (62,79,87). Buna karşın; Brown ve ark.'nın yüksek çözünürlüklü MRG ile yaptığı çalışmada, faz dizilimli sargı ile tümör evrelemesinde %100 doğruluk oranı ve değerlendiriciler arasında tam uyum bildirilmiştir (88).

Son senelerde tüm vücut MR tarayıcılar ile yüksek manyetik alana sahip (3 Tesla) makineler kullanıma girmiştir. Genellikle, “yüksek manyetik alan, sinyal-gürültü oranını (SNR=signal-to-noise ratio) artırır, böylece uzaysal ve temporal rezolüsyon da artar”. Yüksek uzaysal rezolüsyon ile birlikte rektum kanserlerinin T evrelemesinde daha önceki çalışmalarda beklentinin altında kalan sonuçları değiştirip geliştirebileceği ve rektum duvarının anatomik katlarının daha net değerlendirilebileceği düşünülmüştür. 3 Tesla MR ile yapılan çalışmalarda çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (67,89). 3 Tesla MR ve faz sıralı sargı kullanarak, Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğruluk oranı T evrelemesinde %92, T1 evre tümörler için %97 olarak bulunmuşlardır (67). Chun ve ark. 3 Tesla MRG ile ERUS'yi karşılaştırmışlar ve muskularis propria invazyonunun her iki teknik için sensitivitesini %100 olarak bulunmuşlardır (89).

Rektal yüksek rezolüsyonlu MRG'de farklı teknikler kullanılabilmeyle birlikte optimal değerlendirme için henüz standardize edilmiş ortak bir karar yoktur. Rezidü feçes varlığı değerlendirme sırasında hatalı yorumlamaya sebep olabileceğinden, çekim öncesinde rektal temizlik yapılması gerekmektedir. Lümenin distansiyonu ile birlikte rektum duvarının katmanları daha iyi değerlendirilebilirken, lümen distansiyonu olmasa da daha doğru sonuçlar elde edilebilmiş olup rektal lümen

distansiyonu da hala tartışmalı bir konudur (88). Buna rağmen yayınlanan bir çalışmada ise rektumda distansiyon oluşturmanın rektum duvarı ile mezorektal fasya arasındaki mesafeyi belirgin azaltıp, tümör görünebilirliğini artırsa da MRG'nin tümör dokusu ile rezeksiyon sınırını tahmin etmedeki doğrulunu etkileyebildiği gösterilmiştir (90). Lümen distansiyonu hava, pozitif ya da negatif kontrast madde ile elde edilebilir. Lümen, hava veya negatif kontrast madde verildiğinde T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hipointens görülür. Pozitif kontrast madde verildiğinde ise lümen T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde hiperintens görülür. Böylece farklı sinyal değerinde izlenebilen tümör ayırt edilebilir.

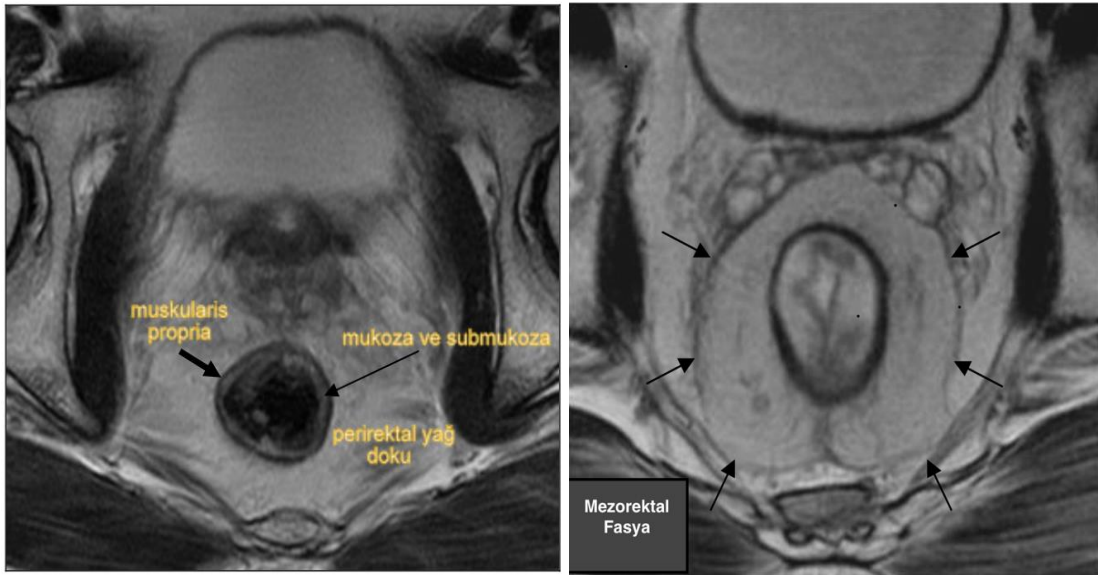
Hasta sırt üstü yatırıldıktan sonra pelvis üzerine faz sıralı sargı yerleştirilir.

Rektumun çekim protokolünde iki farklı yaklaşım söz konusudur. Bazıları hem T1A hem T2A incelemeleri birlikte kullanılmasını önerirken, bazıları yalnızca T2A sekansları önermektedir (91). T2A görüntüleme, nefes tutmadan turbo spin eko (TSE) görüntüler ile elde edilebilir. Yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilebilmek için daha ince kesit kalınlığı (<3-4 mm'den küçük) ve küçük görüntü alanı (FOV=field of view) kullanılabilir. Buna ek olarak perirektal yağlı dokuya tümör uzanımını saptamak amacıyla yağ baskılı T2A sekanslar da kullanılabilir (82).

Kontrastsız incelemelerde rektum duvar katmanları birbirinden ayırt edilemediğinden T1A görüntüler alınırken intravenöz kontrast madde kullanımı gerekir. Yüksek rezolüsyonlu MRG (YRMRG) kullanan çalışmacılar konvansiyonel spin eko sekansları kullanmışlar ve T1A görüntüleri kontrastlı elde etmişlerdir. Bu görüntülerde mukoza ve submukoza tabakası hızlı ve yoğun şekilde kontrastlanırken, muskularis propria'da ise kontrastlanma görülmez. Perirektal yağ dokusu ise hiperintens görülür. Bu durum, muskularis propria bütünlüğünün güvenilir bir şekilde değerlendirilmesini sağlar ve evre T2-T3 tümörleri birbirinden ayırt etmede faydası olur. Bununla birlikte rektal kanserin lokal olarak evrelemesinde, intravenöz kontrast madde kullanımının inceleme süresini uzattığı ve ek bilgi sağlamadığı yönünde görüşler de mevcuttur (91,92).

Rektumun görüntülenmesi sırasında anal bölgenin de değerlendirilebileceği bildirilmektedir. ERMGRG'e göre daha düşük uzaysal rezolüsyona sahip olmasına rağmen YRMRG ile levator ani kası, internal ve eksternal sfinkterlerin görüntülenebildiği bildirilmektedir (93).

Rektum duvarı, MRG’de en iyi T2A görüntülerde ayırt edilebilir olup 3 farklı katman olarak görüntülenir. Lümen tarafına bakan en içteki hiperintens katman mukoza ve submukoza aittir (MRG’de mukoza ve submukoza tabakaları birbirinden ayırt etmek muhtemelen mümkün değildir). İkinci katman olan muskularis propria hipointens olarak görülürken, en dıştaki hiperintens katman ise perirektal yağ dokuyu gösterir (Şekil 2.10). Mezorektal fasya, mezorektumu çevreleyen bir yapı olup ince hipointens bir bant şeklindedir. T2A görüntülerde tümör, genellikle muskuler tabakaya göre daha hiperintens, submukoza göre daha hipointens olup bir nevi orta derecede sinyal intensitesine sahiptir (25).



Şekil 2.10: Aksiyel T2 ağırlıklı MRG’de, normal rektum duvar katmanları, perirektal yağ dokusu ve hipointens mezorektal fasya gösterilmiştir.

YRMRG mukoza ve submukoza katmanlarını ayırmada yetersiz kaldığından dolayı T1 ve T2 evre tümörleri birbirinden ayırt edemez. Evresi T1 ve T2 olan tümörlerde submukoza ve submukozayı çevreleyen sirküler kas tabakası arasındaki sınır tümörün invazyonu nedeniyle seçilemez. Ancak muskularis propria ile onu çevreleyen perirektal yağlı doku intakt olup korunmuştur. Yani muskularis propria ve perirektal yağlı doku arasındaki sınır net olarak izlenebiliyorsa tümörün evresi T3’den küçüktür ve T1 ya da T2 yani erken evre ile sınırlıdır. Eğer muskularis propria ve perirektal yağlı doku arasındaki sınır apaçık bir şekilde izlenmiyor veya bu bölgede tümörün nodüler tarzda uzanımları mevcut ise tümörün evresi T3 ile uyumludur. Bundan da anlaşılacağı üzere perirektal yağlı dokunun tutulumu T2 ve T3 evre tümör ayırımının kesin kriteridir. Ancak buradaki asıl sorun tümör ile karışabilen

desmoplastik reaksiyondur ve bu nedenle yüksek evreleme belirgin bir problem oluşturur. Pelvik duvara ait kas yapılarında ya da intrapelvik organlarda tümöre ait olabilecek sinyal değişikliklerinin izlenmesi evre T4 tümörlerde izlenir (91).

2.2.7 Rektum Kanserinde Tedavi

Rektal kanserli hastalar için farklı tedavi modaliteleri önerilmiştir. Rezektabl rektal kanserli vakalarda tedavinin temel dayanağı cerrahidir. Tümörün konumuna ve evresine göre neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavilerle kombine bir şekilde cerrahi rezeksiyon tek tedavi yöntemi olarak uygulanabilir (94).

2.2.7.1 Cerrahi tedavi

Tümör ve ilgili lenfatik dokuların tamamen çıkarılması cerrahi rezeksiyonun birincil amacıdır. Rezektabl rektal kanserler için cerrahi seçenekler lokal eksizyon, sfinkter koruyucu prosedürler (düşük, çok düşük veya ultra düşük ön rezeksiyonlar gibi) ve abdominoperineal rezeksiyondur. Rezeke edilebilir tümörler için potansiyel olarak tedavi edici yaklaşımlar daha radikal rezeksiyonlar önerilebilse de, seçilmiş bazı hasta gruplarına lokal eksizyon veya sfinkter koruyucu prosedürler gibi diğer seçenekler de önerilebilir. İşlem seçimi, tümörün evresi, kanserin dentat çizgiye göre konumuna göre belirlenir (95).

Agresif olmayan distal rektal tümörler lokal eksizyon ile rezeke edilebilir ancak lokal eksizyon rektumun proksimal kısmında bulunan tümörler için önerilmez. Bu yöntem; transanal, transsfinkterik veya transsakral yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Bu prosedürler için T1 tümörler için %7 ile %21'lik lokal nüks oranı bildirilmiştir, bu nedenle beş yıl sonra sigmoidoskopi ile yıllık takip önerilmektedir (95).

Uygun histolojik özellikler (iyi diferansiye, vasküler ve/veya nöral invazyon olmaması gibi) gösteren, çapı 3 cm'den küçük olan, orta-distal rektumda yer alan seçilmiş rektal T1N0M0 tümörler lokal eksizyon için adaydır. Radikal bir cerrahi operasyonu engelleyen eşzamanlı komorbiditelerin varlığı ve diğer cerrahi seçeneğin reddedilmesi, lokal eksizyon için diğer endikasyonlardır. Lokal eksizyon, submukozadan daha derin tümörler (>T1) için neoadjuvan KRT'den sonra tam yanıt veren hastalara da önerilebilir (95).

Sfinkter Koruyucu Prosedürler; “Anterior Rezeksiyon (AR)”, “Low Anterior Rezeksiyon (LAR)”, “Very Low Anterior Rezeksiyon (VLAR)”, “İntersfinkterik Rezeksiyon (İSR)” olarak sıralanabilir.

Rektumun üst ve orta kısımlarında bulunan operabl tümörlerin büyük çoğunluğunda, alt bölümünde bulunan tümörlerin ise bir kısmında anal sfinkterleri koruyarak cerrahi radikal girişim yapmak mümkündür. Rektosigmoid köşede ve rektumun üst bölümünde bulunan tümörlerde AR, rektumun orta ve alt bölümünde bulunan tümörlerde LAR ameliyatı uygulanır. LAR’da sigmoid kolon ve rektum, distal marjın tümör içermediği bir seviyeye rezeke edilir ve ardından inen kolon ile distal rektum arasında birincil anastomoz yapılır.

Anal sfinktere invazyon olmaksızın distal rektumda bulunan kanserler için VLAR önerilmiş olup anastomoz hattı pelvik taban-muskuler tabaka içindedir. Buna benzer olarak daha distalde kalan tümörlerde İSR de sfinkter koruyucu bir yöntemdir ve anastomoz hattı linea dentata seviyesindedir (96,97)

Abdominoperineal rezeksiyon (APR), sfinkter koruyucu prosedürler için endike olmayan düşük rektal tümörler için kabul edilen bir cerrahi yaklaşımdır. Sigmoid kolon, rektum ve anüs rezeksiyonunu takiben kalıcı bir kolostomi içerir. Sfinkter koruyucu prosedürlerle negatif bir distal sınır elde etmek mümkün olmadığında veya lokal nüks veya lokal olarak ilerlemiş rektal tümörler için bir kurtarma prosedürü olarak endikedir. Düşük rektal anastomozlar için dairesel zımbalama cihazlarının piyasaya sürülmesi, rektal kanserleri küçültmek için neoadjuvan tedavinin kullanılması ve sfinkter tasarrufu prosedürlerindeki son gelişmeler, sfinkterik tutulumu olmayan düşük rektal tümörler için düşük anterior rezeksiyonların kullanımının artmasıyla sonuçlanmıştır (98).

Mezorektum içerisinde rektumun lenf nodları yer alır. Mezorektal dokunun tamamen çıkarılması ile hem primer rektum kanseri hem de bu doku içerisindeki kanser odakları ve lenf nodları çıkarılır. Bu Total Mezorektal Eksizyon (TME) olarak adlandırılır. Bu teknik daha iyi lokal kontrol sağlaması ve sağ kalım oranlarını arttırdığı için daha önceki uygulamaların yerini almıştır (99). Günümüzde sfinkter koruyucu prosedürler veya abdominoperineal rezeksiyonlar sırasında standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmektedir. TME, paryetal ve viseral pelvik fasya arasındaki avasküler planda keskin ve titiz bir diseksiyon kullanılarak mezorektumun lateral ve

çevresel kenarları dahil olmak üzere perirektal areolar dokuların çıkarılmasıdır. Primer rektal tümörün ötesinde 5 cm'lik bir mezorektal eksizyon yeterli görünmektedir (100).

Evre 0 rektum kanserleri, mukozaya sınırlı kaldığından sınırlı girişimler yeterli olabilir. Geniş ve büyük tümörler için lokal eksizyonlar gerekebilir. 5 yıllık sağ kalım oranı %100'dür.

Evre 1 rektum kanserinde uygunluk durumuna göre LAR ya da APR uygulanır. T1 tümörler lokal eksizyonla tedavi edilebilir ve lenf nodu metastaz olasılığı çok düşük olduğu için ek bir cerrahi tedavi gerektirmez. T2 tümörlerde lenf nodu metastaz olasılığı yüksek olduğundan standart radikal cerrahi tedavi önerilir. Tümör distal yerleşimli ise mezorektumun distal rektumda kalınlığı belirgin azaldığından dolayı lokal rekürrensi ve sağ kalımı arttırmak için operasyon öncesi radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) yapılır ve sonra cerrahi yapılabilir.

Evre 2 ve evre 3 rektum kanserlerinde de uygunluk durumlarına göre ameliyat öncesi RT veya KRT yapıldıktan sonra LAR ya da APR gibi cerrahi operasyonlar gereklidir. 5 yıllık sağ kalım oranları evre 2 tümörlerde %60-75, evre 3 tümörlerde %35-45'tir.

Evre 4 rektum kanserleri uzak metastazlı olgular olup obstrüksiyon oluşturan olgularda stomalar, metastatik hastalıkta ise lokal metastazektomiler önerilir ve sağ kalım oranı %5-20'dir (101).

Radikal rezeksiyonda, özellikle APR'da morbidite ve mortalite önemli oranda yüksektir. Üriner komplikasyonlar; mesanede fonksiyon bozukluğu ve özellikle erkeklerde seksüel disfonksiyonlar, APR uygulanması ile belirgin ilişki gösterir. Ayrıca diğer sfinkter fonksiyonlarını koruyucu operasyonlarda da görülebilen, perineal tabana ait komplikasyonlar, sepsis, stomal komplikasyonlar da görülebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı sfinkter fonksiyonlarını koruyucu operasyonlar gündeme gelmiştir ve son iki dekattır yaygın olarak kullanılmaktadır. Orta veya üst rektum yerleşimli kanseri olan hastalarda sfinkter koruyucu operasyonlar güvenle uygulanabilir. Hasta seçiminde tümörün anal vergeden uzaklığı, hareketliliği, alt rektumla olan mesafe ve tümör evresi kriter olarak kullanılmaktadır (102).

Rektal tümörlerin cerrahi rezeksiyonunda, minimal invaziv yaklaşımın açık cerrahiye alternatif olabileceği bulunmuştur (103). Açık tekniklerle karşılaştırıldığında, laparoskopik yaklaşım, distal rezeksiyon sınırına medyan tümör

mesafesi, rezeksiyon yeterliliği ve çevresel rezeksiyon marjları konularında benzer sonuçlar ortaya koymuştur (104). Bu iki teknik (açık ve laparoskopik) arasında cerrahi sonrası kadın cinsel işlevi bakımından bir fark bulunmamasına rağmen, erkeklerde cinsel işlev bozukluğu riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu iki teknik sonrasında karşılaşılan mesane disfonksiyon oranları benzerdir (105). Bir başka çalışmada, ortalama ameliyat süresi dışında, laparoskopik proktectomi geçiren hastaların hastanede kalış süreleri daha kısa, kan transfüzyonu ve ameliyat sonrası komplikasyon oranları daha düşüktü (106).

2.2.7.2 Adjuvan ve neoadjuvan kemoradyoterapi

Rektumu çepeçevre sarmalayan mezorektum, lenf bezleri, vasküler yapılar, yağ dokusu ve nöral dokulardan oluşmaktadır. Bu yüzden yetersiz eksizyon lokal rekürrense zemin hazırlayabileceği gibi geniş eksizyon da birtakım anorektal ve genitoüriner fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Yetersiz cerrahi rezeksiyon rekürrensin başlıca en önemli nedenlerinden bir tanesidir. Eksize edilen dokunun lateral veya radial sınırında tümör dokusunun varlığı lokal olarak rekürrensin gelişmesi ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden cerrahiden önce KRT uygulanması lokal kontrolü sağlar ve operasyon sonrası oluşabilecek toksisite oranını azaltır (107). TNM sınıflamasına göre Evre 2-3 rektum kanserli olgulara 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) konsensus çalışmasında adjuvan kemoradyoterapi verilmesi önerilmiştir (107). Adjuvan olarak uygulanan tedavinin sonuçları yüzünden neoadjuvan tedaviler ön plana çıkmıştır. Günümüzde lokal ileri evre rektum kanserli olgularda cerrahi öncesi tümör boyutunu küçültmek ve kanser evresini düşürmek için neoadjuvan (preoperatif) radyoterapi ve kemoterapi yapılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye bazı üstünlükleri vardır. Neoadjuvan tedavide, tedavinin tamamlanabilme oranı daha yüksektir, vasküler yapıların bütünlüğü korunur ve tedavinin etkinliği artar. Ayrıca patolojik olarak tam yanıt verme olasılığı, anal sfinkteri koruma şansının artması ve daha az toksik yan etkilerin olması diğer üstünlükleridir. Adjuvan tedavinin avantajı, operasyon sonrası patolojik spesmenin incelenerek evrelemenin daha doğru yapılıp gereksiz KRT verilmesini önlenmesi iken dezavantajı ise, operasyon sonrası kanlanmanın bozulması sebebiyle tedavi etkinliğinin azalması ve anastomoz hattı düzeyinde stenoz gelişebilmesidir (108).

Kısa süreli radyoterapi (KSRT) ve uzun süreli kemoradyoterapi (USKRT), preoperatif neoadjuvan tedavi uygulamak için kabul edilen yaklaşımlardır. KSRT, 5 gün boyunca günlük 5 Gy'lik radyasyon dozu kullanılarak yapılır. USKRT, 5-florourasil bazlı kemoterapinin aynı anda uygulanmasına ek olarak 5-6 hafta boyunca 1.8-2 Gy'lik dozlar (toplam 45-50.4 Gy) kullanır. 8-12 hafta sonra cerrahi rezeksiyon yapılır (109). KSRT, Kuzey Avrupa ülkelerinde daha çok tercih edilir ve bunda KT uygulanmaz. Tedavi bitiminden hemen sonra cerrahi yapılır. USKRT ise ülkemizde, bazı Avrupa ülkelerinde ve ABD'de daha fazla kabul görmekte olup, kemoterapi ile kombine edilmekte ve radyoterapi etkisinin ortaya çıkması için cerrahi öncesi 4-6 hafta beklenmektedir (55).

KSRT ve USKRT'nin karşılaştırılmasında, sfinkter koruma oranları, lokal nüks, hastalıklı sağ kalım ve genel sağ kalım oranları benzer bulunmuştur; ancak komplet patolojik yanıt, USKRT alan hastalarda daha yüksektir (110).

Uzun süren çalışmalar sonrasında evre 2 ve 3 rektum tümörü olan olgularda uzun süreli radyoterapi ile birlikte eş zamanlı olarak 5-fluorouracil (5-FU) infüzyonu sonrasında TME uygulanması standart tedavi yöntemi olmuştur (111). 5-FU'in etki mekanizması şu şekildedir:

- 1- Ribonükleik asit (RNA) ile birleşir ve RNA fonksiyonlarını bozar.
- 2- Timidilat sentetaz inhibisyonu ile bu enzimi kullanan deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eder.
- 3- DNA ile birleşerek, DNA'nın yapısını bozar.

Ancak bu uygulamada zaman önemli bir parametre olup 5-FU'nun en büyük katkısı, radyasyondan 5 dakika ile 8 saat sonra uygulandığı zaman diliminde olmaktadır. Çünkü 5-FU, radyoterapi ile kombine edildiğinde radyasyona bağlı hasarın tamir edilmesini engelleyerek, hücre sağkalım eğrisinde eğimi değiştirir, radyoterapinin hücreler üzerindeki letal etkisini önemli oranda etkiler ve DNA çift sarmal kırıklarını artırır (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Çalışma grubu, Haziran 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında endoskopik biyopsi yöntemiyle rektal kanser tanısı alan Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda evreleme amacıyla rektal MRG incelemesi istenen olgulardan oluşturuldu. Histopatolojik tanısı müsinöz adenokarsinom olan (n=4), neoadjuvan tedaviyi ve cerrahiye reddeden (n=3), erken evre (T1 ve T2) tümör tanısı alan (n=9), kontrast madde alerjisi olan ve glomerül filtrasyonu düşük olan (n=6), MRG sonrasında operasyon için uygun olmayan (n=3), ileus gibi nedenlerle erken dönemde opere edilen (n=18) ve KRT sonrasında kontrol MRG çekimi olmayan (n=33) olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Rektal MRG incelemesinde lokal ileri evre rektum adenokarsinomu saptanan (>T2 ve/veya N+), neoadjuvan KRT uygulanan, KRT'den 6-8 hafta sonra tedaviye yanıt açısından kontrol rektal MRG incelemesi yapıp opere edilen toplam 46 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş aralığı 25-80 arasında (ortalama 62.78±10.56) olup 19'u kadın, 27'si erkekti.

OMÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığının KAEK 2019/753 nolu kararı ile bu tez çalışmasının yapılması uygun bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2 İnceleme Öncesi Hazırlık

İnceleme öncesinde hastalara distansiyon oluşturmak için rektuma hava ya da pozitif/negatif kontrast madde verilmedi. Barsak temizliği ya da peristaltizmini azaltmak için antispazmotik ilaç uygulanmadı. İnceleme sırtüstü yatar pozisyonda uygulandı. İnceleme sırasında, sağ antekubital ven yoluyla kontrast madde enjeksiyonu yapıldı

3.3. Teknik

Olgulara 3 Tesla (Philips Ingenia®, Best, the Netherlands) MRG cihazı ile 16 kanallı çok amaçlı yüzeyel sargı kullanılarak inceleme yapıldı. İnceleme supin pozisyonda gerçekleştirildi.

Lokalize edici sekans olarak sagittal T2A turbo spin eko (TSE) çalışıldı. Sagittal planda tespit edilen kitleye dik olacak şekilde aksiyal T2A ve koronal T2A

sekansları elde edildi. Ek olarak aksiyal T1A sekans alındı. MRG sekanslarının parametreleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

MT görüntüleri, T2A kesitler alındıktan sonra tümörün eksenine dik olarak alındı. MT sekansının parametreleri Tablo 3.1.’de gösterilmiştir. MT pulsu, manyetik rezonans üzerinde bileşik bir puls olup 2 milisaniye (her 90°’lik puls için 0.5 milisaniye) süreli 4 dikdörtgen pulstan (90°x90°x90°x90°) oluşuyordu. MTO haritaları aşağıda formülün piksel bazında uygulanmasıyla oluşturulmuştur: $MTO=100 \times (SI_{off} - SI_{on})/SI_{off}$. Burada SI_{off} ve SI_{on} , MT pulsunun sırasıyla kapalı ve açık olduğu sinyal intensitesini temsil eder. MT görüntüleme çekim süresini arttırdığı için yalnızca tümöre denk gelen 12-20 arası kesitler alınmıştır. MTO değerleri iş istasyonunda (IntelliSpace, software v. v6.0.4.03700, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) oluşturuldu.

DAG, kontrastlı kesitler alınmadan önce uygulandı. DAG aksiyal planda, single-shot eko-planar (SSEPI) sekansa her üç yönde (x,y,z), üç farklı b değerinde (b=0, b=600 ve b=1500 s/mm²) difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak elde olundu. “İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran görüntülerden ibaretti.” b=600 ve 1500 s/mm² değerlerinin izotropik görüntülerine ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu ve tüm lezyonların ortalama ADC değerleri bu haritalar üzerinden ölçüldü.

DKG, gadolinyum bazlı kontrast madde ajanlarının (Gd-BT-DO3A, Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) enjeksiyonu öncesi ve sonrasında yağ baskılı üç boyutlu T1A gradient eko (GRE) sekansı kullanılarak (THRIVE= T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation) bütün pelvisi içerecek şekilde nefes tutturulmadan elde edildi. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra arteryal, portal ve geç venöz fazlar sırasıyla 30. saniye, 60. saniye ve 2. dakikada elde edildi. Kontrast madde 0.1 mmol/kg dozda intravenöz yolla, otomatik enjeksiyon cihazı aracılığı ile 1.5-2 ml/saniye hızla verildi. Kontrast maddenin hemen ardından 20 cc salin verildi.

Tablo 3.1: MRG Sekans Parametreleri

PARAMETRELER	T1A	T2A			MTO	SSEPI	M-DIXON
	AKSİYAL	AKSİYAL	SAGİTTAL	KORONAL		(b0, b600, b1500)	
TR (Repetition Time)	500-700	6000-7000	3000-4000	5000-6000	90-100	7000-8000	3,3
TE (Time Echo)	8	120	120	120	3.2	94	TE1: 1,14 TE2: 2,0
FOV (Field Of View)	180x180	180x180	250x250	220x220	300X240	241x241	350x292
NSA (Number of Signal Average)	1	1	1	1	1	1	1
Matrix Boyutu	180x142	392x266	448x297	476x291	256X162	80x78	192x158
Kesit Kalınlığı (mm)	3.5	3.5	4	3	3	4	3
Kesitler Arası Boşluk (gap) (mm)	0.63	0.35	0.4	0.3	1	0.4	1.5

3.4 Görüntü Analizi

46 hastanın neoadjuvan KRT öncesindeki ve neoadjuvan tedavi bitiminden sonra ameliyat öncesi çekilen MR incelemeleri 15 yıllık deneyime sahip abdominal radyolog ve 5 yıllık deneyimli radyoloji asistanı tarafından birlikte değerlendirildi. Değerlendiriciler tedavi sonuçları ve patoloji sonuçlarından habersizdi. Değerlendirmeler aşağıda tanımlanan şekilde yapıldı.

1) T2A'da Sinyal İntensitesi (SI) ve Referans Değer Olarak Obturatar İnternus Kasına Oranları (Göreceli T2 Oranı): Tedavi öncesi primer tümör ve KRT sonrası rezidüel dokudaki lezyonun T2A SI'si her kesitte elle çizilerek ortalama T2 sinyal değeri hesaplandı. Ayrıca göreceli T2 oranı; tümörün T2A serilerdeki ortalama sinyal değeri, referans değer olarak obturatar internus kasından alınan değere bölünmesiyle hesaplandı. Çizim yöntemi şekil 3.4.1'de gösterilmiştir.

$$\text{Göreceli T2 Değeri (gT2ASI)} = (SI_{\text{tümör}} / SI_{\text{obturatar internus kası}})$$

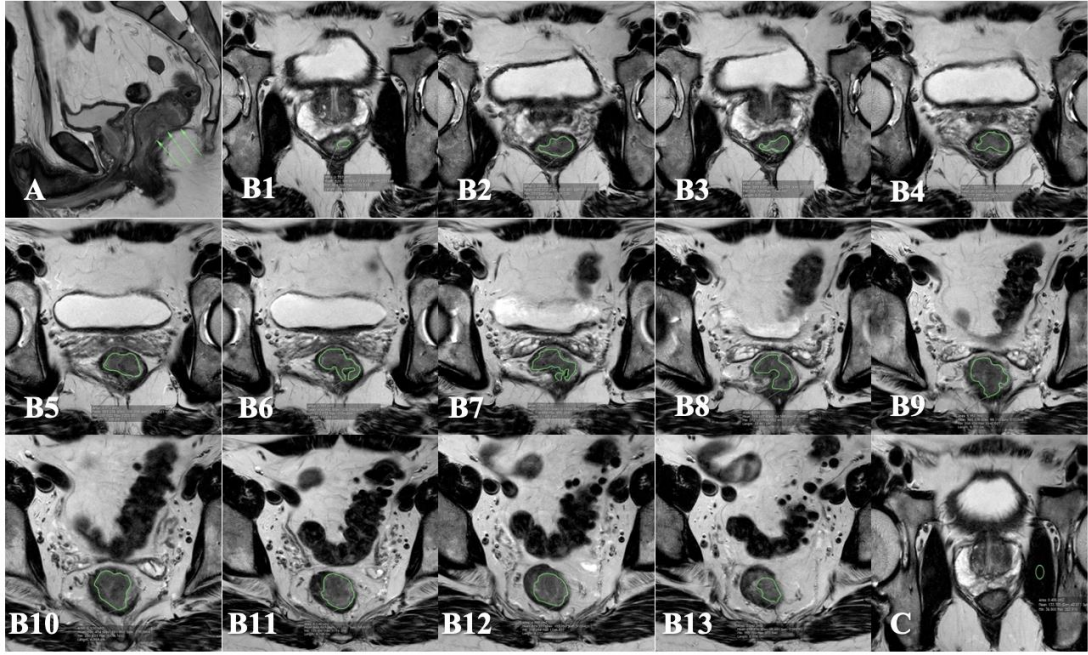
Neoadjuvan KRT öncesi (Pre-KRT) ve sonrası (Post-KRT) T2A SI Değişikliği ($\Delta T2ASI$) ve Değişiklik Yüzdesi ($\Delta\%T2ASI$) ile göreceli T2A SI Değişikliği ($\Delta gT2ASI$) ve göreceli T2A Değişiklik Yüzdesi ($\Delta\%gT2ASI$) aşağıda tanımlanan formüller ile hesaplandı.

$$\Delta T2ASI = (\text{Post-KRT T2ASI} - \text{Pre-KRT T2ASI})$$

$$\Delta\%T2ASI = (\text{Post-KRT T2ASI} - \text{Pre-KRT T2ASI}) * 100 / (\text{Pre-KRT T2ASI})$$

$$\Delta gT2ASI = (\text{Post-KRT gT2ASI} - \text{Pre-KRT gT2ASI})$$

$$\Delta\%gT2ASI = (\text{Post-KRT gT2ASI} - \text{Pre-KRT gT2ASI}) * 100 / (\text{Pre-KRT gT2ASI})$$

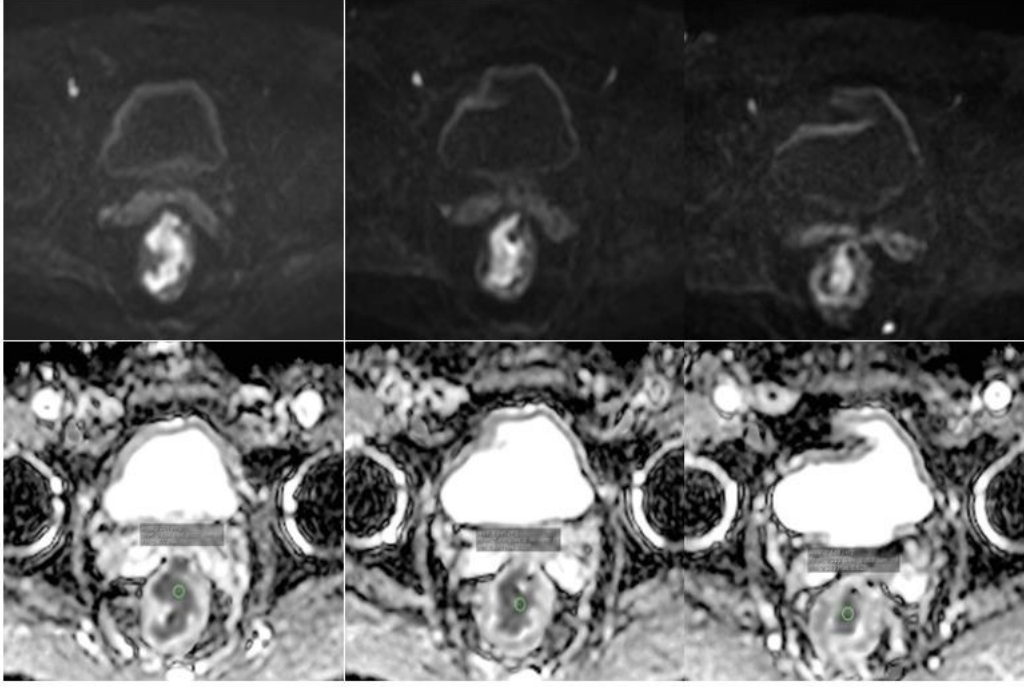


Şekil 3.4.1: Sagittal görüntülerde (A) öncelikle tümörün alt ve üst noktaları belirlendikten sonra aksiyal görüntülerde (B1-B13) manuel olarak tüm tümörün sınırları her kesitte ayrı ayrı çizilir ve ortalama T2A SI değeri hesaplanır. Ayrıca göreceli T2 oranı; tümörün T2A serilerdeki ortalama sinyal değeri, referans değer olarak obturatuar internus kasından (C) alınan değere bölünmesiyle hesaplanır.

2) DAG ve ADC’de 3 Farklı Teknik ile ADC Sinyal İntensiteleri: Hem Pre-KRT hem de Post-KRT görüntülerde ADC ölçümleri 3 teknikle yapıldı. Her teknikle difüzyon ağırlıklı görüntülerin ADC haritalarına göre daha yüksek çözünürlüğe sahip olması nedeniyle, ilgi bölgesi=Region of Interest (ROI) önce $b=1600 \text{ sn/mm}^2$ DAG’ye manuel olarak yerleştirildi ve ardından ilgili ADC haritalarına kopyalandı.

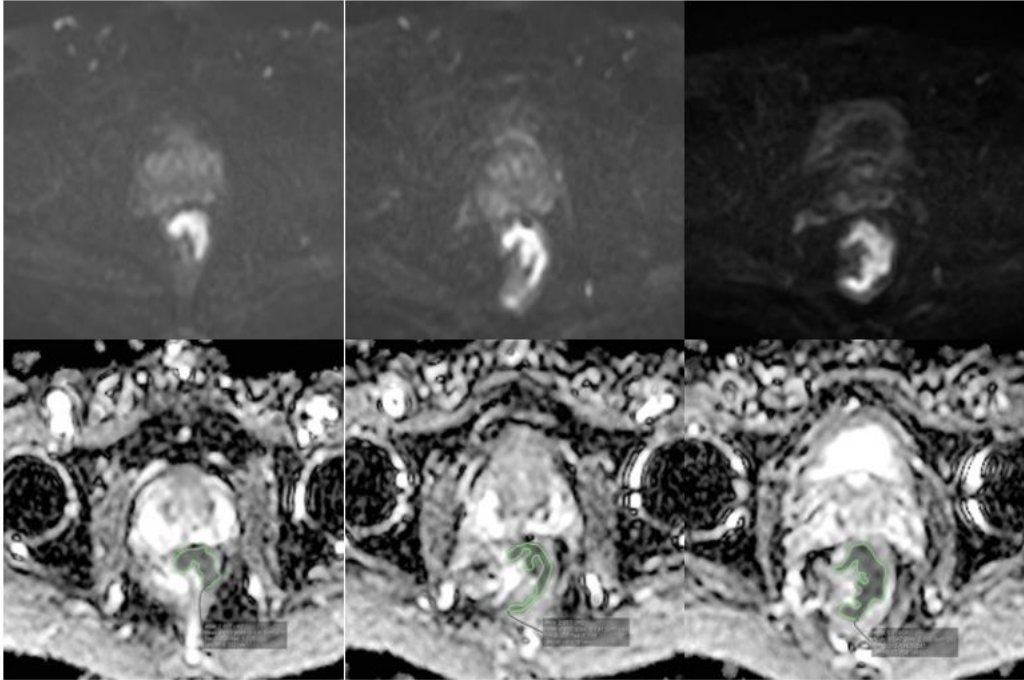
a) Tek kesit yöntemi: Tümörü ana hatlarıyla belirten bir ROI’nin tek bir kesitte yerleştirilmesidir.

b) Üç Dairesel ROI Yöntemi: Hücrel tümör bölgelerine karşılık gelen en belirgin difüzyon kısıtlayan (T2A’da parlak bölgeler haricinde hem DAG’de hem de ilgili ADC haritalarında) alanlarında tümör dokusu içeren üç farklı dilime yerleştirilmiş üç dairesel ROI yöntemidir. Ortalama ADC değeri, ölçülen üç ADC’nin ortalaması olarak hesaplandı. Alınan üç dairesel ROI’lerin alanları; 10 mm^2 ile 50 mm^2 (ortalama 24 mm^2) arasında değişiyordu. Çizim yöntemi Şekil 3.4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 3.4.2: Üç dairesel ROI yöntemi ile ADC çizim metodu

c) Tüm Tümör Hacmi Yöntemi: Tüm tümör alanını ölçüme dahil etmek için, tümör sınırları boyunca tümör içeren her dilimi elle çizerek yapılan serbest ROI yöntemidir. Ortalama tümör ADC değeri, tümör dokusunun temsili ADC değerini elde etmek için her bölümdeki ölçülen ADC değerlerinin ortalaması olarak hesaplandı. Çizim yöntemi Şekil 3.4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 3.4.3: Tüm tümör hacmi yöntemi ile ADC çizim metodu

ADC değerleri, ADC değerlerindeki değişiklikler ve değişiklik yüzdeleri (sırasıyla Δ ADC, $\Delta\%$ ADC) aşağıdaki formül ile hesaplandı (113):

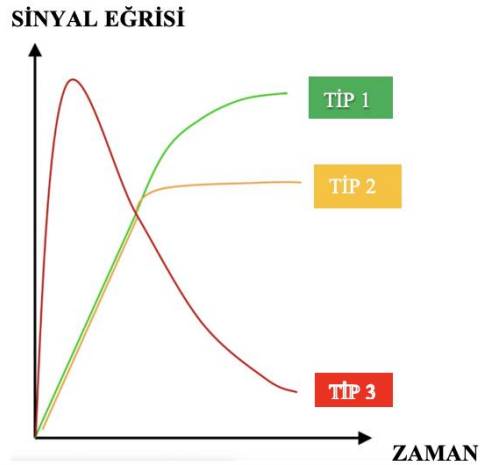
$$\Delta\text{ADC} = (\text{Post-KRT ADC} - \text{Pre-KRT ADC})$$

$$\Delta\%\text{ADC} = (\text{Post-KRT ADC} - \text{Pre-KRT ADC}) * 100 / (\text{Pre-KRT ADC})$$

3) T2A-MRG, DAG-MRG ve DKG'nin Tümör Hacim ve Değişim Oranlarının Hesaplanması: T2-MRG, DAG-MRG ve DKG aksiyel görüntüler incelenerek tümörün bulunduğu kesit aralıkları belirlendi ve tümörün olduğu alanlar manuel irregüler ROI ile her kesit için tek tek çizilerek tümör alanı belirlendi. Belirlenen tümör alanları her ayrı görüntü değeri için kesit kalınlıkları ile çarpıldı. Ayrıca tedavi sonrası gerileme yüzdeleri ise:

Hacimsel Gerileme % = $(\text{Pre-KRT Hacim} - \text{Post-KRT Hacim}) \times 100 / (\text{Pre-KRT Hacim})$ formülünden hesaplandı.

4) DKG'de Tümörün Zaman-Sinyal Eğrisindeki Değişimi ve Pik Kontrastlanma Zamanı: Zaman sinyal eğrileri (TIC=time intensity curve) iş istasyonunda (IntelliSpace, software v. v6.0.4.03700, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) oluşturuldu. Eğrinin şekli, tümörün anjiyogenik özelliklerini göstermektedir. İlk fazlardaki yüksek veya düşük eğim, sırasıyla yüksek ve düşük anjiogenezi yansıtabilir. İkinci faz ile ilgili olarak keskin bir düşüş (Tip 3 veya wash-out TIC) yüksek vasküler geçirgenliği yansıtabilir. Sürekli yavaş kontrastlanması (Tip 1 veya sürekli kontrastlanma) olan bir eğri, daha düşük bir geçirgenliği temsil ederken, pik sonrası stabil kontrastlanma gösteren bir eğri (Tip 2 veya plato TIC) daha yüksek bir geçirgenliği yansıtabilir (114).



Şekil 3.4.4: Zaman-Sinyal Eğrisi (TIC)

Aynı eğri tipinin tedavi sonrası aynı şekilde kalması veya daha yüksek sayıya (örneğin Tip 1'den Tip 3'e) geçmesi, tedaviye olumsuz bir yanıt olarak kabul edilirken, eğri şekli türünde daha düşük bir sayıya (örneğin Tip 3'ten Tip 1'e) geçmesi KRT'ye olumlu bir yanıt olarak kabul edildi. Ancak tedavi öncesi ve tedavi sonrası eğri tipi Tip 1 olan hastalar istatistiksel hesaplama dahil edilmemiştir. Ayrıca her bir hastanın pik kontrastlanma zamanı= time to peak (TTP) hesaplandı.

5) MTO: MRG sekansları üzerinden iş istasyonlarında yüklü programlar kullanılarak MTO hesaplandı. Neoadjuvan KRT sonrası MTO değerleri ölçüldü. MTO, MT görüntülerde tümör sınırları boyunca tümör içeren her dilim serbest ROİ yöntemi ile elle çizilerek yapıldı. Ortalama tümör MTO değeri, tümör dokusunun temsili MTO değerini elde etmek için her kesitte ölçülen MTO değerlerinin ortalaması olarak hesaplandı.

3.5 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Referans Standart

Cerrahi spesmenler deneyimli uzman patoloğ tarafından değerlendirildi. Fibrotik dokuya karşı canlı tümör fraksiyonunun kalitatif bir ölçümü olan tümör regresyon derecesi (TRG), KRT'ye verilen yanıtın patolojik bir belirteci olarak kullanıldı. TRG, Mandard ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntemle göre belirlenmiştir (115). Buna göre tedavi yanıtı beş kategoride değerlendirilmiştir:

TRG 1: Rezidüel tümörün yokluğu (patolojik tam cevap)

TRG 2: Fibrozise dağılmış nadir rezidüel tümör hücreleri

TRG 3: Artmış rezidüel tümör hücre sayısı, ancak fibrozis baskın

TRG 4: Fibrozisi aşan rezidüel tümör hücreleri

TRG 5: Herhangi bir tümör regresyonu yok (fibrozis yok)

Çalışmamızda TRG 1 patolojik tam yanıt veren, TRG 2-5 patolojik tam yanıt vermeyenler olarak tanımlandı.

Cerrahi sonrası histopatolojik inceleme ile saptanan TRG referans standart olarak alındı. Neoadjuvan KRT sonrası elde edilen MRG, hem ilk tanı anındaki MRG ile hem de cerrahi sonrası patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmada, morfolojik değerlendirmenin yapıldığı T2A görüntülerde; sinyal intensitesi ve tümör hacmi, fonksiyonel bilgi sağlayan DAG'de; hesaplanan ADC değerleri ve tümör hacmi, perfüzyonun değerlendirmesine olanak tanıyan DKG'de; kontrastlanma paternleri ve pik kontrastlanma zamanı ile tümör hacmi ve en son olarak iş istasyonları

üzerinden hesaplanacak MTO değerleri veri olarak kullanıldı. Tümörün tedavi yanıtının belirlenmesinde bu modalitelerin etkinliği önce ayrı ayrı ve daha sonra tüm bu modalitelerin birlikte (multiparametrik) kullanımının histopatolojik TRG'yi öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak hesaplandı.

3.6 Neoadjuvan Kemoradyoterapi Uygulaması

Hastaların hepsine ameliyat öncesinde Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda pelvise yönelik günlük fraksiyon dozu 1,8 Gy'den 25 fraksiyon olmak üzere 45 Gy radyoterapi uygulandı. 45 Gy'lik radyoterapi sonrasında primer tümöre 3 fraksiyonda toplam 5,4 Gy boost verilerek her hasta başına toplam 50,4 Gy RT uygulandı. Radyosensitif olarak radyoterapi ile birlikte 800 mg/m² oral kabasitebin kemoterapisi uygulandı.

3.7 Uygulanan Cerrahi Yöntemler

Neoadjuvan KRT alan hastalarda ikinci MRG incelemesi neoadjuvan tedaviden 6-8 hafta sonra yapıldı ve sonrasında opere edildi. Olguların 2. MRG ile ameliyatı arasında 8-88 gün ortalama (31,76 ± 18,6 gün) vardır. 42 hastaya low anterior rezeksiyon, 4 hastaya abdominoperineal rezeksiyon operasyonu uygulandı.

3.8 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı versiyon 15.0 (Chicago, Ilionis, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyum analizi Kolmogrov-Smirnov testi ile yapıldı, testin p değerinin 0,05'in üzerinde olması normal dağılıma uygunluk olarak değerlendirildi. İki grup bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Önemlilik testlerinde p değerinin 0,05 in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Receiver operating characteristics (ROC) eğrisi kullanılarak, tümörde tedaviye tam yanıtın saptamasında T2A, MTO, DAG, tüm tümör hacmi ve semikantitatif kontrastlanma değerleri ile yapılan ölçümlerin geçerliliği değerlendirildi. ROC eğrisi için elde edilen 0,05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Farklı parametrelerin bir arada kullanımının tam yanıtın saptanmasındaki geçerliliğinin değerlendirilmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli Lojistik Regresyon testleri kullanıldı. Öncelikle, ölçüm değerleri ile yapılan ROC analizinde

AUC değeri istatistik olarak geçerli olan parametreler ile bağımlı değişken olarak tam yanıt durumunun seğildiği tek değişkenli Lojistik Regresyon testi yurütüldü. Lojistik Regresyon testi ile elde “predicted probability” değeri ile ROC analizi yapıldı. İkinci adımda, farklı parametrelerin ikili kombinasyonu ile toplam beş model oluşturuldu. Hosmer-Lemeshow testine ait p değerinin $>0,05$ olması durumunda model uygunluğunun bulunduğu kabul edildi. Model uygunluğunun yeterli olduğu Lojistik Regresyon testlerinden elde edilen “predicted probability” değerleri ile ROC analizi yurütüldü. ROC analizi sonucunda, ilgili model için maksimum pozitif olabilirlik oranını (LR+) veren sensitivite ve spesifite değerleri geçerlilik değerlendirmesi için kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışma grubundaki hastaların demografik bilgileri ve tümör özellikleri Tablo 4.1.1'de sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $62,78 \pm 10,56$ olup %58'i (27 kişi) erkek idi. Post-operatif patolojik sonuçlara göre tümörlerin %19,6'sı Mandard skoru 1 olarak saptanırken %4,3'ü Mandard skoru 5 olarak saptandı. Bu sonuçlara göre; hastaların %19,6'sı (9 kişi) tam yanıt veren, %80,4'ü ise tam yanıt vermeyen olarak sınıflandırıldı.

Tablo 4.1.1: Çalışma grubundaki hastaların demografik bilgileri ve tümör bilgileri

		Sayı	Yüzde (%)	Ort. \pm SS
Yaş				$62,78 \pm 10,56$
Cinsiyet	Erkek	27	58,7	
	Kadın	19	41,3	
Mandard Skoru	1	9	19,6	
	2	10	21,7	
	3	13	28,3	
	4	12	26,1	
	5	2	4,3	
Patolojik Tam Yanıt	Var	9	19,6	
	Yok	37	80,4	

Çalışma grubundaki hastaların tedaviye yanıt durumlarına göre tümör özellikleri Tablo 4.1.2'de sunulmuştur. Mandard skoruna göre tam yanıt verenler ile diğer tümörler arasında tümörün anüse uzaklığı, iki MRG arasındaki gün sayısı ve ikinci MRG ile cerrahi arasındaki gün sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,657$, $p=0,868$ ve $p=0,729$). Tam yanıt vermeyen tümörlerde tümör uzunluğunun diğer tümörlere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. ($p=0,039$)

Tablo 4.1.2: Çalışma grubundaki hastaların tedaviye cevap durumlarına göre tümör özellikleri

	Tam Yanıt Verenler		Tam Yanıt Vermeyenler		Test Değeri	P Değeri*
	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (min-maks)		
Tümörün Anüse Uzaklığı	$83,89 \pm 53,128$	70,00 (26-170)	$89,81 \pm 56,335$	70,00 (30-300)	150,500	0,657
Tümörün Uzunluğu	$41,89 \pm 8,492$	43,00 (30-57)	$53,11 \pm 17,702$	50,00 (17-100)	92,000	0,039
İki MRG Arasındaki Gün Sayısı	$106,78 \pm 22,270$	99,00 (86-149)	$102,32 \pm 14,248$	105,00 (66-133)	160,500	0,868
İkinci MRG ile Cerrahi Arasındaki Gün Sayısı	$26,44 \pm 8,202$	30,00 (11-33)	$32,78 \pm 20,015$	28,00 (8-88)	154,000	0,729

*Mann Whitney U testi

4.2. Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Patolojik tam yanıt durumuna göre T2A ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.1'de gösterilmiştir. Post-KRT T2A'da ortalama gSI değeri tam yanıt verenlerde $2,584 \pm 0,431$, tam yanıt vermeyenlerde $2,947 \pm 0,650$ saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,066$). T2A'da, Pre-KRT ortalama gSI değeri, iki gSI değeri arasındaki fark ve gSI değerinin yüzde değişimi arasındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,857$, $p=0,124$ ve $p=0,105$).

Tablo 4.2.1: Patolojik yanıt durumuna göre ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (gT2A)

Pre-KRT ve Post-KRT Ortalama Göreceli T2A SI (gT2A SI) Değerleri, Ortalama Sayısal ve Ortalama Yüzde Değişim Değerleri					
gT2A SI	Tüm Hastalar	Tam Yanıt Verenler	Tam Yanıt Vermeyenler	Test Değeri	p Değeri*
Pre-KRT gT2ASI	$4,134 \pm 0,922$	$4,145 \pm 0,649$	$4,131 \pm 0,985$	160,000	0,857
Post-KRT gT2ASI	$2,879 \pm 0,626$	$2,584 \pm 0,431$	$2,947 \pm 0,650$	100,000	0,066
$\Delta gT2ASI$	$-1,258 \pm 0,964$	$-1,561 \pm 0,666$	$-1,185 \pm 1,017$	111,000	0,124
$\% \Delta gT2ASI$	$-28,16 \pm 18,86$	$-36,79 \pm 12,47$	$-26,06 \pm 19,67$	108,000	0,105

*Mann Whitney U testi

Patolojik tam yanıt durumuna göre farklı ROI konumlandırma yöntemleri ile ADC ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.2'de gösterilmiştir.

Tek kesit ADC metodunda, Pre-KRT ortalama ADC değeri, Post-KRT ortalama ADC değeri, ΔADC ve $\% \Delta ADC$ açısından anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; $p=0,814$, $p=0,099$, $p=0,111$ ve $p=0,170$).

Üç dairesel ROI metodunda, Pre-KRT ortalama ADC değeri, Post-KRT ortalama ADC değeri, ΔADC ve $\% \Delta ADC$ açısından anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; $p=0,571$, $p=0,144$, $p=0,477$ ve $p=0,609$).

Tüm tümör hacmi ADC metodunda, Pre-KRT ADC değeri açısından anlamlı fark saptanamadı ($p=0,970$). Bununla birlikte, Post-KRT ADC değeri tam yanıt verenlerde $1,184 \pm 0,128 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, tam yanıt vermeyenlerde $1,095 \pm 0,100 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,028$). ΔADC değeri tam yanıt verenlerde $0,330 \pm 0,110 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, tam yanıt vermeyenlerde $0,240 \pm 0,120 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,030$). $\% \Delta ADC$ değeri tam yanıt verenlerde $39,5 \pm 29,75$, tam yanıt vermeyenlerde $29,75 \pm 20,28$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,045$).

Tablo 4.2.2: Patolojik yanıt durumuna göre ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (ADC Metodu)

Farklı ROI Konumlandırma Yöntemleri ile Elde Edilen Pre-KRT ve Post-KRT Ortalama ADC Değerleri, Ortalama Sayısal ve Ortalama Yüzde Değişim Değerleri					
ROI Konumlandırma Yöntemi	Tüm Hastalar	Tam Yanıt Verenler	Tam Yanıt Vermeyenler	Test Değeri	p Değeri*
Tek Kesit ADC Metodu					
Pre-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0,719 \pm 0,140	0,715 \pm 0,087	0,719 \pm 0,151	158,000	0,814
Post-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0,901 \pm 0,195	0,956 \pm 0,173	0,888 \pm 0,200	107,000	0,099
Δ ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0,183 \pm 0,181	0,240 \pm 0,147	0,169 \pm 0,187	109,000	0,111
% Δ ADC	28,08 \pm 30,39	33,82 \pm 21,24	26,68 \pm 32,31	117,000	0,170
Üç Dairesel ROI Metodu					
Pre-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0.726 \pm 0,138	0,749 \pm 0,093	0,720 \pm 0,147	t=-0,570	0,571
Post-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0.945 \pm 0,181	1,024 \pm 0,180	0,925 \pm 0,179	t=-1,487	0,144
Δ ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0.214 \pm 0,158	0,248 \pm 0,157	0,205 \pm 0,160	t=-0,717	0,477
% Δ ADC	32,62 \pm 25,28	36,55 \pm 15,76	31,67 \pm 27,18	t=-0,516	0,609
Tüm Tümör Hacmi ADC Metodu					
Pre-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	1,132 \pm 0,222	1,097 \pm 0,182	1,140 \pm 0,232	t=0,038	0,970
Post-KRT ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	1,113 \pm 0,110	1,184 \pm 0,128	1,095 \pm 0,100	t=-2,279	0,028
Δ ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0,260 \pm 0,120	0,330 \pm 0,110	0,240 \pm 0,120	88,500	0,030
% Δ ADC	31,61 \pm 19,49	39,25 \pm 14,28	29,75 \pm 20,28	94,000	0,045

*Mann Whitney U testi, t=Student t testi

Patolojik tam yanıt durumuna göre tüm tümör hacimlerinin ölçümleri karşılaştırılmış, sonuçlar Tablo 4.2.3'de gösterilmiştir.

T2A'da, Pre-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $7,87 \pm 4,90$ cm³, tam yanıt vermeyenlerde $18,60 \pm 15,76$ cm³ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,024). Post-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $2,21 \pm 2,64$ cm³, tam yanıt vermeyenlerde $5,94 \pm 5,64$ cm³ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,014). Bununla birlikte, Δ H2A ve % Δ H2A açısından anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla; p=0,072 ve p=0,208).

ADC'de, Pre-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $5,24 \pm 3,38$ cm³, tam yanıt vermeyenlerde $17,26 \pm 17,24$ cm³ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,02). Post-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $1,67 \pm 2,12$ cm³, tam yanıt vermeyenlerde $5,31 \pm 6,80$ cm³ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,014). Δ HADC değeri tam yanıt verenlerde $3,57 \pm 3,42$ cm³, tam yanıt vermeyenlerde $12,10 \pm 12,44$ cm³ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,007). Bununla birlikte, % Δ HADC değeri açısından anlamlı fark saptanamadı (p=0,274).

DKG'de, Pre-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $14,36 \pm 8,16 \text{ cm}^3$, tam yanıt vermeyenlerde $41,61 \pm 30,36 \text{ cm}^3$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,02$). Post-KRT hacim değeri tam yanıt verenlerde $2,03 \pm 1,62 \text{ cm}^3$, tam yanıt vermeyenlerde $15,17 \pm 15,71 \text{ cm}^3$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). ΔHDKG değeri tam yanıt verenlerde $12,33 \pm 8,71 \text{ cm}^3$, tam yanıt vermeyenlerde $26,44 \pm 23,22 \text{ cm}^3$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,037$). $\%\Delta\text{HDKG}$ değeri tam yanıt verenlerde $76,69 \pm 30,97$, tam yanıt vermeyenlerde $61,51 \pm 26,23$ ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,021$).

Tablo 4.2.3: Patolojik yanıt durumuna göre ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (Hacim)

Pre-KRT ve Post-KRT Tüm Tümör Hacimleri ve Tümör Hacimlerinin Sayısal ve Ortalama Yüzde Değişim Değerleri					
Tümör Hacimleri	Tüm Hastalar	Tam Yanıt Verenler	Tam Yanıt Vermeyenler	Test Değeri	p Değeri*
Pre-KRT T2A Hacim (cm^3)	$16,50 \pm 14,88$	$7,87 \pm 4,90$	$18,60 \pm 15,76$	85,000	0,024
Post-KRT T2A Hacim (cm^3)	$5,21 \pm 5,38$	$2,21 \pm 2,64$	$5,94 \pm 5,64$	77,500	0,014
ΔHT2A (cm^3)	$11,29 \pm 11,47$	$5,66 \pm 5,43$	$12,65 \pm 12,16$	101,500	0,072
$\%\Delta\text{HT2A}$	$64,80 \pm 26,13$	$69,99 \pm 30,58$	$63,53 \pm 25,24$	121,000	0,208
Pre-KRT ADC Hacim (cm^3)	$14,91 \pm 16,22$	$5,24 \pm 3,38$	$17,26 \pm 17,24$	55,000	0,002
Post-KRT ADC Hacim (cm^3)	$4,58 \pm 6,31$	$1,67 \pm 2,12$	$5,31 \pm 6,80$	75,000	0,014
ΔHADC (cm^3)	$10,43 \pm 11,73$	$3,57 \pm 3,42$	$12,10 \pm 12,44$	69,000	0,007
$\%\Delta\text{HADC}$	$68,98 \pm 25,29$	$71,73 \pm 36,59$	$68,31 \pm 22,35$	127,000	0,274
Pre-KRT DK Hacim. (cm^3)	$36,28 \pm 29,47$	$14,36 \pm 8,16$	$41,61 \pm 30,36$	52,000	0,002
Post-KRT DK Hacim. (cm^3)	$12,60 \pm 15,02$	$2,03 \pm 1,62$	$15,17 \pm 15,71$	26,000	<0,001
ΔHDKG (cm^3)	$23,68 \pm 21,83$	$12,33 \pm 8,71$	$26,44 \pm 23,22$	26,000	0,037
$\%\Delta\text{HDKG}$	$64,48 \pm 27,53$	$76,69 \pm 30,97$	$61,51 \pm 26,23$	83,000	0,021

*Mann Whitney U testi

Patolojik tam yanıt durumuna göre tek kesitten alınan TTP ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.2.4'te gösterilmiş olup tümörün Pre-KRT TTP değeri ve Post-KRT TTP arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,570$, $p=0,742$).

Tablo 4.2.4: Patolojik yanıt durumuna göre ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri-1) (TTP)

Pre-KRT ve Post-KRT Tek Kesit Tümör Alanının Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri -1					
TTP: Timo to Peak	Tüm Hastalar	Tam Yanıt Verenler	Tam Yanıt Vermeyenler	Test Değeri	p Değeri*
Pre-KRT TTP	$91,72 \pm 39,28$	$88,75 \pm 16,83$	$92,44 \pm 43,16$	146,000	0,570
Post-KRT TTP	$120,40 \pm 42,82$	$124,68 \pm 28,86$	$119,36 \pm 45,83$	$t=-0,331$	0,742

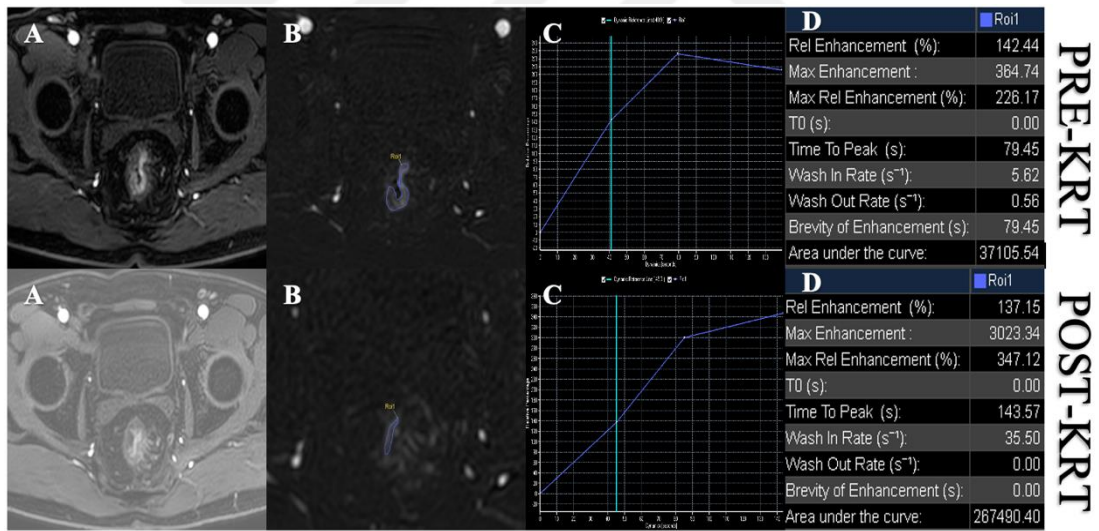
*Mann Whitney U testi, t=Student t testi

TTP: Timo to Peak (Pik Kontrastlanma Zamanı)

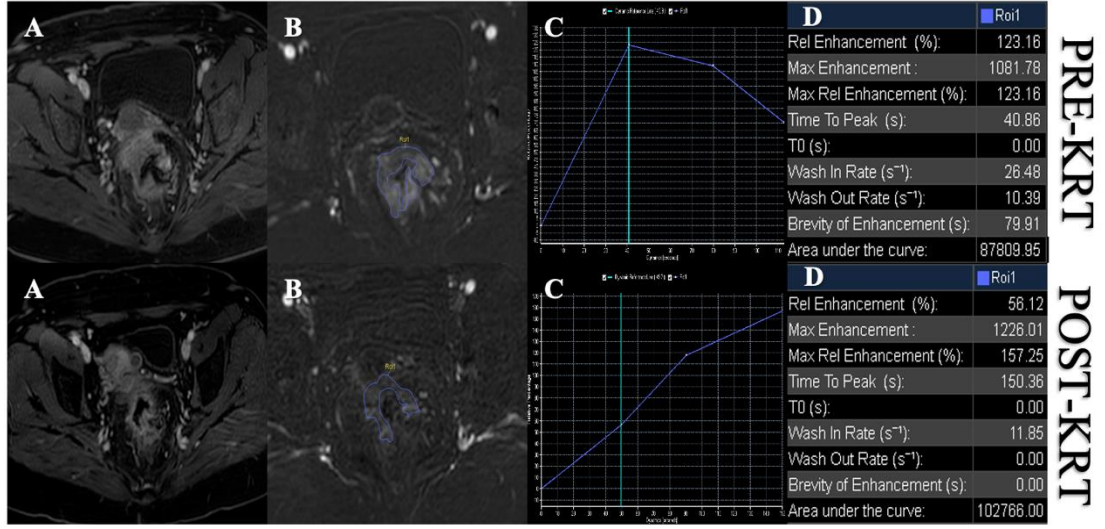
Patolojik tam yanıt durumuna göre tek kesitten alınan tümörlerdeki zaman sinyal eğri tipindeki değişiklik Tablo 4.2.5’de gösterilmiştir. Aynı eğri tipinin tedavi sonrası aynı şekilde kalması veya daha yüksek sayıya geçmesi, tedaviye olumsuz bir yanıt olarak kabul edilirken, eğri şekli türünde daha düşük bir sayıya geçmesi KRT’ye olumlu bir yanıt olarak kabul edildi. Buna göre zaman sinyal eğri tipindeki değişimin tam yanıt verme durumunu saptamadaki sensitivitesi %88,9 ve spesifitesi %34,9 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu yöntem için %45,5 doğruluk elde edilmiştir.

Tablo 4.2.5: Patolojik yanıt durumuna göre ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması (Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri-2) (Zaman Sinyal Eğrisi Tipi Değişikliği)

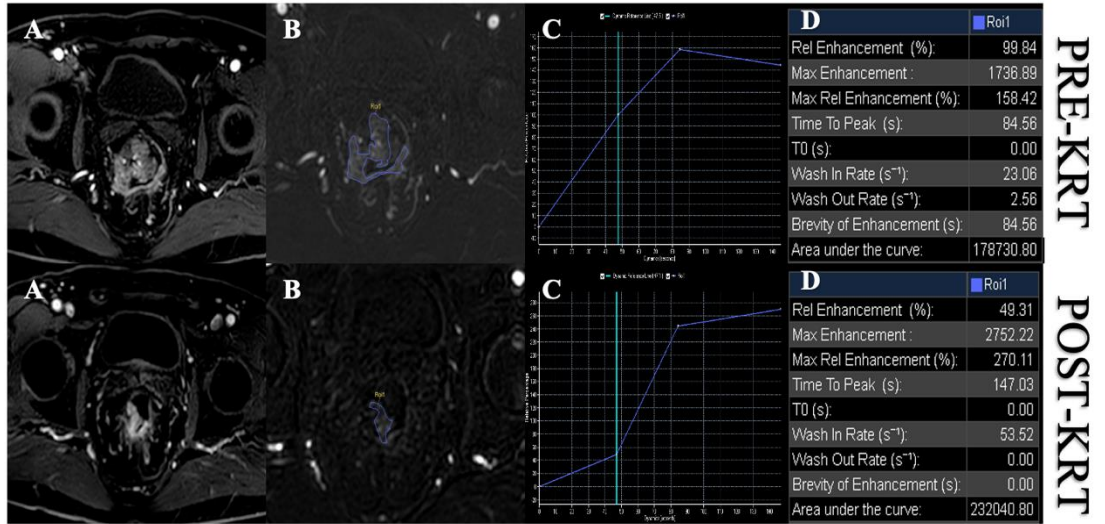
Pre-KRT ve Post-KRT Tek Kesit Tümör Alanının Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri -2				
Kontrastlanma Tipi Değişikliği	Tam Yanıt Verenler		Tam Yanıt Vermeyenler	
Yanıt Durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Pozitif Yanıt	8	25,60	23	74,40
Negatif Yanıt	1	7,69	12	92,31



Şekil 4.2.1: Mandard skoru 1 olan yani tam yanıt veren hastanın üstteki resimler Pre-KRT, alttaki resimler Post-KRT dinamik kontrastlı görüntülerini (A), substrahte görüntülerini (B), tek kesitten alınan tümörün kontrastlanma grafiğini (C) ve kontrastlanma grafiğinin tablosunu (D) göstermektedir.



Şekil 4.2.2: Mandard skoru 3 olan yani tam yanıt vermeyen hastanın üstteki resimler Pre-KRT, alttaki resimler Post-KRT dinamik kontrastlı görüntülerini (A), substrakte görüntülerini (B), tek kesitten alınan tümörün kontrastlanma grafiğini (C) ve kontrastlanma grafiğinin tablosunu (D) göstermektedir.



Şekil 4.2.3: Mandard skoru 4 olan yani patolojik tam yanıt vermeyen (npTY) hastanın üstteki resimler Pre-KRT, alttaki resimler Post-KRT dinamik kontrastlı görüntülerini (A), substrakte görüntülerini (B), tek kesitten alınan tümörün kontrastlanma grafiğini (C) ve kontrastlanma grafiğinin tablosunu (D) göstermektedir.

Patolojik tam yanıt durumuna göre Post-KRT MTO ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasında; Post-KRT MTO değeri patolojik tam yanıt verenlerde %65, patolojik tam yanıt vermeyenlerde %58 ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0,031).

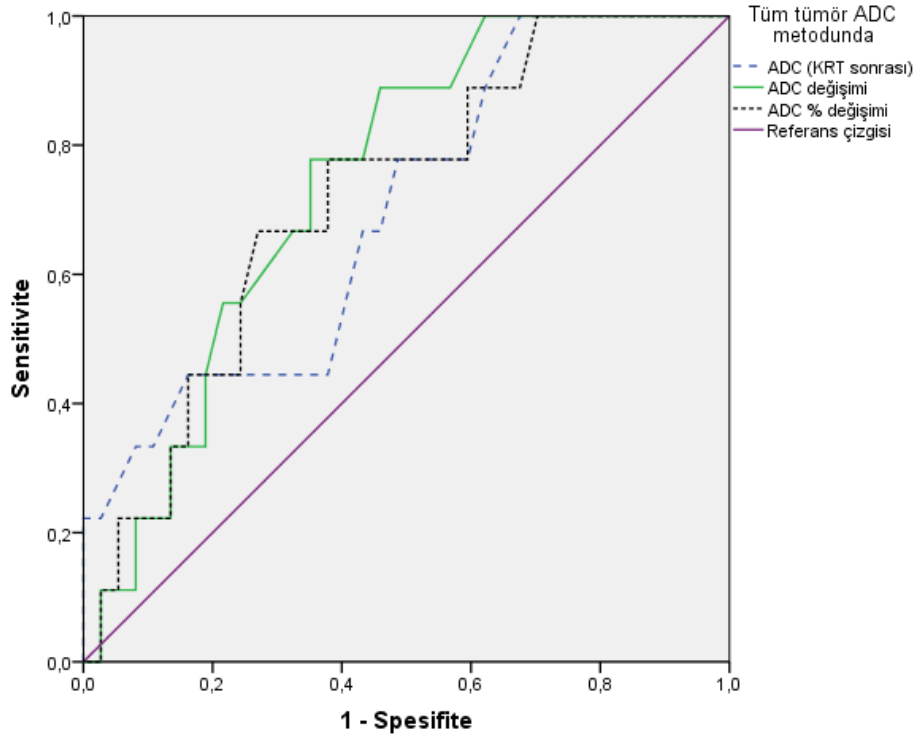
4.3. Ölçüm Sonuçlarının Geçerliliğinin Değerlendirilmesi

Tüm tümör hacmi ADC metodunun ADC ölçümlerinin kemoterapiye cevabın değerlendirilmesindeki geçerliliği ROC eğrisi ile incelenmiş, sonuçlar Şekil 4.3.1’de ve Tablo 4.3.1’de sunulmuştur. Post-KRT ADC ölçümünün $1,095 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ eşik değeri için %77,8 sensitivite, %51,4 spesifite, 28,0 pozitif prediktif değer (PPD) ve 90,5 negatif prediktif değer (NPD) elde edildi (AUC=0,697). ΔADC ölçümünün $0,250 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ eşik değeri için %77,8 sensitivite, %64,9 spesifite, 32,0 PPD ve 91,7 NPD elde edildi (AUC=0,743). $\%\Delta\text{ADC}$ ölçümünün 29,552 eşik değeri için %77,8 sensitivite, %62,2 spesifite, 32,0 PPD ve 91,7 NPD elde edildi (AUC=0,718).

Tablo 4.3.1: Tüm tümör hacmi ADC metodu ölçümünün KRT’ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğine ilişkin sonuçlar

Tüm Tümör Hacmi ADC Metodu	Sensitivite	Spesifite	AUC	Optimal Cut-Off	PPD	NPD
Post-KRT ADC	77,8	51,4	0,697	1,095	28,0	90,5
ΔADC	77,8	64,9	0,743	0,250	32,0	91,7
$\%\Delta\text{ADC}$	77,8	62,2	0,718	29,552	32,0	91,7

AUC:Area under the curve. PPD: Pozitif Prediktif Değer. NPD: Negatif Prediktif Değer.



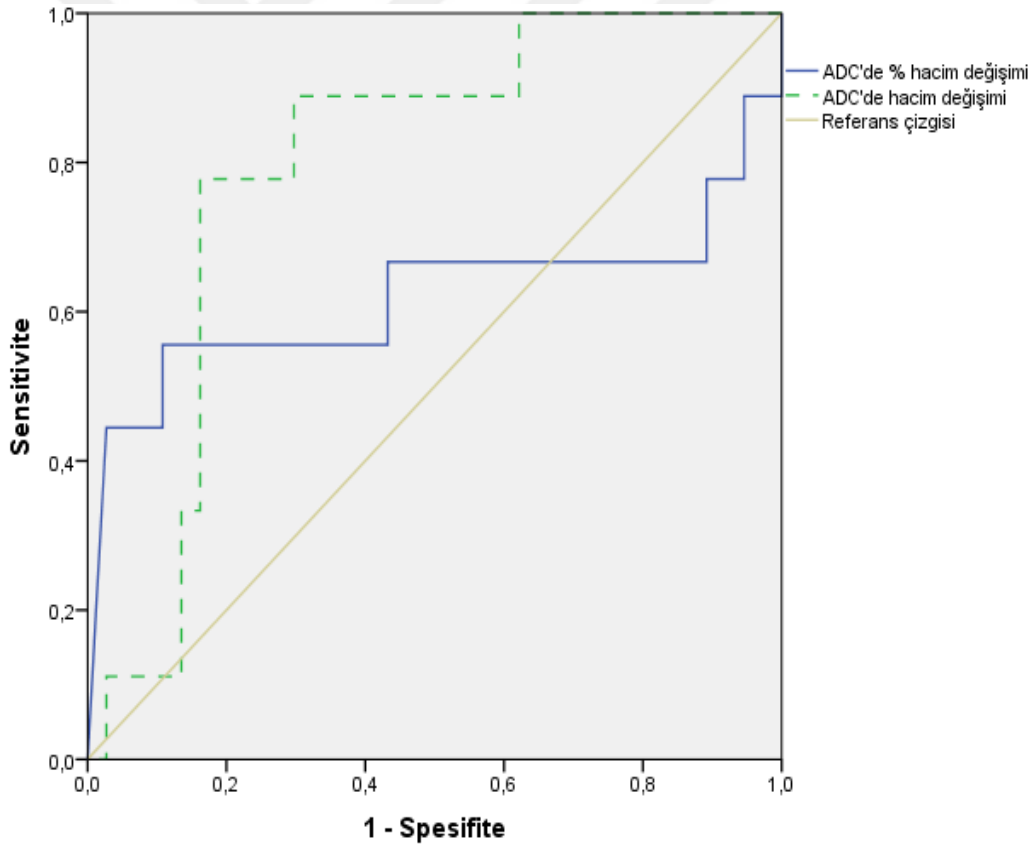
Şekil 4.3.1: Tüm tümör hacmi ADC metodunun ADC ölçümünün KRT’ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğinin incelenmesi

ADC'de ölçülen hacim değerlerinin KRT'ye cevabın değerlendirilmesindeki geçerliliği ROC eğrisi ile incelenmiş, sonuçlar Şekil 4.3.2'de ve Tablo 4.3.2'te sunulmuştur. Δ HADC ölçümünün 4,680 cm³ eşik değeri için %88,9 sensitivite, %70,3 spesifite, 41,2 PPD ve 93,1 NPD elde edildi (AUC=0,793). % Δ HADC ölçümünün 75,860 eşik değeri için %66,7 sensitivite, %56,8 spesifite, 27,3 PPD ve 87,5 NPD elde edildi (AUC=0,619).

Tablo 4.3.2: ADC'de hacim ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğine ilişkin sonuçlar

Hacim (ADC)	Sensitivite	Spesifite	AUC	Optimal Cut-Off	PPD	NPD	p Değeri
Δ H ADC	88,9	70,3	0,793	4,680	41,2	93,1	0,007
% Δ H ADC	66,7	56,8	0,619	75,860	27,3	87,5	0,274

AUC:Area under the curve. PPD: Pozitif Prediktif Değer. NPD: Negatif Prediktif Değer.



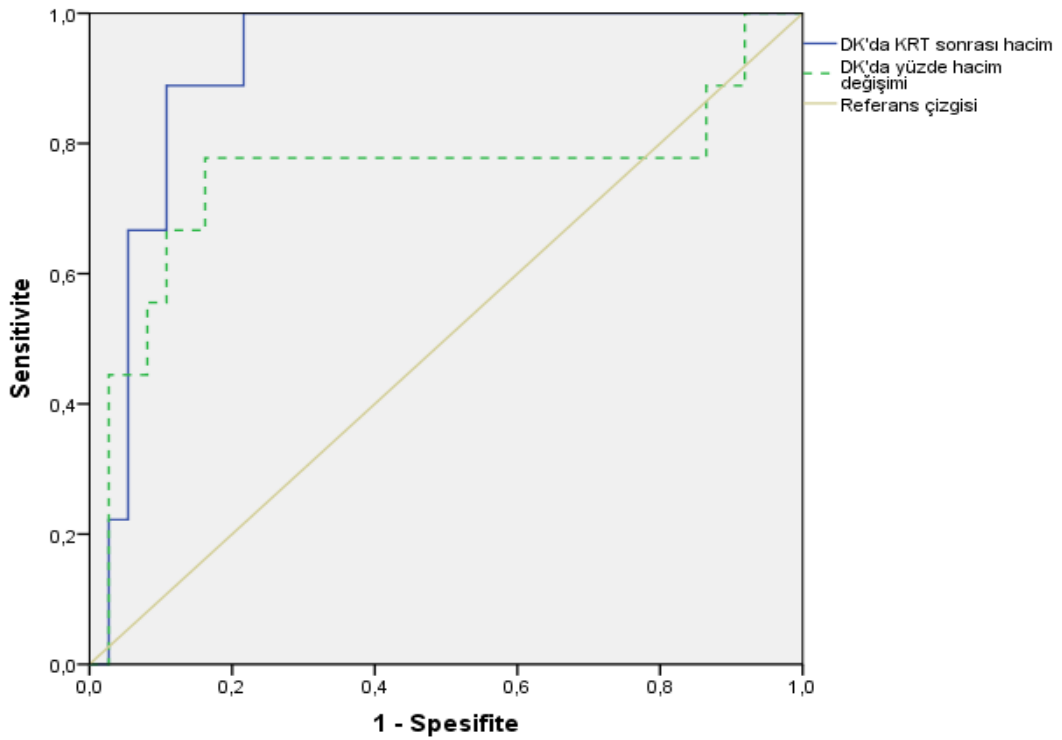
Şekil 4.3.2: ADC'de hacim ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğinin incelenmesi

DKG'de ölçülen hacim değerlerinin KRT'ye cevabın değerlendirilmesindeki geçerliliği ROC eğrisi ile incelenmiş, sonuçlar Şekil 4.3.3'de ve Tablo 4.3.3'de sunulmuştur. Post-KRT DKG hacim ölçümünün 3,595 cm³ eşik değeri için %88,9 sensitivite, %89,2 spesifite, 66,7 PPD ve 91,7 NPD elde edildi (AUC=0,922). %ΔH DKG ölçümünün 85,560 eşik değeri için %77,8 sensitivite, %85,8 spesifite, 53,8 PPD ve 94,0 NPD elde edildi (AUC=0,751).

Tablo 4.3.3: DKG'de hacim ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğine ilişkin sonuçlar

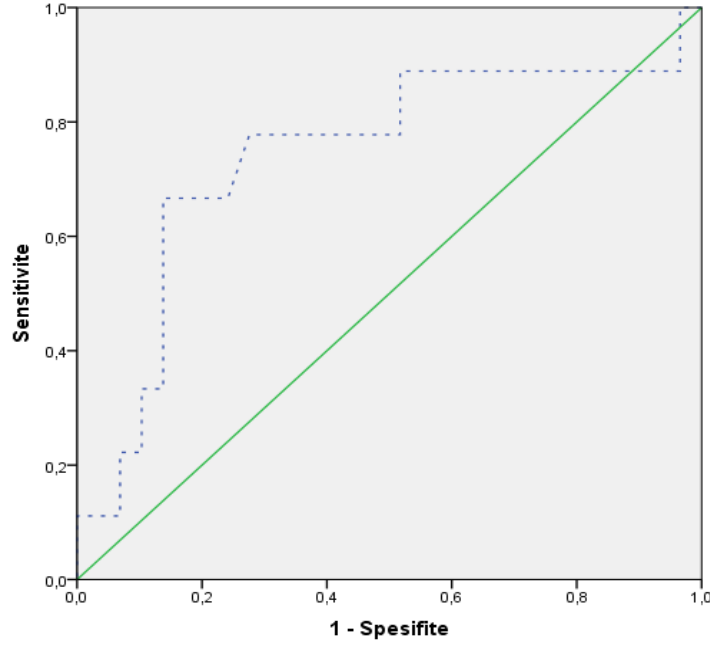
Hacim (DKG)	Sensitivite	Spesifite	AUC	Optimal Cut-Off	PPD	NPD	p Değeri
Post-KRT DKG Hacim	88,9	89,2	0,922	3,595	66,7	97,1	<0,001
%ΔH DKG	77,8	85,8	0,751	85,560	53,8	94,0	0,021

AUC:Area under the curve. PPD: Pozitif Prediktif Değer. NPD: Negatif Prediktif Değer.



Şekil 4.3.3: DKG'de hacim ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğinin incelenmesi

MTO'da ölçülen değerlerin KRT'ye cevabın değerlendirilmesindeki geçerliliği ROC eğrisi ile incelenmiş, sonuçlar Şekil 4.3.4'de sunulmuştur. Post-KRT MTO ölçümünün %61,2 eşik değeri için %77,8 sensitivite, %72,4 spesifite, 46,7 PPD ve 91,3 NPD elde edildi (AUC=0,741).



Şekil 4.3.4: Post-KRT MTO ölçümünün KRT'ye cevabın saptanmasındaki geçerliliğinin incelenmesi

4.3.1 Ölçüm sonuçlarının bir arada kullanımında geçerliliğin değerlendirilmesi

Logistik regresyon modelleri oluşturularak, farklı ölçümlere ait sonuçların bir arada kullanımının yöntemlerin sensitivite ve spesifite değerleri üzerindeki etkisi incelenmiş, sonuçlar Tablo 4.3.1.1'de sunulmuştur. Oluşturulan modellerin uygunluğu Hosmer-Lemeshow testi ile incelenmiş ve tüm modellerin model uygunluğunun istatistiksel olarak geçerli olduğu saptandı. Model 1'e dahil edilen tüm tümör hacmi metodu Post-KRT ADC ile Post-KRT DKG hacim değerlerinin bir arada kullanılması ile %88,9 sensitivite ve %91,9 spesifite elde edilebileceği saptandı (AUC=0,943). Model 2'ye dahil edilen tüm tümör hacmi metodu Δ ADC ile Post-KRT DKG hacim değerlerinin bir arada kullanılması ile %88,9 sensitivite ve %89,2 spesifite elde edilebileceği saptandı (AUC=0,925). Model 3'e dahil edilen tüm tümör hacmi metodu Δ ADC ile Post-KRT DKG hacim değerlerinin bir arada kullanılması ile %88,9 sensitivite ve %94,6 spesifite elde edilebileceği saptandı (AUC=0,949). Model 4'e dahil edilen Δ HADC ile Post-KRT DKG hacim değerlerinin bir arada kullanılması ile %88,9 sensitivite ve %89,2 spesifite elde edilebileceği saptandı (AUC=0,937).

Tek değişkenli analizlerde en yüksek pozitif olabilirlik oranı (LR+) Post-KRT DKG hacim değeri için saptanmış olup (8,2) tanıya yönelik kullanımının uygun olabileceği görüldü. Kombine kullanımda ise Model 3 için LR+ değeri 16,46 ve Model 1 için LR+ değeri 11,0 olarak saptandı. Model 2 ve Model 4 için LR+ değerlerinde değişim olmadığı görüldü.

Tablo 4.3.1.1: Farklı lojistik regresyon modellerine göre elde edilen sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri

Model	HL Testi p değeri	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	LR+
Tek Değişkenli Analizler						
Post-KRT DKG Hacim (cm ³)	0,985	0,922	88,9	89,2	87,0	8,2
TTHM Post-KRT ADC (x10 ⁻³ mm ² /sn)	0,392	0,697	77,8	51,4	82,6	1,6
TTHM %ΔADC	0,693	0,718	77,8	62,2	78,3	2,1
TTHM ΔADC (x10 ⁻³ mm ² /sn)	0,918	0,743	77,8	64,9	80,4	2,2
ΔH ADC (cm ³)	0,148	0,793	88,9	70,3	80,4	3,0
Çok Değişkenli Analizler						
Model 1: (Post-KRT DKG Hacim ve Tüm tümör hacmi metodu Post-KRT ADC)	0,868	0,943	88,9	91,9	87,0	11
Model 2: (Post-KRT DKG Hacim ve Tüm tümör hacmi metodu %ΔADC)	0,984	0,925	88,9	89,2	87,0	8,2
Model 3: (Post-KRT DKG Hacim ve Tüm tümör hacmi metodu ΔADC)	0,897	0,949	88,9	94,6	91,3	16,46
Model 4: (Post-KRT DKG Hacim ve ΔH ADC)	0,96	0,937	88,9	89,2	91,3	8,2

HL Testi: Hosmer-Lemeshow Testi. TTHM: Tüm Tümör Hacmi Metodu. LR+: Pozitif olabilirlik oranı

Tek değişkenli analizlerde elde edilen eşik değerleri: Post-KRT DKG Hacim: 3,595 cm³, TTHM Post-KRT ADC: 1,095x10⁻³ mm²/sn, TTHM %ΔADC: 29,552, TTHM ΔADC: 0,252x10⁻³ mm²/sn, TTHM ΔH ADC: 4,680 cm³

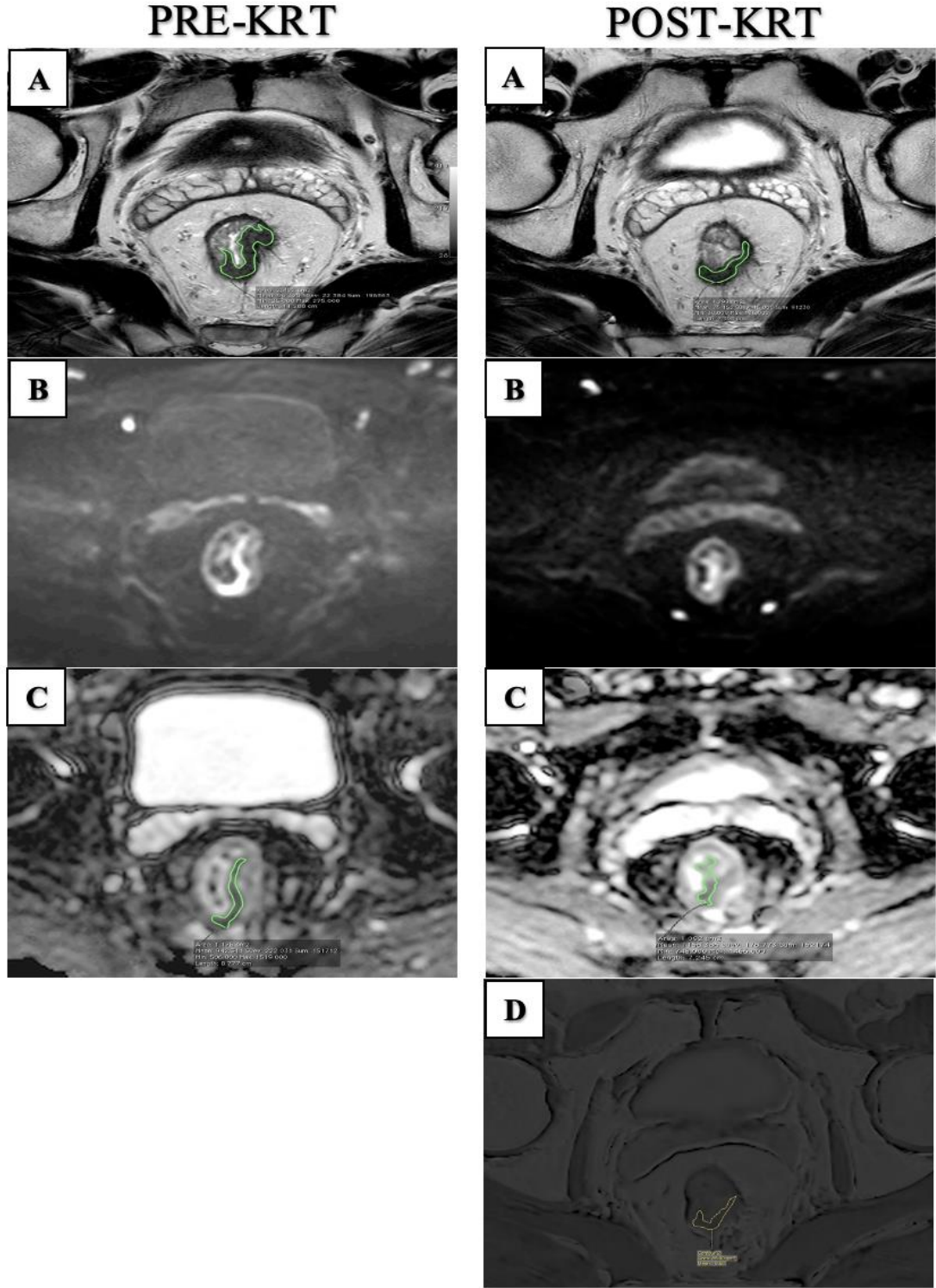
Zaman-sinyal eğri tipindeki değişimi ve Post-KRT DKG hacim değerinin bir arada kullanımının yöntemlerin sensitivite ve spesifite değerleri üzerindeki etkisi incelenmiş, sonuçlar Tablo 4.3.1.2’de sunulmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile oluşturulan Model 5 için, %77,8 sensitivite, %93,9 spesifite ve %90,5 doğruluk elde edilmiştir (AUC= 0,953). Bu iki yöntemin bir arada kullanımının sensitiviteyi düşürmek ile beraber spesifiteyi ve doğruluğu artırabileceği saptanmıştır. Tek başına değerlendirildiğinde Post-KRT DKG hacim için LR+ değeri 8,2, zaman-sinyal eğrisi tipindeki değişimi için LR+ değeri 1,37 olup yöntemlerin kombine kullanımında LR+ değerinin 12,75’e yükseldiği saptanmıştır.

Tablo 4.3.1.2: Zaman-Sinyal eğrisindeki değişim ve Post-KRT DKG hacim değerinin bir arada kullanılması ile elde edilen sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri

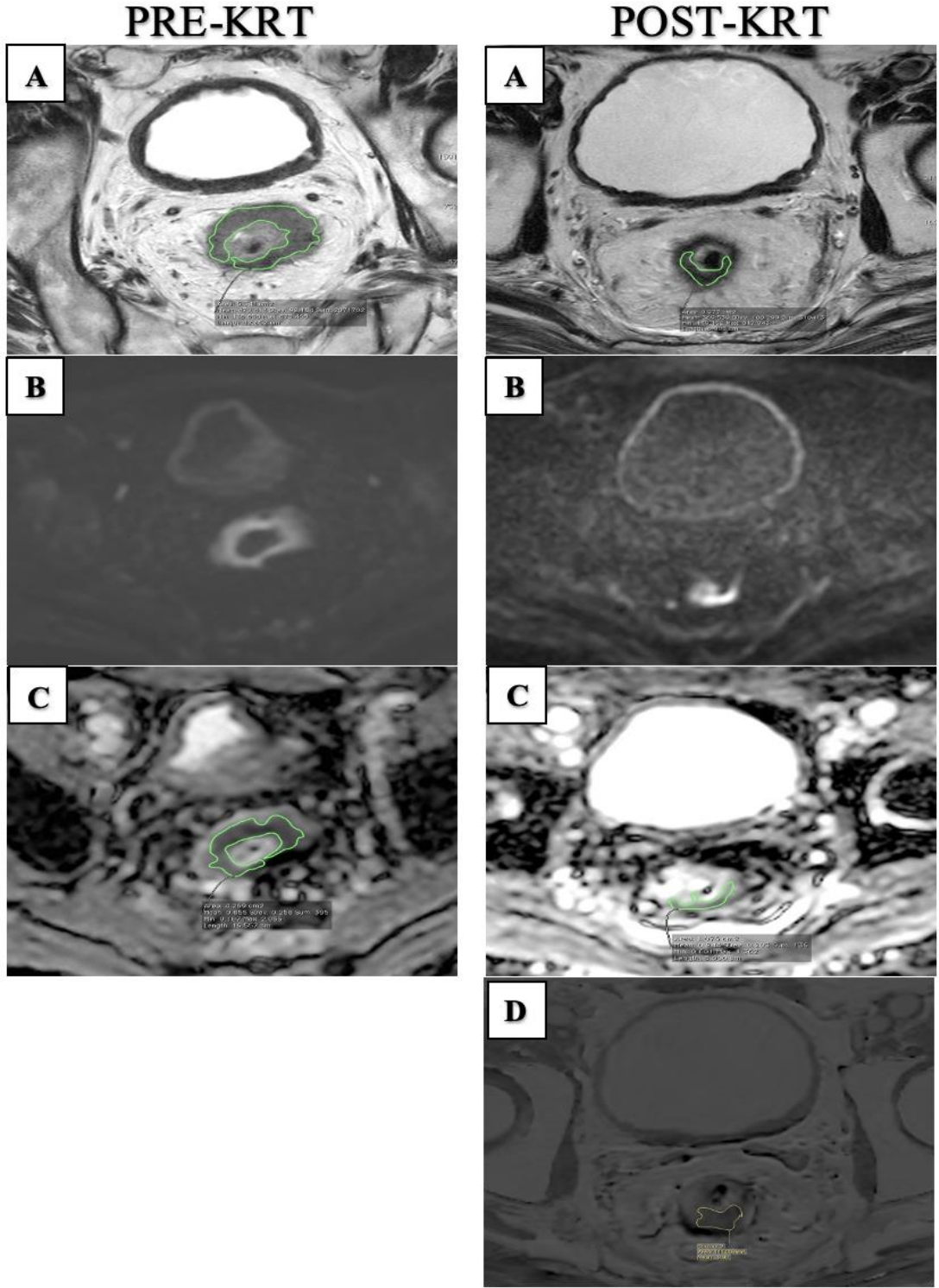
Model	HL Testi p değeri	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	LR+
Tek Değişkenli Analizler						
Post-KRT DKG Hacim (cm ³)	0,985	0,922	88,9	89,2	87,0	8,2
Zaman-sinyal eğrisi tipindeki değişim*	-	-	88,9	34,9	45,9	1,37
Çok Değişkenli Analizler						
Model 5: (Post-KRT DKG Hacim ve Zaman-sinyal eğrisi tipindeki değişim*)	0,956	0,953	77,8	93,9	90,5	12,75

*Duyarlılık,Özgüllük,Doğruluk değerleri dört gözlü tablo yardımı ile hesaplanmıştır. Post-KRT zaman-sinyal eğrisi tipinde azalma tam yanıt olarak kabul edilmiştir. Zaman-sinyal eğrisi tipi Pre-KRT ve Post-KRT'de 1 olarak değerlendirilen 2 hasta analizlerden çıkarılmıştır. HL Testi: Hosmer-Lemeshow Testi. LR+: Pozitiflik olabilirlik oranı. Post-KRT DK Hacim eşik değeri: 3,595 cm³ olarak alınmıştır.

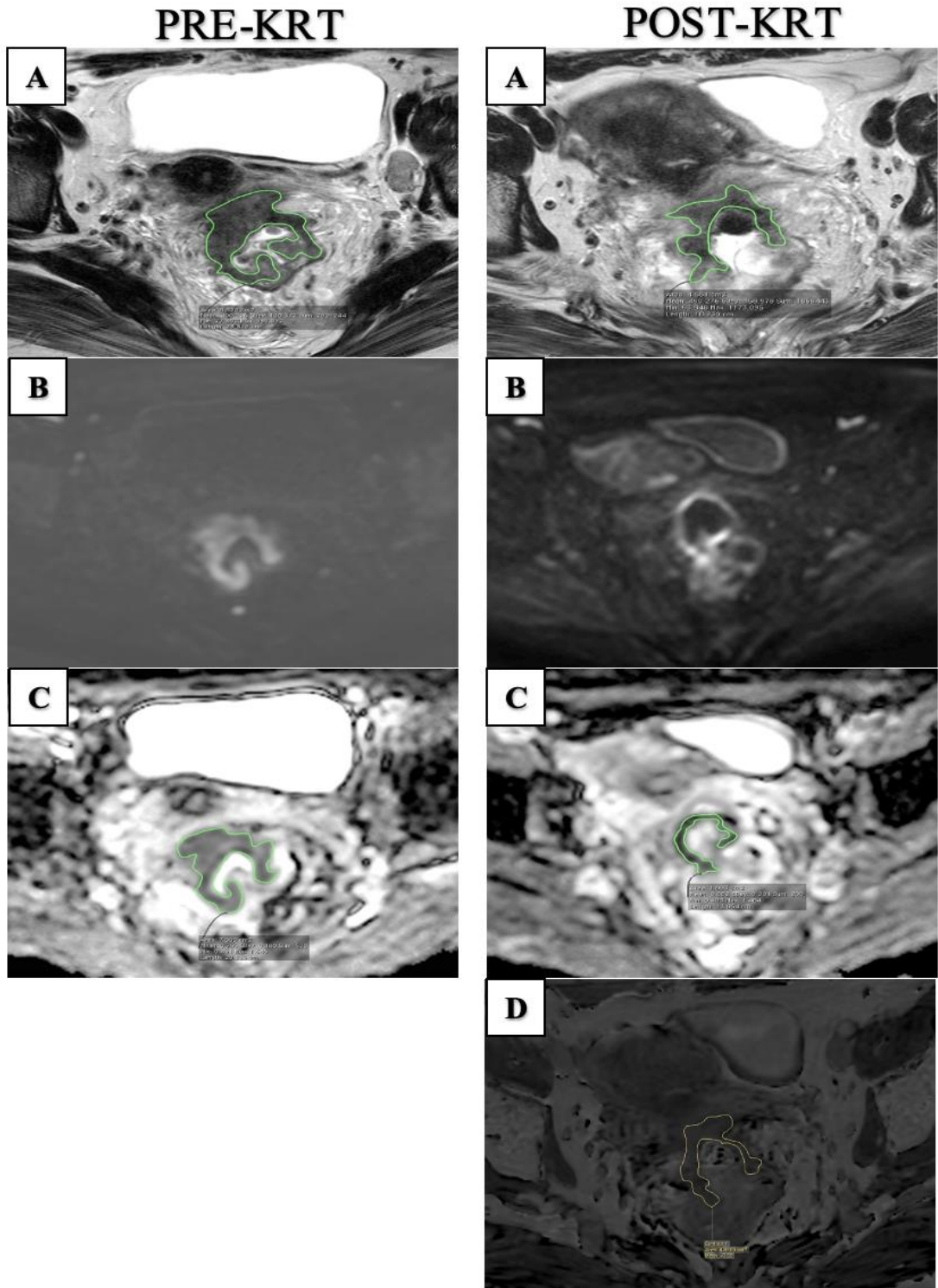
4.4. Olgu Örnekleri



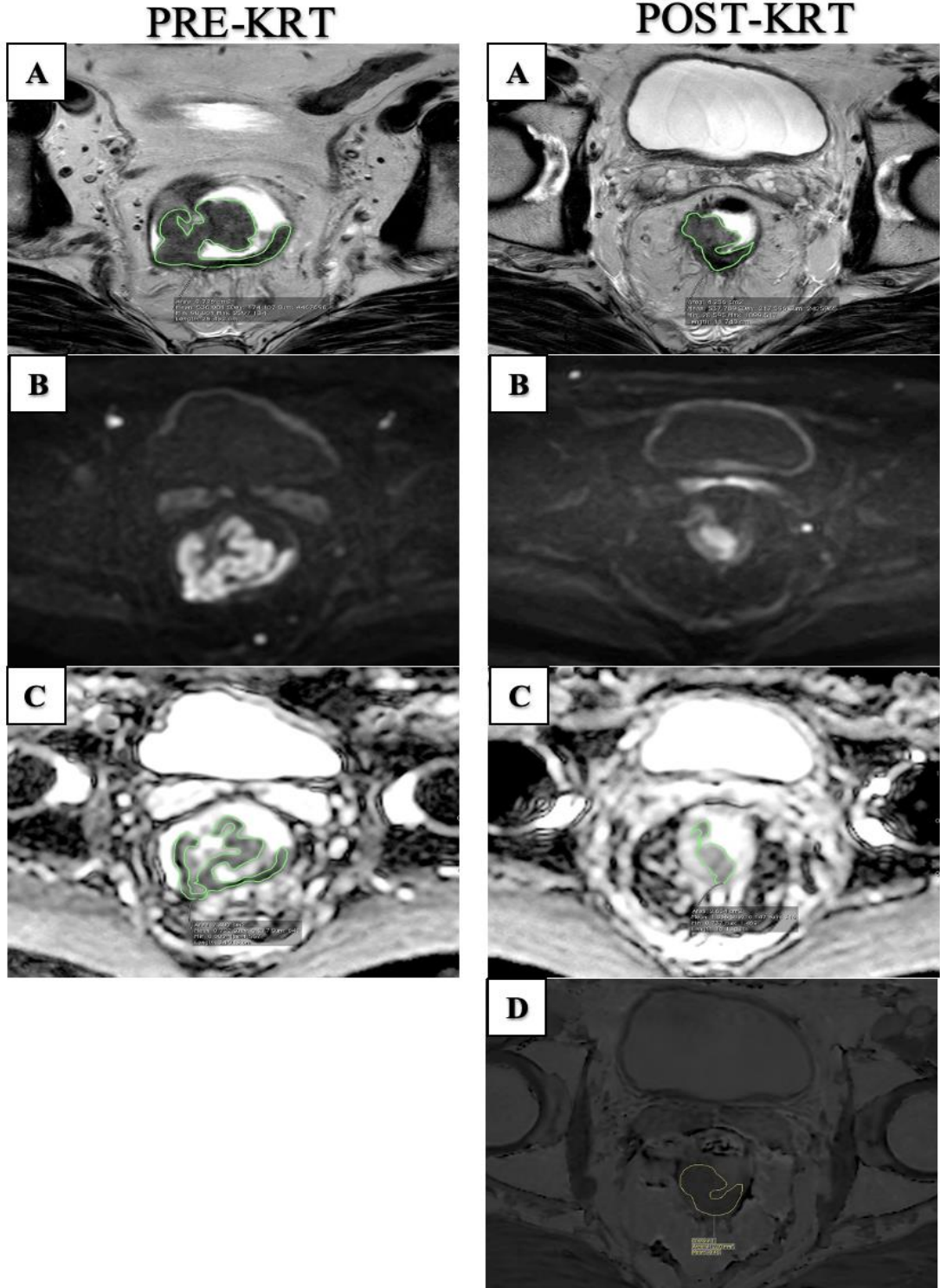
Şekil 4.4.1: 64 yaşında Mandard skoru 1 olan erkek hasta. İlk sütun tedavi öncesi (Pre-KRT), ikinci sütun tedavi sonrası (Post-KRT) aynı yerden geçen T2A görüntülerini (A), difüzyon ağırlıklı görüntüleri (B), ADC görüntülerini (C) göstermektedir. Tedavi sonrası manyetik transfer görüntüleri (D) ile gösterilmiştir.



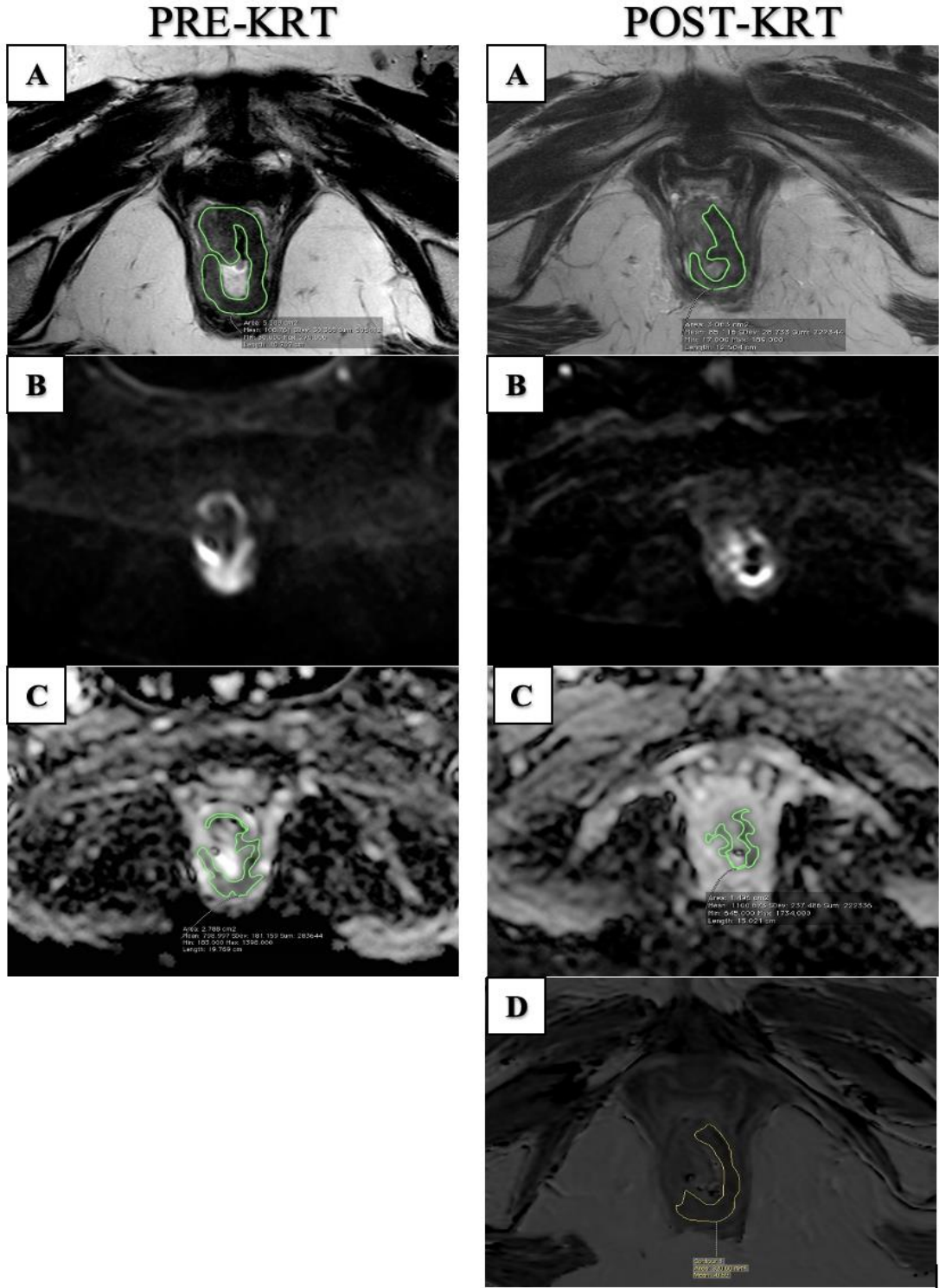
Şekil 4.4.2: 66 yaşında Mandard skoru 2 olan erkek hasta. İlk sütun tedavi öncesi (Pre-KRT), ikinci sütun tedavi sonrası (Post-KRT) aynı yerden geçen T2A görüntülerini (A), difüzyon ağırlıklı görüntüleri (B), ADC görüntülerini (C) göstermektedir. Tedavi sonrası manyetik transfer görüntüleri (D) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.4.3: 47 yaşında Mandard skoru 3 olan kadın hasta. İlk sütun tedavi öncesi (Pre-KRT), ikinci sütun tedavi sonrası (Post-KRT) aynı yerden geçen T2A görüntülerini (A), difüzyon ağırlıklı görüntüleri (B), ADC görüntülerini (C) göstermektedir. Tedavi sonrası manyetik transfer görüntüleri (D) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.4.4: 69 yaşında Mandard skoru 4 olan erkek hasta. İlk sütun tedavi öncesi (Pre-KRT), ikinci sütun tedavi sonrası (Post-KRT) aynı yerden geçen T2A görüntülerini (A), difüzyon ağırlıklı görüntüleri (B), ADC görüntülerini (C) göstermektedir. Tedavi sonrası manyetik transfer görüntüleri (D) ile gösterilmiştir.



Şekil 4.4.5: 66 yaşında Mandard skoru 4 olan kadın hasta. İlk sütun tedavi öncesi (Pre-KRT), ikinci sütun tedavi sonrası (Post-KRT) aynı yerden geçen T2A görüntülerini (A), difüzyon ağırlıklı görüntüleri (B), ADC görüntülerini (C) göstermektedir. Tedavi sonrası manyetik transfer görüntüleri (D) ile gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

Rektal kanserli hastalarda, yüksek uzaysal çözünürlüklü rektal MRG ile daha iyi evrelemenin kullanılması, daha iyi cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve neoadjuvan KRT tedavisi kullanımının etkisiyle son yıllarda daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu gelişmeler sayesinde rektal tümörlerde lokal nüks oranının %30'lardan %3'lere kadar düştüğü bilinmektedir. Neoadjuvan KRT'den sonra, hastalarda saptanan tümörlerin yaklaşık %50 ila %60'ında gerileme meydana geldiği ve %15 ila %27'sinin de patolojik tam yanıt gösterdiği bildirilmektedir (116,117). Çalışmamız sonucunda da, hastalarda saptanan tümörlerin %19,6'sında KRT'ye tam yanıt meydana geldiği saptanmıştır. MRG, hastanın lokal nüks riskine göre sınıflandırmak ve doğru tedaviye yönlendirmek için birincil evrelemede çok önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca neoadjuvan tedaviden sonra yeniden değerlendirme ile MRG'de tümörün küçülmesi ve gerilemesi doğru bir şekilde gösterilebilir ve cerrahi yaklaşım buna göre planlanabilir (118).

Lokal ileri evre rektal tümörlerin neoadjuvan KRT sonrası yeniden evrelemede ve tümör yanıtının belirlenmesinde MRG'nin birçok modalitesi kullanılabilir. Kullanılan her bir parametrenin avantajlı ve dezavantajlı olduğu bazı durumları olduğu anlaşılmaktadır.

5.1. Ölçüm Sonuçlarının ve Geçerlilik Verilerinin İncelenmesi

5.1.1 T2A SI

Rezidüel tümör ve KRT sonucu meydana gelen fibroz dokunun T2A'da farklı gevşeme özelliklerine sahip olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle T2A SI tedavi yanıtının noninvaziv bir belirteci olarak kullanılabilirliği belirtilmektedir. Patolojik olarak tam yanıtta T2A SI'nin oldukça düşük olması beklenmektedir. Kluza ve ark., KRT sonrasında tam yanıt verenlerde T2A SI değerlerinde %50 değişim saptamışlardır (119).

Tümör dokusu üzerindeki T2A SI değerlendirmelerinde, değerler arasında çok yüksek fark bulunduğu saptandığından bu ölçümler değerlendirmeye alınmamıştır. Bu farklılığın üstesinden gelmek için sadece Pre-KRT ve Post-KRT göreceli T2A SI (gT2A SI) ölçümleri kullanılmıştır. Çalışmamızda, gT2A SI değerlerinde, Post-KRT ölçümlerinde Pre-KRT ölçümlerine göre tam yanıt veren kişilerde %36 ve tam yanıt vermeyenlerde %26'lık değişim saptanmıştır. Bununla birlikte inceleme sonucunda

patolojik olarak tam yanıt verenler ile tam yanıt vermeyenler arasında ölçülen Post-KRT gT2A SI, Pre-KRT gT2A SI, Δ gT2A SI ve % Δ gT2A SI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda Post-KRT gT2A SI değeri Pre-KRT'ye göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun birkaç nedeni olabilir. Radyoterapi, tümör dokusunda fibrozis, nekroz ve ödeme yol açmaktadır. KRT sonrasında T2A'da fibröz doku alanlarına bağlı sinyal azalması ile birlikte tümöre komşu rektum duvarında submukozal ödeme bağlı sinyal artışı rezidüel tümör olarak yanlış değerlendirmeye neden olabilmektedir. Bir diğer neden ise; müsinöz olmayan bazı rektal tümörler KRT sonrasında müsin üreterek kolloid yanıt oluşturabilmektedir (120). Fibröz alanlar içerisinde bu kolloid yanıt T2A SI artışına yol açarak yine yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir. Bu durumlar tüm hacim ortalama T2A SI değerinde artışa neden olmakta, bu da T2A SI'nin tek başına tedavi yanıtını belirlenmesinde kullanılmasının yeterli olmayacağını göstermektedir.

5.1.2 Farklı ROI Konumlandırma Yöntemleri ile Elde Edilen ADC Değerleri

Morfolojik MR incelemelerinin normal dokular arasında bulunan rezidüel tümör varlığını değerlendirmede kısıtlı bilgi sunabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, fonksiyonel bir MRG yöntemi olarak DAG'ın, morfolojik MRG'nin bu dezavantajını telafi edebileceği öne sürülmektedir (121,122). Fibrozis ve nekroz alanları içerisinde rezidüel tümör alanlarının nispeten yüksek hücresel yoğunluğa sahip olmasından dolayı DAG'de yüksek SI değeri vermesi bu yöntemin yaygın olarak kullanılmasına olanak tanımaktadır (123).

ADC metodları için yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Choi ve ark. tarafından 2015 yılında 86 hasta ile yürütülen çalışmada, ortalama Pre-KRT ve Post-KRT tüm tümör ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (124). Jacobs ve ark. tarafından 2016 yılında 22 hasta ile yürütülen çalışmada, tam yanıt veren kişilerde Δ ADC'nin tam yanıt vermeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış ve çalışmada DAG değerlendirmenin rektal tümörü bulunan hastalarda KRT'ye tam yanıtın saptanmasında iyi bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır (125). Chen ve ark. tarafından 2015 yılında 265 hasta ile yürütülen çalışmada, üç dairesel ROI metodu kullanılmış, çalışma sonucunda tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Pre-KRT ve Post-KRT ADC değerleri açısından

anlamli fark bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu yöntemin tam tümör yanıtını saptamadaki sensitivitesi %60 ve spesifitesi ise %64 olarak saptanmış olup tanısal değeri oldukça düşüktür (126). Bassaneze ve ark. tarafından 2016 yılında 33 hasta ile tek kesit ADC kullanılarak yürütölen çalışmanın sonucunda, tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Pre-KRT ve Post-KRT ADC değeri açısından anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu yöntemin tam tümör yanıtını saptamada %96,1 spesifite ve %71,4 sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (127).

Liu ve ark. tarafından 2017 yılında 26 hasta ile yürütölen çalışmada, tek kesit ADC'de tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler karşılaştırılmış, çalışma sonucunda ortalama ADC değeri arasında anlamlı fark saptanamamıştır (128). Cal ve ark. tarafından 2014 yılında 65 hasta ile yürütölen çalışmanın sonucunda, üç dairesel ROI ölçümünde elde edilen ADC ve gADC değeri tam yanıt verenleri saptamada uygun bir yöntem olmadığı öne sürölmüştür (123). Felice ve ark. tarafından 2011 ve 2015 yılları arasında 37 hasta ile yürütölen ve tek kesit ADC metodunun kullanıldığı çalışmanın sonucunda, tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Pre-KRT ADC ve Post-KRT ADC değeri açısından anlamlı fark elde edilememiştir (129).

Tümörlerden elde edilen ADC değeri kullanım ROI konumlandırma yöntemine büyük ölçüde bağımlı olduğu, daha büyük alanda yapılan ölçümlerin yanıt değeri değerlendirilmesinde daha fazla doğruluk sağlayabileceği vurgulanmaktadır. Dolayısıyla, tüm tümör hacmi ADC ölçümlerinin, tek kesit değeri değerlendirmeyle veya canlı tümör alanlarıyla sınırlı ölçümlerden daha güvenli sonuçlar vereceği belirtilmektedir. ROI seçimi ile ilişkili hatalı sonuçlar ve ADC değeri hesaplamak için farklı b değeri kullanım gibi sınırlılıkların kesin sonuçlara varmayı zorlaştırdığı da bilinmektedir (123). Ayrıca Post-KRT ADC ve Δ ADC değeri kullanım tümörün yanıtının değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar vereceği, Pre-KRT ADC ölçümlerinin ise değerlendirilmesinde kullanılmamasının uygun olmayacağı belirtilmektedir (130,131).

Çalışmamızda, tek kesit ADC metodunda Pre-KRT ADC, Post-KRT ADC, Δ ADC ve % Δ ADC değeri kullanım tam yanıt verenlerin ve tam yanıt vermeyenlerin ayırımında anlamlı sonuç vermediği saptanmıştır. Bu sonuçlar ile paralel olarak, üç dairesel ROI metodunda da tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında ADC

değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığı sonucu elde edilmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızda tüm tümör hacmi ADC metodu kullanılarak yapılan ölçümlerde tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Post-KRT ADC, Δ ADC ve $\% \Delta$ ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. Tam yanıt verenlerde ölçülen Δ ADC $\%39,3$ olduğu gözlenirken tam yanıt vermeyenlerde değişimin $\%29,7$ olduğu görülmüştür. Ayrıca Post-KRT ADC'nin tam tümör yanıtını saptamadaki sensitivitesi $\%77,8$ ve spesifitesi $\%51,4$ olarak saptanırken, Δ ADC tam tümör yanıtını saptamadaki sensitivitesi $\%77,8$ ve spesifitesi $\%64,9$, $\% \Delta$ ADC sensitivitesi $\%77,8$ ve spesifitesi $\%62,2$ olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, tüm tümör ADC yönteminin tam yanıtı saptamada diğer ADC yöntemlerine göre daha etkin olduğunu ortaya koyan geçmiş çalışmalar ile uyumludur.

5.1.3 Tüm Tümör Hacmi Ölçümü

Yapılan çalışmalarda, T2A MRG'nin rezidüel tümörü fibroz dokudan ayırt etmek için yetersiz olduğunu, dolayısıyla KRT yanıtını değerlendirmede tek başına kullanımının faydalı sonuçlar veremeyeceği öne sürülmüştür. Buradaki en büyük etken KRT sonrası oluşan yoğun fibrozis, inflamatuvar hücrelerin peritümöral infiltrasyonu ve vasküler proliferasyon ile fibrozise bağlı oluşan duvar kalınlığındaki artışın hacim hesaplamasına dahil edilmesidir (132). Bu durum küçük boyutlu lezyonların tedavi sonrası yanıtının hacimsel olarak değerlendirilmesini olumsuz olarak etkilemektedir. Buna karşın, DAG'de elde edilen hacim değerlerinin KRT'ye tam yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bir araç olarak rol oynayabileceği dile getirilmektedir (133).

Curvo-Semedo ve ark. tarafından 2011 yılında 50 hasta ile yürütülen çalışmada, T2A-MRG ve DAG'leri bir arada değerlendirilmiş, çalışmanın sonucunda, KRT sonrası DAG'de yapılan hacim ölçümlerinin, tam yanıtın değerlendirilmesinde yüksek tanısal performans sağladığı ve T2A MRG'deki hacim ölçümlerine göre önemli ölçüde daha doğru veri sağladığı gösterilmiştir (134). Benzer şekilde, Ha ve ark. tarafından 2013 yılında 100 hasta ile yürütülen çalışmada, DAG'de yapılan hacim ölçümlerinin tam tümör yanıtının saptanmasında $\%91,4$ sensitivite ve $\%80$ spesifiteye sahip olduğu ve T2A MRG ölçümlerine göre daha doğru sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (133).

T2A MRG veya DAG ile yapılan hacim ölçümlerinin tam yanıtın değerlendirilmesinde faydalı sonuçlar sunmayabileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Sathyakumar ve ark. tarafından 2016 yılında 64 hasta ile yürütülen çalışmada, T2A MRG'de veya DAG'de ölçülen Post-KRT hacimlerin ve hacim değişimlerinin tam yanıtı tahmin etmede yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır (135). Wu ve ark. tarafından 2013 yılında 14 çalışmada değerlendirilen toplam 751 hasta ile yürüttükleri meta-analiz çalışmasında, T2A MR görüntülerine göre yapılan beşli skorlamaya ek olarak DAG'den elde edilen ADC değerlerinin kullanılmasının tam yanıtı saptamadaki sensitiviteyi arttırmadığı sonucuna varmışlardır. Bu durumun, bazı çalışmalarda değerlendirilen rektal kanserin birden fazla histolojik alt tipi olmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Müsinöz tümörlerin, yüksek müsin içeriği nedeniyle diğer histolojik tümör alt tiplerinden daha yüksek ADC'ye sahip olduğu ve tümör yanıtı olsa bile difüzyon özelliklerinde çok az değişiklik gösterebileceği, sonuçta yanlışlığı yol açmış olabileceğini belirtmişlerdir (136).

Çalışmamızda, T2A MRG'nin incelenmesinde, tam yanıt verenlerde %69,99 hacim değişimi gözlenirken tam yanıt vermeyenlerde %63,53 hacim değişimi saptanmış, her iki grup arasında hacim değerinin değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.

Bununla birlikte, Pre-KRT ADC hacim, Post-KRT ADC hacim, Δ HADC değerleri açısından tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. ROC analizinde, Δ HADC'nin tedaviye yanıtın saptanmasında %88,9 sensitivite ve %70,3 spesifiteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Dokularda kontrast maddenin dağılımının özelliklerine dayanan ve dokunun vasküler perfüzyonunu ve endotel geçirgenliğini yansıtan DKG, beyin tümörleri ve prostat kanseri gibi çeşitli malignitelerde doku karakterizasyonu ve tedavi yanıtının değerlendirmesi için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin rektal tümörlerde patolojik yanıtın tahmini için değeri henüz tam olarak çalışılmadığı belirtilmektedir (137).

Yapılmış çalışmalarda, DKG'de elde edilen hacim değerlerinin rektal tümör yanıtını saptamada faydalı olabileceği saptanmıştır. Petrillo ve ark. tarafından 2015 yılında 29 hasta ile yürütülen çalışmada, DKG'de hacim değişimi açısından tam yanıt

verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca DKG’de saptanan hacim değişiminin tam yanıtın saptanmasında %86 sensitivite ve %93 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada T2A MRG ve DAG’den elde edilen hacim değerlerinin değişimi de incelenmiş, bu üç yöntem içerisinde en doğru sonuçların DKG ile elde edildiği rapor edilmiştir (138).

İntven ve ark. tarafından 2014 yılında 51 hasta ile yürütülen başka bir çalışmada, DKG’de elde edilen Post-KRT hacim değerinin tedaviye tam yanıtı değerlendirmede %100 sensitivite ve %69 spesifiteye sahip olduğu ve Δ HDKG %83 sensitivite ve %78 spesifiteye sahip olduğu sonucu elde edilmiştir (137).

Çalışmamızda, DKG’de elde edilen hacim değişiminin tam yanıt verenlerde %76,69, tam yanıt vermeyenlerde ise %61,51 olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, Post-KRT hacim değerinin tedaviye tam yanıtı değerlendirmede %88,9 sensitivite ve %89,2 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca DKG’de elde edilen hacim değişim yüzdesinin tedaviye tam yanıtı değerlendirmede %77,8 sensitivite ve %85,8 spesifiteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ve literatür verileri incelendiğinde, tedaviye tam yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan hacim ölçümlerinin kullanıldığı üç yöntemden en uygun yaklaşımın DKG hacim ölçümünün olduğu anlaşılmaktadır.

5.1.4 Semikantitatif Kontrastlanma Değerleri

Literatür incelemesinde, DKG’nin rektal tümörlerin KRT’ye tam yanıtının saptanmasındaki etkinliğini değerlendiren çalışmalarda genel olarak kantitatif bir yöntem olan K_{trans} değerinin kullanıldığı görülmüştür (139). Semikantitatif bir ölçüm olan TTP parametresinin daha az çalışıldığı belirlenmiştir. Petrillo ve ark. tarafından 2015 yılında 74 hasta ile yürütülen çalışmada, tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında TTP değerleri açısından anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır (140). Petrillo ve ark. tarafından 2014 yılında 106 hasta ile yürütülen başka bir çalışmada da benzer sonuca ulaşılmıştır (141). Phongkitkarun ve ark. tarafından 2016 yılında 90 hasta ile yürütülen bir diğer çalışmada ise KRT’ye yanıt vermeyenlerde TTP değerlerinin kısmi veya tam yanıt verenlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (142).

Çalışmamızda, patolojik tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Pre-KRT TTP ve Post-KRT TTP değerleri ve zaman-sinyal eğrisi tipindeki değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.

Tümör büyümesinin anjiyogenez artışına neden olduğu bilgisine dayanılarak, DKG'de kontrastlanma paternlerinin incelenmesi ile tümör canlılığının tahmin edilebileceği öne sürülmektedir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Petrillo ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada, Pre-KRT ve Post-KRT ile elde edilen zaman-sinyal eğrisi değişikliği tiplerinin karşılaştırılması ile tedaviye kısmi yanıtın %81 sensitivite, %85 spesifite ve %82 doğrulukla saptanabileceği belirlenmiştir (143). Çalışmamızda zaman-sinyal eğrisindeki değişikliğin tedaviye tam yanıtı saptamasındaki sensitivitesi %88,9, spesifitesi %34,9 ve doğruluğu %45,5 olarak saptanmıştır. Önceki çalışmada tedaviye cevap kriteri olarak kısmi yanıtın alınmış olması bu farklılığa neden olmuş olabilir. Çalışmamızda, ayrıca zaman-sinyal eğrisinde azalma olduğu gözlemlenen 23 hastanın (%74,4) patolojik olarak tam yanıt vermediği görülmüştür. Bu durumun, zayıf şekilde vaskülarize olmuş fibrotik doku içindeki tümör adacıklarının varlığından kaynaklanabileceği belirtilmektedir (132). Ayrıca literatürdeki çalışmalar ile çalışmamızda kullanılan farklı temporal rezolüsyon, farklı farmakokinetik modeller gibi metodolojik yöntem farklılıkları bu sonuçlara yol açmış olabilir.

5.1.5 Manyetik Transfer Oranı (MTO)

MT görüntüleme, özellikle fibrotik doku bileşimini ölçmeye odaklandığından rektal tümörlerde kullanılan diğer metodlara göre çok daha doğru sonuçları verebileceği belirtilmektedir. Tam tümör yanıtının diğer tüm dokularla karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı bir MTO'ya sahip olduğu bilinmektedir (21). MTO genel olarak beyin görüntülemeye kullanılmakta olup rektal tümörlerde fibrozu değerlendirmede kullanımına ilişkin çalışmalar çok azdır.

Martens ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, 38 hastaya ait tümörler incelenmiş, çalışma sonucunda fibroz dokunun MTO değeri %37,7 olarak saptanmışken rezidüel tümörün MTO değerinin %29,6 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca normal rektal duvarın MTO değeri %30,3 ve ödemli rektal dokusunun MTO değeri de %18,2 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte, MTO'nun rektal tümörlerde fibrozu saptamadaki sensitivitesinin %88, spesifitesinin ise %90 olduğunu göstermişlerdir

(21). Bu çalışmada tek kesit MTO haritası histopatolojik bulgularla birebir korele edilerek fibrozis, rezidüel tümör ve ödem ile normal rektal duvar ayrı ayrı ölçülerek çalışılmıştır. Daha sonraki yıllarda Martens ve ark. tarafından 2016 yılında yapılan bir diğer çalışmada 30 hastada saptanan rektal tümörler değerlendirilmiş ve bu çalışmada tedavi sonrası MTO kesitlerindeki tüm tümör alanları ölçüme dahil edilmiş olup histopatolojik bulgularla birebir korele edilmemiştir. Tüm tümör alanının ortalama MTO değerleri üzerinden analiz yapılmış olup çalışma sonucunda ortalama MTO değerleri iyi yanıt verenlerde 62.1 ± 1.9 , kötü yanıt verenlerde 59.2 ± 1.9 ölçülmüş, iyi yanıt veren ve kötü yanıt veren tümörlerin ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, MTO değerinin 95. persantilinin kullanılması ile %70,6 sensitivite ve %84,6 spesifite elde edilirken, ortalama MTO değeri ve MTO değerinin 95. persantilinin birlikte kullanılması ile %76,6 sensitivite ve %84,6 spesifiteye ulaşabileceği gösterilmiştir (144).

Çalışmamızda, tam yanıt verenler ve tam yanıt vermeyenler arasında Post-KRT MTO değeri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca Post-KRT MTO değeri için %77,8 sensitivite ve %72,4 spesifite elde edilmiştir. Çalışmamızda kısıtlı sayıda alınan MTO kesitlerine dahil olan tümör alanının hepsi T2A görüntülerle korele edilerek ölçüme dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, benzer yöntemle MTO ölçümü yapan Martens ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçlarına yakındır. MT görüntülemenin KRT sonrası tümör yanıtını değerlendirmede yararlı olabileceği görülmektedir. Bu açıdan tümör yanıtının değerlendirilmesinde DAG ve T2 görüntüleri ek yardımcı bir sekans olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda, MTO uygulanmasına ilişkin bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. MTO sekansları oldukça uzun sürdüğü için yalnızca kitlenin 12-20 arası yönlerine denk gelen bölümlerinden görüntü alınmıştır. Dolayısıyla, kitlenin tamamına MTO uygulanmamıştır. Yapılacak çalışmalarda, kitlenin tamamının alınması durumunda daha doğru sonuçlar elde edilebilecektir. Ayrıca çalışmamızdaki MTO görüntülerinin rezolüsyon değeri düşük olduğundan ve bu nedenle MTO görüntülerinde kitle net olarak seçilemediğinden ölçümler için T2 görüntüler kaynak olarak alınmış ve çizimler bu görüntüler ile yapılmıştır.

5.1.6 Ölçüm sonuçlarının bir arada kullanılmasına ilişkin veriler

Literatürde, rektal tümörlerde MRG ile yapılan farklı ölçüm metodlarının bir arada kullanımına ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. İntven ve ark. T2A hacim, ΔADC ve ΔK_{trans} ölçümlerini lojistik regresyon modelleri ile inceleyerek yaptıkları çalışmada, ΔADC değerinin en faydalı sonucu verdiğini göstermiş, bu parametrenin T2A hacim değeri ile birlikte kullanıldığında kısmi yanıtı saptamadaki gücünün artabileceğini öne sürmüştür (137). Çalışmamızda, benzer yöntem kullanılarak beş farklı model oluşturulmuştur.

Tek değişkenli analizde LR+ değeri 8,2 olarak saptanan Post-KRT DKG hacim değerinin, tek başına, tam yanıtı değerlendirmede en faydalı yöntem olabileceği sonucu elde edilmiştir. Çok değişkenli analizde, tüm tümör hacmi metodu ΔADC değeri ile Post-KRT DKG hacmi bir arada kullanıldığında LR+ değeri 16,46 olarak saptanmış olup tam yanıtın saptanmasında en faydalı yöntem olabileceği görülmüştür. LR+ değeri 12,75 olarak saptanan Post-KRT DKG hacim ile zaman-sinyal eğrisi tipindeki değişimi ve LR+ değeri 11,0 olarak saptanan tüm tümör hacmi metodu Post-KRT ADC değeri ile Post-KRT DKG hacim de faydalı olabilecek diğer yöntemler olarak değerlendirilmiştir.

5.2 Çalışmanın Sınırlamaları

Çalışmamızda, bazı kısıtlılıklar mevcuttur.

- 1- Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı nispeten azdı. Ayrıca patolojik tam tümör yanıtı olan hastaların sayısı çalışma popülasyonunun sadece %19,6'sını (46 kişiden 9'u) oluşturuyordu.
- 2- Bazı hastalarda KRT'den sonra rezidü tümörü çok az olduğu veya hiç tanımlanamadığı görüldü. Bu nedenle Post-KRT ölçümlerini uygulamak oldukça zordu.
- 3- Hastalara, MR çekimlerinden önce barsak hareketlerini yavaşlatmaya yönelik herhangi bir ilaç verilmediğinden, özellikle DAG'de hareket artefaktları mevcut idi.
- 4- MT görüntülerin alınması MR çekim süresini uzattığı için tümöre denk gelen az sayıda görüntüleme yapabildik. Ayrıca MT görüntülerinin rezolüsyonu değerlendirme yapmak için yeterli olmadığı için referans olarak T2A görüntülerini kullandık.

- 5- Sadece primer tümörün yanıtının değerlendirilmesine odaklanıp lenf düğümlerini değerlendirmeye almadık. Bununla birlikte, bölgesel lenf düğümlerinin tedavi yanıtının, primer tümörün yanıtı ile yakından ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Sonuçta, primer tümörün yanıtının değerlendirilmesi, bölgesel lenf düğümlerinin yanıtını da temsil eden sonuçlar sunabilir.
- 6- Özellikle, incelenen parametrelerin tümörün tamamında tek tek elle ölçülmesi oldukça zaman alan bir işlemdir.



6. SONUÇ

- Morfolojik değerlendirmelerin yapıldığı gT2A SI değerinin Post-KRT tümör yanıtını göstermede yeterli olmadığı anlaşılmaktadır.
- Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden DAG'de tüm tümör hacmi Post-KRT ADC değeri tedavi yanıtını göstermede gT2A SI'ye göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca tüm tümör hacmi metodunda Δ ADC değeri ve $\% \Delta$ ADC'si de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlı görülmektedir.
- Hacim değerlendirme yöntemlerinden; T2A, ADC ve DKG'den yapılan ölçümler tedavi yanıtının belirlenmesinde kullanılabilir. Bunlar arasında Post-KRT DKG hacim değerinin tek başına tam yanıtı değerlendirmede en faydalı yöntem olduğu görülmektedir.
- Tam yanıtın saptanmasında Post-KRT DKG hacim ile tüm tümör hacmi metodu Δ ADC değerinin bir arada kullanımının, tek başına Post-KRT DKG hacim değerinin kullanılmasından çok daha faydalı bir yöntem olduğu anlaşılmaktadır. Bu kombinasyon en yüksek tanısal değere ulaşmaktadır. Ayrıca Post-KRT DKG hacim ile tüm tümör hacmi metodu Post-KRT ADC değerinin ya da Post-KRT DKG hacim ile tüm tümör hacmi metodu $\% \Delta$ ADC değerinin birlikte kullanımı faydalı olabilecek diğer yöntemlerdir.
- Post-KRT rektal tümör yanıtının değerlendirilmesinde MTO'nun duyarlı bir yöntem olduğu görülmektedir. Bu açıdan rektal tümörlerin KRT yanıtının değerlendirilmesinde, morfolojik ve fonksiyonel MR sekanslarına ek tamamlayıcı bir sekans olarak kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
2. Yamaç D. Kolorektal kanserde epidemiyoloji, tarama ve korunma. *Hematoloji-Onkoloji güncel derleme dergisi* 2003;5: 122-126.
3. Attenberger U.I., Pilz L.R., Morelli J.N., Hausmann D., Doyon F., Hofheinz R., Kienle P., Post S., Michaely H.J., Schoenberg S.O., Dinter D.J. Multi-parametric MRI of rectal cancer—do quantitative functional MR measurements correlate with radiologic and pathologic tumor stages? *Eur. J. Radiol.* 2014; 83:1036–1043.
4. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. 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; 11:835–844.
5. Brown CL, Terner CA, Thorson AG, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1189-1193.
6. Semedo L.C., Lambregts D.M., Maas M. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2011; 260:734–743.
7. Habr-Gama A et al (2006) Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 10(10):1319– 1328, discussion 1328-9
8. O'Neill BD et al (2007) Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 8(7):625–633
9. Borschitz T et al (2008) Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(3):712–720
10. Dalton RS et al (2012) A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Color Dis* 14(5):567–571
11. Maas M et al (2011) Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 29(35):4633–4640

12. Kim SH, Lee JM, Hong SH, 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; 253:116-125.
13. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH et al (2005) Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 48:23–28
14. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L et al (2011) Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 29:3753–3760
15. Rao SX, Zeng MS, Chen CZ, et al. The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection. *Eur J Radiol* 2008; 65:299-303.
16. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, et al. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:181-184.
17. Wasser K, Sinn HP, Fink C, et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *European radiology* 2003; 13:1213-1223.
18. Iannicelli, E., Di Pietropaolo, M., Pillozzi, E., Osti, M. F., Valentino, M., Masoni, L., & Ferri, M. (2016). Value of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient measurements for predicting the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Abdominal Radiology*, 41(10), 1906–1917.
19. Dijkhoff, R. A. P., Maas, M., Martens, M. H., Papanikolaou, N., Lambregts, D. M. J., Beets, G. L., & Beets-Tan, R. G. H. (2017). Correlation between quantitative and semiquantitative parameters in DCE-MRI with a blood pool agent in rectal cancer: can semiquantitative parameters be used as a surrogate for quantitative parameters? *Abdominal Radiology*, 42(5), 1342–1349.
20. Adler J, Swanson SD, Schmiedlin-Ren P, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease. *Radiology*. 2011; 259:127–135.

21. Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, et al. Magnetization transfer ratio: a potential biomarker for the assessment of postradiation fibrosis in patients with rectal cancer. *Investig Radiol.* 2014; 49:29–34.
22. Heijnen LA, Lambregts DM, Mondal D, et al. Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol.* 2013; 23:3354–3360.
23. Bhatia A., Shatanof RA, Bordoni B. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 10, 2020. Embryology, Gastrointestinal.
24. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology* Lippincott Williams & Wilkins 2009.
25. Santoro G. and Di Falco G. Benign Anorectal Diseases. In Lahaye J, Beets G, Beets-Tan RG. *MR Anatomy of the Rectum and the Mesorectum Section III-State of the Art in Pelvic Floor Imaging.* 1st edn. Springer Milan 2007.
26. Alemdaroğlu K. AkÇALI T, Buğra D; Kolon Rektum ve anal bölge hastalıkları 2. Baskı. *Türk kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; İstanbul, 2004 S;21-30, s33-38, s477-486*
27. Williams P.L, Worwick R, Dyson M., Bannister L., 'Gray's Anatomy' 37 th Edition, Vhrchill-Livingstone, 1989;1369-1370.
28. Çimen A. 'Anatomi' 3.Baskı, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1992; 328-333.
29. Wogl TJ, Pegios W, mack MG, et al. Accuracy of staging rectal tumors with contrastenhanced transrectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1427-1434.
30. Jorge JN HGA. *Anatomy and Embryology of the colon,rectum and anus: Springer; 2007.*
31. Bisset IP, Chau KY, Hill GL. Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:903-910.
32. Salerno G, Daniels I, Heald RJ, Brown G, Moran BJ. Management and imaging of low rectal carcinoma. *Surg Oncol* 2004; 13:55-61.
33. Schafer A-O, Langer M. MRI of rectal cancer. *Anorectal Anatomy: Clinical implication for the MR radiologist.* @Springer 2010
34. Kuran O. —Sistemik Anatomil, 3.Baskı; Filiz Kitapevi 1993;410-416

35. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Cilt 1. Dördüncü basım. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;256-261.
36. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Annals of surgery* 1994; 220:676-682.
37. Enker WE. Potency, cure, and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127:1396-1401; discussion 1402.
38. Junqueiro C, Carneiro, J. *Basic Histology*. 11th edition ed: McGraw-Hill Medical 2005.
39. Kierszenbaum AL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 2nd edition ed: Mosby; 2002:438-442.
40. Phan K, Kahlaee HR, Kim SH, Toh JWT. Laparoscopic vs. robotic rectal cancer surgery and the effect on conversion rates: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Tech Coloproctol*. 2019 Mar;23(3):221-230.
41. Araghi M, Soerjomataram I, Jenkins M, Brierley J, Morris E, Bray F, Arnold M. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer*. 2019 Jun 15;144(12):2992-3000.
42. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: International Agency for research on Cancer. World Health Organization; 2014 [cited 2014 5/13/2014].
43. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(2):104–17.
44. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:717-735.
45. Rawla, P., Sunkara, T., & Barsouk, A. (2018). Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review*.
46. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterology Report*, 2014, 2.1: 1-15.
47. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality,
48. Cotran R, Kumar, V., Collins, T. *Pathologic Basis of Disease*. 6 th edition ed: Saunders; 1999:261.

49. Yamada T AD, Kalloo NA, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. Atlas of gastroenterology. 4th edn. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:465-491.
50. Lanza G, Messerini L, Gafa R, Rusio M. Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011;43 Suppl 4: S344-S355.
51. Wilkes G, Hartshorn K. Clinical update: colon, rectal, and anal cancers. *Seminars in oncology nursing.* 2012;28(4): e1–22. doi: 10.1016/j.soncn.2012.09.012.
52. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology.* 1999;94(10):3039–45.
53. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East African Medical Journal.* 2008;85(6):259–62.
54. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal.* 1991;84(5):575–8.
55. Winchesler D.P., Jones R.S, Murphy G.P., ‘Cancer Surgery for General Surgeon’ Lippincort Williams & Wilkins 1995; 235-236
56. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17(2):379-389.
57. Gore Richard M, —The Radiologic Clinics of North America Vol:35 No:2 1997;404- 405
58. Thompson W.M. Trenkner S.W., —Staging Colorectal Cacinomall Radiology Clinics of North America No:32 ,1994;25-37
59. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG et al (1994) Role of circumferential magrin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 344(8924):707–711.
60. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Mubashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, deSouza NM. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 177:343-8.
61. Carrington B. Lymph nodes. In: Husband JES, Reznek RH, eds. *Imaging in oncology.* Oxford, England: Dunitz, 1998.

62. Beets-Tan RGH, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232:335-346.
63. Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK et al (1999) Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 6(6):579–581.
64. Bjelovic M, Kalezic V, Petrovic M et al (1998) Correlation of macroscopic and histological characteristics in the regional lymph nodes of patients with rectal and sigmoidal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 45(20):433–438.
65. 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; 52:78-83.
66. Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al (2003) Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 227(2):371–377.
67. Kim CK, Kim SH, Chun HK et al. (2006) Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 16:972–980.
68. Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg* 2011; 35:895-899
69. Mir N, Sohaib SA, Collins D, et al. Fusion of high b-value diffusion-weighted and T2 weighted MR images improves identification of lymph nodes in the pelvis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54:358-364.
70. Koh DM, Brown G, Temple L, et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2004; 231:91-99
71. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and Characterization of liver metastases. *Eur Radiol* 2004;14 :25-33.
72. Gelfand DW. Colorectal cancer: screening strategies. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:431-437.
73. Tuncel E. Klinik Radyoloji. İkinci baskı. Bursa: Nobel ve Güneş Tıp Kitabevleri, 2002;418-452.
74. Thoeni RF. Colorectal cancer: radiologic staging. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:457-483.

75. Halefoğlu AM, Yildirim S, Avlanmış O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3504- 3510.
76. Smith C. Colorectal cancer: radiologic diagnosis. *Radiol Clin North Am* 1997; 35:439-454.
77. Maier A, Fuchsjager M. Preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2003; 47:89-97.
78. 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; 42:770-775.
79. Beets-Tan RGH, Beets G.L. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:385-391.
80. Heriot A.G., Grundy A., Kumar D., "Preoperative Staging of Rectal Carcinoma", *British Journal of. Surgery* No:86, 1999; 17-28
81. Nielsen MB, Qvitzau S, and Pedersen JF., —Detection of pericolic lymph nodes in patients with colorectal cancer: an in vitro and in vivo study of the efficacy of endosonography| *AJR* Vol.161: 1993; 57-60.
82. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR, Berquist TH, Sheedy PF 2nd, Beart RW Jr, Spencer RJ. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum*.1986;29:446- 50.
83. Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, Tepper JE, Saini S, Simeone JF, Mueller PR, Ferrucci JT Jr. Staging rectal cancer by MR and CT. *AJR Am J Roentgenol.* 198; 146:1155- 60.
84. Browne RFJ, Murphy SM, Tuite DJ, Torreggiani WC. MR imaging offers hope in rectal cancer cases. *Diagn Imaging* 2004; 8:21-25.
85. Vogl TJ, Pegios W, Hunerbein M, Marc MG, Schlag PM, Felix R. Use and applications of MRI techniques in the diagnosis and staging of rectal lesions. *Recent Results Cancer Res* 1998; 146:35-47.

86. Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Poletini E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:338-345.
87. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006; 26:701-714.
88. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211:215-222.
89. Chun HK, Choi D, Kim MJ, et al. Preoperative staging of rectal cancer: comparison of 3- Tesla high field MRI and endorectal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:1557-1562
90. Slater A, Halligan S, Taylor SA, Marshall M (2006) Distance between the rectal wall and mesorectal fascia measured by MRI: Effect of rectal distension and implications for preoperative prediction of a tumour-free circumferential resection margin. *Clin Radiol* 61(1):65–70.
91. Laghi A, Ferri M, Catalano C, et al. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. *Abdominal imaging* 2002; 27:425-431.
92. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 2005; 234:179-188.
93. Enck P, Heyer T, Gantke B, et al. How reproducible are measures of the anal sphincter muscle diameter by endoanal ultrasound? *Am J Gastroenterol* 1997; 92:293-296.
94. McCourt M, Armitage J, Monson JR. Rectal cancer. *The Surgeon*.2009;7(3):162–9.
95. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD. et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised) *Diseases of the colon and rectum*. 2013;56(5):535–50.
96. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:173-202.

97. Jessup JM, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer*. 1998;83(11):2408–18.
98. Murrell ZA, Dixon MR, Vargas H, Arnell TD, Kumar R, Stamos MJ. Contemporary indications for and early outcomes of abdominoperineal resection. *The American Surgeon*. 2005;71(10):837–40.
99. Heald RJ, Ryall R. Recurrent cancer after restorative resection of the rectum. *British Medical Journal* 1982;284(6318):826-7. PMID: 1496349.
100. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J. et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(8):583–96.
101. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995; 82:1297-1299.
102. Enker WE. Sphincter-preserving operations for rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10:1673-1684, 1689; discussion 1690-1672.
103. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, Parrilla P. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2009;96(9):982–9.
104. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC. et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):210–8.
105. Quah HM, Jayne DG, Eu KW, Seow-Choen F. Bladder and sexual dysfunction following laparoscopically assisted and conventional open mesorectal resection for cancer. *The British Journal of Surgery*. 2002;89(12):1551–6.
106. Greenblatt DY, Rajamanickam V, Pugely AJ, Heise CP, Foley EF, Kennedy GD. Short-term outcomes after laparoscopic-assisted proctectomy for rectal cancer: results from the ACS NSQIP. *Journal of the American College of Surgeons* 2011;212(5):844-54. PMID: 3488426.
107. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 264:1444-1450.
108. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-1740

109. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-20. PMID: 2668947.
110. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2006;93(10):1215–23.
111. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer- when, why and how? *N Engl J Med* 2004; 351:1790-1792.
112. Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 1991; 13:641-648.
113. Jung SH, Heo SH, Kim JW, et al. (2012) Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: Diffusion-weighted 3 tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 35:110–116].
114. Daniel BL, Yen YF, Glover GH, et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology*. 1998;209(2):499–509.
115. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 73:2680–2686
116. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer version. 2.2017.
117. Pählman L, Bohe M, Cedermark B et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007 and 94(10):1285–1292.
118. Haak HE, Maas M, Trebeschi S, Beets-Tan RGH. Modern MR Imaging Technology in Rectal Cancer, 8, There Is More Than Meets the Eye. *Front Oncol*. 2020 Oct and 10:537532.
119. Kluza E, Rozeboom ED, Maas M et al. T2 weighted signal intensity evolution may predict pathological complete response after treatment for rectal cancer. *Eur Radiol*. 2013 Jan and 23(1):253-61.

120. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):730-9.
121. Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Apr;35(4):745-63)
122. Dinter DJ, Horisberger K, Zechmann C et al. Can dynamic MR imaging predict response in patients with rectal cancer undergoing cetuximab-based neoadjuvant chemoradiation? *Onkologie*. 2009 Mar;32(3):86-93.
123. Cai PQ, Wu YP, An X et al. Simple measurements on diffusion-weighted MR imaging for assessment of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*. 2014 Nov.
124. Choi MH, Oh SN, Rha SE et al. Diffusion-weighted imaging: Apparent diffusion coefficient histogram analysis for detecting pathologic complete response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Ma*.
125. Jacobs L, Intven M, van Lelyveld N et al. Diffusion-weighted MRI for Early Prediction of Treatment Response on Preoperative Chemoradiotherapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: A Feasibility Study. *Ann Surg*. 2016 Mar;263(3):522-8.
126. Chen YG, Chen MQ, Guo YY, Li SC, Wu JX, Xu BH. Apparent Diffusion Coefficient Predicts Pathology Complete Response of Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *PLoS One*. 2016 and 21., 11(4):e0153944. Published 2016 Apr.
127. Bassaneze T, Gonçalves JE, Faria JF, Palma RT, Waisberg J. Quantitative Aspects of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Therapy. *Radiol Oncol*. 2017 Jun 25 and 51(3):270-276.
128. Liu M, Lv H, Liu LH et al. Locally advanced rectal cancer: predicting non-responders to neoadjuvant chemoradiotherapy using apparent diffusion coefficient textures. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Jul and 32(7):1009-1012.
129. De Felice F, Magnante AL, Musio D et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jul and 43(7):1324-132.

130. Blažić I, Maksimović R, Gajić M, Šaranović Đ. Apparent diffusion coefficient measurement covering complete tumor area better predicts rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Croat Med J.* 2015 and 56(5):460-469.
131. Blazic IM, Lilic GB, Gajic MM. Quantitative Assessment of Rectal Cancer Response to Neoadjuvant Combined Chemotherapy and Radiation Therapy: Comparison of Three Methods of Positioning Region of Interest for ADC Measurements at Diffusion-weighted MR Imaging. *Radiology.* Epub 2016 Jun 2. Erratum in: *Radiology.* 2017 Feb;282(2):615.
132. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum.* 2005 Apr;48(4):722-8.
133. Ha HI, Kim AY, Yu CS, Park SH, Ha HK. Locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted MR tumour volumetry and the apparent diffusion coefficient for evaluating complete remission after preoperative chemoradiation therapy. *Eur Radiol.* 2013 Dec and 23(12):33.
134. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy-conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2011 Sep;260(3):734-43.
135. Sathyakumar K, Chandramohan A, Masih D et al. Best MRI predictors of complete response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Br J Radiol.* 2016 and 89(1060):20150328.
136. Wu LM, Zhu J, Hu 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 Sep and 28(9):1225-38.
137. Intven M, Reerink O, Philippens ME. Dynamic contrast enhanced MR imaging for rectal cancer response assessment after neo-adjuvant chemoradiation. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jun and 41(6):1646-53.
138. Petrillo M, Fusco R, Catalano O et al. MRI for Assessing Response to Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer Using DCE-MR and DW-MR Data Sets: A Preliminary Report. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:514740.

139. Dijkhoff RAP, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M. Value of DCE-MRI for staging and response evaluation in rectal cancer: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2017 Oct and 95:155-168.
140. Petrillo A, Fusco R, Petrillo M et al. Standardized Index of Shape (SIS): a quantitative DCE-MRI parameter to discriminate responders by non-responders after neoadjuvant therapy in LARC. *Eur Radiol.* 2015 Jul;25(7):1935-45.
141. Petrillo A et al. Dynamic contrast enhanced MRI in locally advanced rectal cancer: value of time intensity curve visual inspection to assess neo-adjuvant therapy response, *J. Physiol. Health* 110 (2014) 255–267.
142. Phongkitkarun S, Tohmad U, Larbcharoensub N et al. DCE-MRI-Derived Parameters as Predictors of Response to Neo-Adjuvant Chemoradiation Treatment of Rectal Carcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2016 Mar and 99(3):338-47.
143. Petrillo A, Fusco R, Petrillo M et al. DCE-MRI time-intensity curve visual inspection to assess pathological response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Jpn J Radiol.* 2018 Oct;36(10):611-621.
144. Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, et al. Magnetization transfer imaging to assess tumour response after chemoradiotherapy in rectal cancer. *Eur Radiol.* 2016 and 26(2):390-397.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/857-1033

30.12.2019

Sayın Prof. Dr. Mehmet Selim NURAL

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Lokal ileri evre rektum tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tedavi yanıtının multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2019/753 Karar nolu Radyoloji çalışması + Patoloji çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 14.11.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

8.2. İntihal Raporu

LOKAL İLERİ EVRE REKTUM TÜMÖRLERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ SONRASI TEDAVİ
YANITININ MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE MANYETİK TRANSFER ORANININ
KATKISI

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 14	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 5
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 4
3	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	zehirlenme.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	tanjuyildon.tr.gg İnternet Kaynağı	<% 1
7	legacy.impactjournals.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	