

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ
SONRASINDA TEDAVİYE YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON MR
GÖRÜNTÜLEMENİN ETKİNLİĞİ**

DR.BİLGE BİRLİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2011

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ
SONRASINDA TEDAVİYE YANITIN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON MR
GÖRÜNTÜLEMENİN ETKİNLİĞİ**

DR.BİLGE BİRLİK

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.FUNDA OBUZ**

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	i
RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
3.GEREÇ ve YÖNTEM	44
4.BULGULAR	50
5.OLGU ÖRNEKLERİ.....	70
6.TARTIŞMA.....	79
7.SONUÇ	87
8.ÖZET.....	88
9.SUMMARY	90
10.KAYNAKLAR.....	91

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında destek olan tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Funda Obuz'a, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren Sn. Prof. Dr.Sülen Sarioğlu, Prof. Dr. Özgül Sağol ve Uzm.Dr.Ş.Mehtat Ünlü'ye, klinik desteklerinden dolayı Sn. Prof. Dr. Selman Sökmen ve Sn.Prof. Dr. Cem Terzi'ye, istatistiksel analizleri yapan Sn.Prof.Dr.Hülya Ellidokuz'a, MR incelemelerini gerçekleştiren teknisyen arkadaşlarıma, çalışmada emeği geçen Dr. Funda Dinç Elibol'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Oğuz Dicle başta olmak üzere, tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası tümör volümü

Tablo 1. MR çekim parametreleri

Tablo 2. Hastaların yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası volüm, ADC değerleri, volüm gerileme oranları ve patolojik regresyon derecesi

Tablo 3. Tüm hastaların b 600 ve b1000 için ADC ortalamaları, volüm ortalama değerleri ve standart sapmaları

Tablo 4. YRMR'a göre neoadjuvan KRT öncesinde (mT1) ve sonrasında (mT2) evre ve patolojik evre (ypT), Ryan tümör regresyon derecesi

Tablo 5. Tevresinde gerileme ve Ryan gerileme derecesine göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar

Tablo 6. RYAN sınıflamasına göre patolojik regresyon dereceleri ve histopatolojik türler

Tablo 7: Tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ile sonrasında ortalama ADC ve volüm değerleri

Tablo 8. ypT evresindeki gerileme ve Ryan gerileme derecesi referans standartlarında tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta ADC değerlerindeki artış yüzdeleri ve p değerleri

Tablo 9. Beşli skora göre difüzyon kısıtlılığı derecelendirmesinde difüzyon MRG'nin yPT0 ve Ryan referans standartlarına göre duyarlılık (%), seçicilik (%) ve kappa değerleri

Tablo 10: Tevresinde gerileme ve Ryan gerileme derecesi referans standartlarına göre yapılan ROC eğrilerinde tedavi sonrası b 600, tedavi sonrası b 1000, b 600 ve b1000 artış yüzdeleri ile volüm gerileme yüzdelerinin eğri altında kalan alan değerleri

RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1. Anorektal anatomi

Resim 2. Rektumun sagittal planda eğrilikleri

Resim 3. Rektum periton ve fasyalan

Şekil 1. Anterior rezeksiyon

Şekil 2. Low anterior rezeksiyon

Şekil 3. Abdominoperineal rezeksiyon

Şekil 4. Ryan sınıflamasına göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası volüm değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

Şekil 5. T evresinde gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası volüm değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

Şekil 6. T evresindeki gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası ADC değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

Şekil 7. Tümör regresyon derecesine göre (Ryan) tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası ADC değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

Şekil 8. T evresinde gerilemeye göre ROC eğrisi

Şekil 9. Ryan tümör regresyon derecesine göre ROC eğrisi

KISALTMA LİSTESİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
TME	Total Mezorektal Eksizyon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
FOV	Field Of View
RT	Radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
YRMRG	Yüksek Rezolüsyonlu Manyetik Rezonans Görüntüleme
ETL	Echo Train Length
AR	Anterior Rezeksiyon
LAR	Low Anterior Rezeksiyon
VLAR	Very Low Anterior Rezeksiyon
APR	Abdominoperineal rezeksiyon
ISR	İntersfinkterik Rezeksiyon
TNM	Tümör Nod Metastaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da en sık görülen malign hastalıklardan birisidir ¹. Görülme sıklığı açısından akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre kolorektal kanser en sık görülen dördüncü, kadınlarda ise en sık görülen ikinci kanser türüdür. Rektum kanseri her iki cinsten de kolorektal kanserlerin yarıya yakınına oluşturmaktadır. Kanserden ölüm nedenlerine baktığımızda da çoğu ülkede ikinci sırada yer almaktadır. Genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanserlerin kalıtsal ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Tarama programlarının yaygın olarak kullanımı ile rektum kanserlerinin erken evrede yakalanması, mortalite ve morbiditede azalma sağlanması mümkündür ².

Rektum kanserlerinin tedavisinde kullanılan ana yöntem cerrahidir. Klinik olarak rezeke edilebilir, alt rektum yerleşimli, invaziv kanserlerde standart cerrahi yaklaşım abdominoperineal rezeksiyondur (APR). Cerrahi tekniklerdeki gelişmeye rağmen rektum kanserleri yalnız cerrahi ile tedavi edildiğinde, pelvik nüks oranı yüksektir. Beş yıllık sağkalım oranları yalnız cerrahi uygulanan T3-T4 rektal kanserlerde %44-60, lenf nodu tutulumu olduğu durumda ise %25-30 olarak verilmektedir ³. Ayrıca pelvisde hızlı ilerleyen bu kanserler sıklıkla ciddi ağrıya ve sakral pleksopatiye neden olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilerler. Tek başına cerrahi uygulanan olgularda lokal nüks sıklığının yanı sıra bir diğer sorun, radikal rezeksiyondan özellikle abdominoperineal rezeksiyondan sonra morbidite ve mortalitenin yüksek olmasıdır. Birçok seride APR uygulanmasına bağlı üreter komplikasyonları, özellikle erkeklerde daha belirgin olarak ortaya çıkan seksüel disfonksiyonlar ve enfeksiyon %10-50 oranlarında bildirilmektedir. Mortalite oranı da küçümsenmeyecek kadar fazladır ve çeşitli çalışmalarda %0-6,3 arasında değiştiği belirtilmektedir ⁴. Ayrıca bu hastalar ömür boyu kalıcı kolostomi taşımak zorunda kalmaktadırlar. Postoperatif radyoterapinin lokal ve bölgesel hastalık kontrolünde fayda sağladığının randomize çalışmalarla gösterilmesi ve kemoterapinin de sağkalıma katkısı nedeniyle postoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi kombinasyonu evre II ve III rektum kanserli hastalarda standart

tedavi seçeneği olmuştur ⁵. Ancak postoperatif uygulanan radyoterapi ile lokal kontrolde önemli oranda düzelme sağlanmasına rağmen, operasyon sonrası ince barsakların pelvise hareketine bağlı olarak ince barsak toksisitesi artmakta ve uygulanan radyoterapinin total dozunu kısıtlayan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerle son yıllarda lokal ileri evre rektal kanserlerde radyoterapi ve kemoterapinin preoperatif kullanımı öne çıkmıştır. Lokal ileri evre rektal kanserlerde en iyi tedavi sonuçları yüksek doz pelvik radyoterapi ve 5-Fluorourasil (5-FU) bazlı kemoterapilerin preoperatif kullanımı ile elde edilmiştir. Preoperatif kemoradyoterapinin kullanımı ile tümör evresinde düşme, rezektabilitesinde artma gözlenmiş sfinkter fonksiyonlarını koruyucu operasyonların uygulanması sağlanmıştır ⁶.

Son zamanlardaki neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamaları ile tedaviye tam yanıt oranı yaklaşık %20-30'dur ⁷. Tümör evresini azaltmada oran %60'lara çıkmıştır⁸. Agresif cerrahi öncesi tedaviye yanıtın tam ve doğru olarak değerlendirilmesinde, özellikle kemoradyoterapiye tam ya da tama yakın yanıt veren olgularda daha az agresif rezeksiyon olan sfinkter koruyucu cerrahinin seçilmesinde noninvaziv bir yöntem olan MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yarar sağlamaktadır. Yüksek rezolüzyonlu rektal MRG (YRMRG), primer tümör ve mezorektal fasyayı görüntülemede oldukça başarılı olmasına karşın rezidüel tümörün fibrozisten ayrılmasında yetersiz kalmaktadır ⁹.

Canlı dokular içindeki difüzyon, moleküllerin yaptığı rastlantısal Brownian hareketten kaynaklanmaktadır. Difüzyon MRG Brownian hareketi in vivo olarak görüntüleyen tek yöntemdir. Bu nedenle MRG, morfoloji ağırlıklı diğer görüntüleme yöntemlerinden önemli ölçüde ayrılmaktadır. Günümüzde difüzyon ağırlıklı MRG infarktların erken tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca pek çok çalışmada meme, karaciğer, böbrek ve over patolojilerinin difüzyon MRG ile benign-malign ayrımının başarılı bir şekilde yapıldığı görülmektedir ¹⁰.

İntrasellüler kompartman içerisinde difüzyonun sellüler membranların varlığı nedeni ile göreceli olarak yavaş olduğu bilinmektedir. ADC (apparent diffusion coefficient) değerleri bu nedenle doku içinde ekstrasellüler ve intrasellüler kompartmanların dağılımı ile orantılı olarak değişim göstermektedir. Özellikle

malign lezyonlarda artmış hücre yoğunluğu sellüler membranlarda, hücre içi organellerde, matrikste ve diğer makromoleküllerde de artışa neden olduğundan bu lezyonlar difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyondaki kısıtlanmaya bağlı daha yüksek sinyal üretmekte, lezyonlardan yapılan ADC ölçümleri ise benign olanlara göre daha düşük olarak izlenmektedir ¹¹. Çok sayıda araştırmacı baş boyun kanserli hastalarda rezidüel tümörü belirlemede difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)'nin konvansiyonel MRG'ye üstün olduğunu göstermiştir ¹². Malign meme tümörleri ile yapılan çalışmalarda da yüksek sellülarite ve düşük ADC değerleri bildirilmiştir^{13,14}. Bu, tümöral dokunun yapısına ve hücre yoğunluğuna bağlanmaktadır. Tüm bu araştırmalar kemoterapiye kişisel yanıtın değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde difüzyon tekniklerinin kullanılabileceğini göstermektedir. DAG'nin neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş lokal ileri evre rektal kanserli hastalarda fibrozisi canlı tümör dokusundan ayırmada yararlı olduğunu bildiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır⁹. Kemoterapotik ajan sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede, ADC değerlerindeki artışın tümör volümündeki değişikliklere göre oldukça erken tespit edilebildiği deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir¹⁵. DAG'ler dokunun ödem, nekroz, fibrozis gibi komponentleri ve tümör yapısı, hücre yoğunluğu gibi ek bilgileri de sağlamaktadır.

Bu çalışmada amacımız, neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanmış lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda konvansiyonel MRG'ye ek olarak difüzyon ağırlıklı MRG'nin tedaviye yanıtın değerlendirilmesine katkısını incelemek ve tümör volüm ölçümü ile ADC değerlerinin tedaviye yanıtı ön görmedeki etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 REKTUM

2.1.1 Rektumun Embriyolojisi

Embriyonun sefalik ve kaudal kısımlarında primitif barsak, ön barsak (foregut) ve son barsak (hindgut) adı verilen kör sonlanan tüpleri oluşturur. Orta barsak (midgut) ise vitellin kanal yoluyla yolk kesesiyle ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Son barsaktan transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir. Son barsağın endodermi aynı zamanda mesane ve üretra mukozasının da kaynağıdır. Son barsağın terminal parçası, endodermle döşeli bir boşluk ve yüzey ektodermiyle doğrudan ilişkide olan kloakaya uzanır. Endodermle ektodermin birbirine yaklaştığı bölgede kloakal membran yer alır. Gelişimin ilerleyen evrelerinde allantois ve son barsak arasındaki açıdan ürorektal septum adı verilen transvers bir şişlik belirir. Bu septum inferiora doğru büyüyerek, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs ve arkada da anorektal kanal adı verilen iki parçaya ayırır. Embriyo yedi haftalık olduğunda, ürorektal septum perinenin olduğu noktada kloakal membrana ulaşır. Kloakal membran daha sonra arkada anal membran, önde de ürogenital membrana bölünür. Dokuzuncu haftada anal membran yırtılır ve rektum dışarı açılır. Anal kanalın üst kısmı endodermal, alt 1/3'ü ise ektodermal kaynaklıdır. Endodermal ve ektodermal parçaların birleşim yeri, anal kolonların hemen altındaki pektinat çizgidir. Bu çizgi etrafında epitelyum yapısı silindirikten çok katlı yassı epitelyuma dönüşür¹⁶.

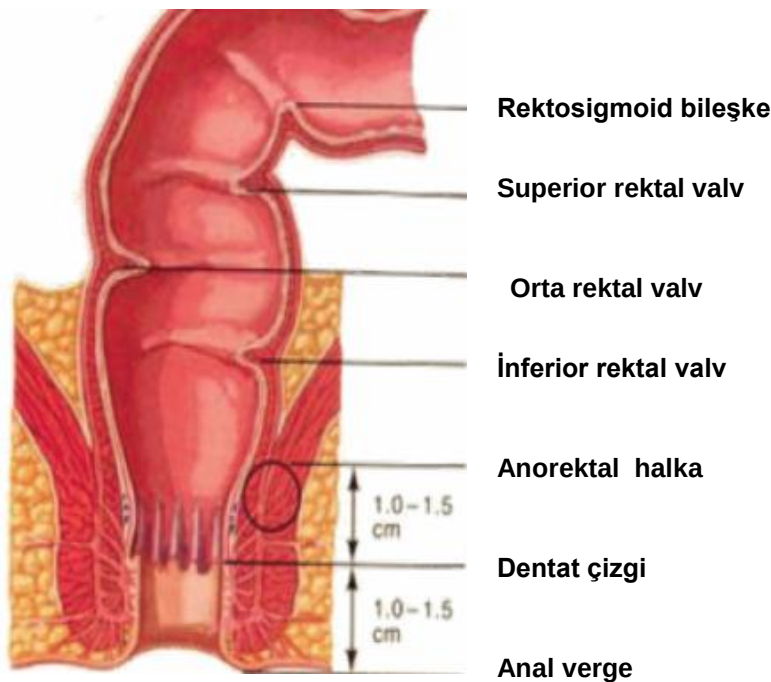
2.1.2 Rektum Anatomisi

Rektum, gastrointestinal sistemin defekasyonu kontrol eden son kısmını oluşturan organdır. Kalın barsakların devamını oluşturan bu organın erişkin insandaki uzunluğu yaklaşık 15 cm'dir. Cerrahi ve anatomik olarak rektum distal ve proksimal sınırı farklılık gösterir. Cerrahlar proksimal sınırı sakral promontorium, distal sınırı dentat çizgi seviyesinde kabul ederler. Anatomik olarak ise proksimal sınırı sakral üçüncü vertebra, distal sınırı dentat çizgi oluşturmaktadır.

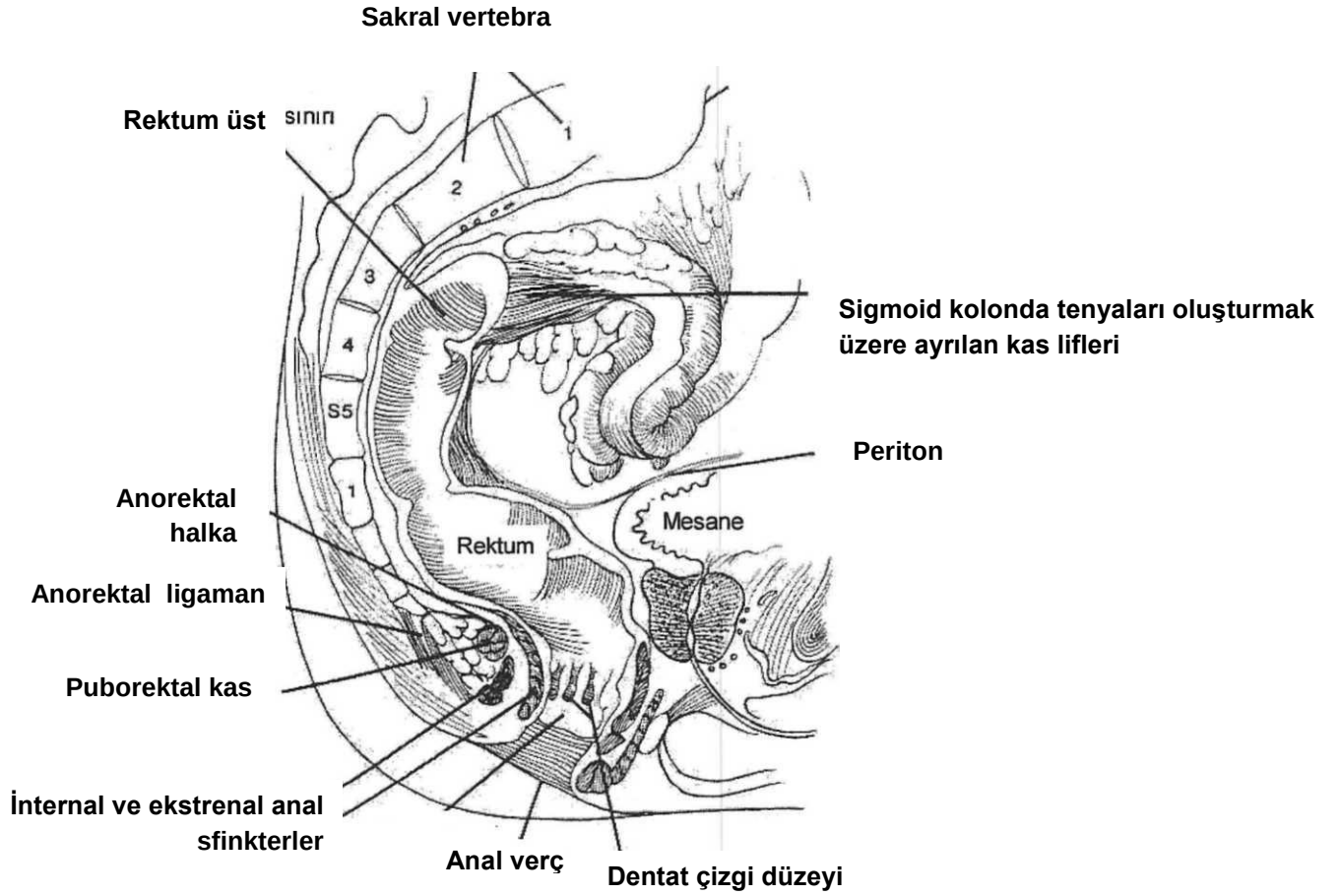
Rektum kendi içinde üst, orta ve alt olmak olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Alt bölüm; anal verge'den itibaren ilk beş santimetrelilik kısımdır. Alt rektum kanserleri eksternal sfinkter, anal kanal, levator ani kası ile ilişkilidir ve koksiksin altındadır. Orta bölüm anal verge'den itibaren altıncı santimetrede başlayıp onuncu santimetreye kadar olan kısımdır. Orta rektum sakral çukur içindedir ve peritoneal kıvrımdan, koksiksin alt ucuna kadar uzanmaktadır. Üst bölüm anal verge'den itibaren onbirinci santimetreden başlayan kısımdır.

Rektumun kolonun diğer bölümlerinden farklı olarak haustrası, appendices epiploicası, mezenteri ve tenyası yoktur. Sigmoid kolon tenyaları rektosigmoid bileşkenin beş santimetre proksimalinde iki geniş muskuler bant yaparak rektum önünde ve arkasında aşağıya doğru ilerler.

Rektum üç lateral kıvrım içerir. Üst ve alttakiler sağa doğru konveks, ortadaki ise sola doğru konveks yapıdadır. Rektumun alt parçasında Houston valvleri denilen üç tane transvers plika vardır. Ortada yer alan Kohlrausch plikası ampullanın üzerinde sağda yer alır ve en büyük olanıdır. Periton bu düzeyde rektumun önünden karşıya atlar. Rektal valvler tam muskuler duvar tabakalarına sahip değildir ve spesifik bir fonksiyonları yoktur.



Resim 1. Anorektal anatomi



Resim 2. Rektum sagital planda eğrilikleri

2.1.2.1 Rektum ve Periton İlişkisi

Periton yanlarda üst rektum, ön tarafta da rektosigmoid bileşkeye kadar olan kısmı örter. Daha sonra ön tarafta erkekte rektovezikal çukuru atlayarak seminal vezikül ve mesaneye, kadında ise üst vajene ve uterusu doğru devam eder (Douglas çıkmazı). Peritonun döndüğü yer olan peritoneal refleksiyon düzeyine rektal tuşe ile ulaşmak mümkündür¹⁷.

Rektum üst 1/3 kısmında ön ve yan yüzler periton ile örtülü iken, orta 1/3' lük kısımda sadece ön duvar peritonla örtülüdür. Rektumun alt yarısında ise periton örtüsü bulunmamaktadır. Lümen içinden bakıldığında ikisi solda, biri sağda olmak üzere üç adet transvers kıvrım bulunmaktadır. Sağ taraftaki orta transvers kıvrım anal vergeden yaklaşık olarak onbir santimetre yukarıdadır ve peritonun önden dönüş kısmına rastladığı için sfinkter koruyucu cerrahi uygulamalarında önem taşımaktadır. Orta transvers kıvrımın altında bulunan kısım rektum ampullasını oluşturup gaita birikimine izin verdiğinden dolayı, eğer sfinkter koruyucu operasyonlar sırasında bu kısım rezeke edilirse defekasyon sıklığı belirgin derecede artmaktadır. Bu da erken evre rektum kanserlerinde koloanal anastomoz gibi sfinkter koruyucu operasyonlara karşılık, endokaviter radyoterapi gibi sfinkter fonksiyonlarını koruyucu yaklaşımların tercih edilmesinde önemli bir faktördür¹⁷.

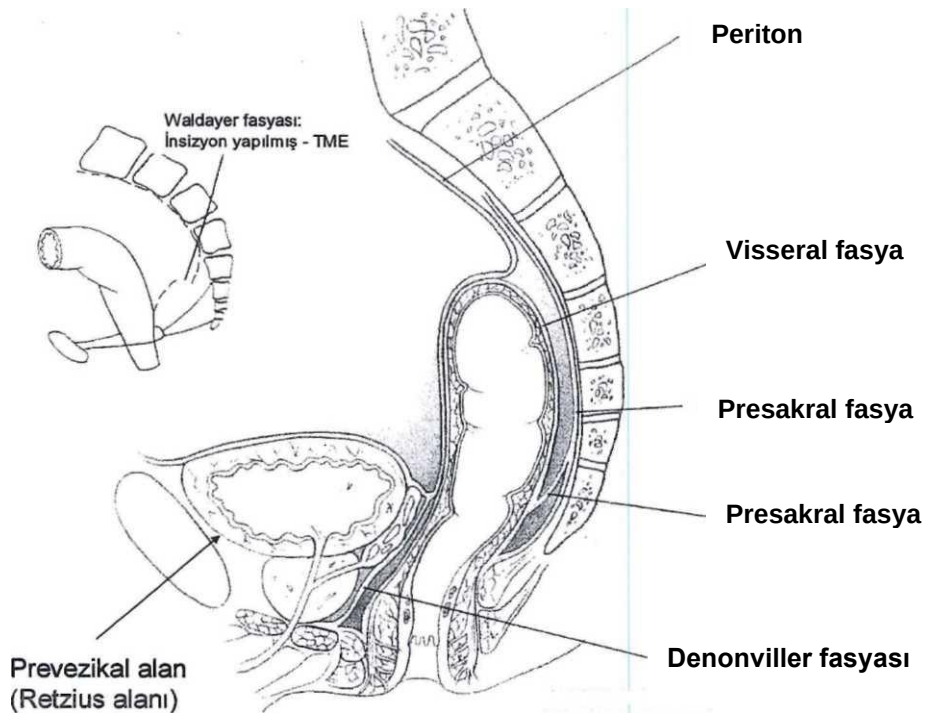
2.1.2.2 Rektumun Komşulukları

Rektum arkada üçüncü, dördüncü ve beşinci sakral vertebralar, koksiks, superior rektal arter ve ven, priform kas, sakral pleksus, sempatik trunk, koksigeal kas ve levator ani ile komşuluk gösterir. Ön tarafta rektum komşulukları her iki cinsten farklıdır. Rektum, erkekte üstte mesane tabanının üst parçası, veziküla seminalis ve rektovezikal çukur, altta mesane tabanının alt parçası, seminal vezikül, duktus deferensler, üreterlerin terminal parçaları ve prostat ile komşudur. Kadında ise rektum, üstte uterus, vajinanın üst kısmı ve rektouterin çukur ile, altta ise vajinanın alt kısmı ile komşuluk yapar. Lateralde rektumun üst parçası pararektal fossa ile, alt tarafta ise pelvik pleksus, koksigeus kası, levator ani kası ve superior rektal damarların dalları ile komşudur¹⁷.

2.1.2.3 Rektumun Fasya İlişkileri

Pelvisin duvarları ve tabanı parietal ve visseral olmak üzere iki yapraklı endopelvik fasya ile kaplıdır. Endopelvik fasyanın visseral yaprağından kaynaklanan perirektal fasya (mezorektal fasya) rektumu çepeçevre sarar. Perirektal fasya rektumun arkasında ve yanlarında yer alan yağ dokusunu, superior rektal arteri, sinirleri, lenf bezlerini çevreler ve mezorektumu oluşturur. Mezorektum, klasik olarak anatomide yer almayan, gerçek mezo özelliği taşımayan, ancak cerrahi pratikte kullanılan bir terimdir. Mezorektal fasya total mezorektal eksizyonda çevresel rezeksiyon sınırını oluşturur.

Mezorektal fasyanın distalde yoğunlaşması sonucu rektum lateral ligament ve uzantıları meydana gelir. Rektumun ön yüzünün periton altında kalan bölümü perirektal fasya ile örtülüdür. Perirektal fasyanın da önünde yer alan ve peritoneal refleksiyondan ürogenital diyafragma uzanan Denonvillier fasyası, erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler, kadında ise rektum ve vajen arasında yer alır. Bu fasya erkekte rektovezikal septum, kadınlarda ise rektovajinal septum adını alır¹⁸.



Resim 3. Rektum periton ve fasyaları

2.1.2.4 Rektumun Duvar Katmanları

Rektum duvar katmanlarını içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria ve perirektal yağlı doku oluşturur. MR incelemede rektumun üç tabakası ayırt edilebilir. T2 ağırlıklı görüntüleme rektal duvar anatomisini görebilmek için en uygun sekanstır. İçteki hiperintens tabaka mukoza ve submukozayı, hipointens tabaka muskularis propriayı, dıştaki hiperintens tabaka perirektal yağlı dokuyu oluşturmaktadır.

Mezorektum orta ve üst rektum segmentlerinde geniş bir alan oluştururken, alt rektal bölgede ince bir doku şeklindedir. Mezorektal fasya mezorektum ve perirektal yağlı dokuyu çevreleyen ince hipointens yapıdır. Posterolateralde net olarak izlenirken anteriorda Denonvilliers fasyasından ayrımı güçtür¹⁹. Mezorektum lenf nodları, damarlar ve birkaç fibröz septa içerir. Bu alan cerrahi yöntem olarak kullanılan total mezorektal eksizyon için çevresel cerrahi sınırı oluşturur ¹⁹.

2.1.2.5 Rektumun Arteriyel Beslenmesi, Venöz Dolaşımı

Rektumun kanlanması süperior, orta ve inferior rektal arterler yolu ile olur. Inferior mezenterik arterin terminal dalı olan superior rektal (hemoroidal) arter sigmoid kolon mezosu içinde üst rektuma ulaşır ve sağ-sol olmak üzere iki yan dala ayrılarak küçük dallar halinde rektuma girerek üst 1/3 rektumu besler. İnternal iliak arterin yan dalı olan orta rektal arter ise 1/3 orta rektumu, internal pudental arterden çıkan inferior rektal arter ise alt 1/3 rektumu besler. Rektumun cerrahi mobilizasyonu sırasında üst ve orta rektal arterler bağlansa da submukoz kollateral ağ sayesinde periton refleksiyonunun altında kalan rektum güdüğünün beslenmesi olumsuz etkilenmez ¹⁷.

Rektumun venöz dolaşımı arterleri izler. Inferior ve orta rektal venler , internal pudental ve iliak venler yoluyla inferior vena kavaya dökülürler. Superior rektal ven inferior mezenterik ven yoluyla portal sisteme dökülür. Böylece anal kanal çevresinde portosistemik şant ortaya çıkar ¹⁹.

2.1.2.6 Rektumun Lenfatikleri

Rektumun lenfatik kanalları seyirleri boyunca arterlere eşlik ederler. Rektumun 1/3 üst ve 1/3 orta bölümünün lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf

düğümlerine olur. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfatik drenajı yukarıya doğru inferior mezenterik lenf düğümlerine, yanlara doğru internal iliak lenf düğümlerine olur. Linea dentata altındaki anal kanal bölümünün lenfatik drenajı perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf düğümlerine doğru olur.

2.1.2.7 Rektumun İnnervasyonu

Rektum ve anüste sempatik ve parasempatik sinir uçları mevcuttur. Sempatik ileti süperior hipogastrik pleksus ve süperior hipogastrik sinirlerce, parasempatik ileti S3, S4 ve S5'in anterior sakral kökleri ile sağlanmaktadır. Pelvik otonomik sinir pleksusu pelvik yan duvarda anterolateral sınır boyunca uzanmaktadır. Sağlıklı kişilerde ve normal innervasyon olduğu durumda sinir uçları gaz, sıvı ve katı feçesi farklı olarak algılar ve salınımı farklıdır. Cerrahi ile denervasyon ve rekonstrüksiyon amacıyla anal gerilme sonucu ince şekilde ayarlanmış duyu mekanizması bozulur.

Rektum kanserlerinin sfinkter fonksiyonlarını koruyucu tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi barsak fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanabilir. Normal rektal rezervuar olsa bile, üst taraftaki kolon segmentinin kapasitesi azalarak defekasyon sıklığı artar ve yetişememe (urgency) tarzında kontinens bozukluğu görülebilir. Postoperatif radyoterapi ve kemoterapi yapıldığı zaman normal dokuda gelişen fibroze bağlı olarak kolonun genişleme yeteneği azalır ²⁰. Ameliyatlarda sırasında mesaneye ve prostata ulaşan sinirler korunduğu takdirde impotans, ejakülasyon ve mesane fonksiyonlarında problem görülmez. Özellikle sfinkter fonksiyonlarını koruyucu tedavi modalitelerinde ve adjuvan olarak uygulanan tedavilerde böyle bir risk artımı saptanmamıştır. Son yıllarda operatif tekniklerdeki gelişmeye ve preoperatif uygulanan kemoradyoterapinin agresif cerrahi girişimleri sınırlandırmasına bağlı olarak bu komplikasyonların görülme oranları da azalmıştır ve yaklaşık %3 civarındadır ²¹. Ancak bu bölgenin anatomisinin iyi bilinmesi ve hastanın yaşama şansı kadar yaşam kalitesinin de önemli olduğunun kabul edilmesi gereklidir.

2.1.3 Rektumun Histolojisi

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır: İçten dışarıya doğru sırası ile mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza-adventisya yer alır.

1. Mukoza: Epitelyum, destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza komponentlerinden oluşur. Mukozanın esas fonksiyonu su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilme ve potasyum ile bikarbonatın lümene sekresyonudur. Rektum mukozasında plika ve villuslar izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositler en fazla sayıda olan hücre tipleridir. Enteroendokrin hücreler dağınık yerleşim gösterirken, ince barsakta görülen Paneth hücreleri kolonun diğer kısımlarında olduğu gibi rektumda da mevcut değildir. Mukoza rektumda proksimale göre daha kalın olup, venler daha belirgin hale gelmiştir. Lieberkühn kriptaları da daha uzun olarak izlenmektedir. Lamina propriada submukozaya doğru uzanan lenfositler ve plazma hücreleri görülür.
2. Submukoza: Gevşek kollagen dokudan oluşan bu tabaka mukozayı destekler ve geniş vasküler yapıları, lenfatikleri ve sinirleri içerir. İzole veya küçük kümeler halindeki parasempatik ganglionlar mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar verir ki bu submukozal pleksusa Meissner pleksusu denir.
3. Muskularis propria: İçte sirküler tabaka dışta longitudinal tabaka şeklinde sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında büyük kümeler şeklinde Auerbach pleksusu denilen parasempatik ganglionlar bulunur. Bu sayede güçlü peristaltik dalga oluşur.
4. Seroza-Adventisya: En dış tabaka olup, majör damar ve sinirleri kapsar. En üst parçası peritonla, aşağıdaki parçası ise basit skuamöz epitelyum (mezotel) ile çevrilmiştir²².

Anorektal bileşkeden anüse dek uzanan anal kanalda tabanı pektinat çizgi olan ve valvleri ile tabana bağlanan 8-10 adet longitudinal anal kolumna vardır. Valvlerin arasında anal sinüs veya kript denilen mukus glandlarının açıldığı küçük cepler bulunur. Pektinat çizgiden sonra rektumun basit kolumnar epiteli stratifiye skuamöz epitelyume dönüşür. Anüs düzeyinde muskularis proprianın iç sirküler

tabakası kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur. Longitudinal kas tabakası sfinkterin üzerine doğru uzanarak bağ dokuya yapışır. Bu alanın altında stratifiye skuamöz epitelyum içinde birkaç ter ve yağ glandı bulunur. Eksternal anal sfinkteri çizgili kas oluşturur ve levator ani içerisinde uzanır ²³.

2.2 REKTUM KANSERİ

2.2.1 Tanım, Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Rektum kanseri etyolojisi ve etyopatogenezi diğer kolon kanseri etkenleri ile benzerdir. Ancak anatomisi, komşulukları ve tedavisi farklı olduğu için kolon tümörlerinden ayrılır. Kolorektal kanserler dünyada kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserinden sonra 3. sıklıkta görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer almaktadır ²⁴.

Sporadik kolorektal kanser gelişiminde yaş majör bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser görülme sıklığı 47 yaşından sonra artmaya başlayıp, ortalama 65 yaşında tepe noktasına ulaşmaktadır ²⁵. Amerika Birleşik Devletlerinde ömür boyu kolorektal kanser gelişme riski %6 olup, erkeklerde %40 daha fazla görülmektedir. Ayrıca kolon kanserlerinde genelde ırk farkı dikkati çekmezken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenir ²⁶.

Kolorektal karsinomlar % 50.1 rektum, %20.4 sigmoid kolon, %5.6 inen kolon, %4.5 transvers kolon, %8.3 çekum ve %5.6 çıkan kolon, %3 splenik fleksura, % 2.5 oranında hepatik fleksurada yerleşimlidir ²⁷. Kolorektal tümörlerin yaklaşık 2/3'ü rektosigmoid ve sol kolon yerleşimli olup, 1/3'ü sağ kolonda görülür. Daha az oranda kolonun diğer bölümlerinde gelişir. Kolorektal karsinomların %3-6'sı multisentrik ve senkron olarak gelişebilir ²⁸.

Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin oluşumunda, mukoza kriptalarında sayıları iki ile beş arasında değişen "kök" hücrelerinin hızla çoğalarak Paneth, endokrin, prizmatik yüzey epiteli ve Goblet tipindeki epitele diferansiyasyonu dikkatleri bu hücre üzerine çekmiştir. Çevresel ve lüminal mültifaktöryel nedenlerle başlayan kolorektal kanser hastalığı, sonuçta somatik ve herediter mutasyonlara neden olabilen "genetik bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır. Kolorektal karsinomlar bir öncül lezyonu izlemeksizin gelişip bir cm çapına gelmeden invaziv hale geçtiğinde "De-Novo tip", hiperplazi, adenom ve

karsinom gibi kademeli olarak geliştiği durumlarda ise, öncül lezyonu izleyen karsinom tipi olarak tanımlanır. Bu tür neoplastik gelişmelerde ileri evrelerde tümörün geliştiği öncül lezyonun izlerini görmek mümkün olabilir. Kolorektal mukozada neoplastik adenom, adenomatöz hiperplazi, inflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişen villöz proliferasyonlar, yassı adenomatöz değişiklikler ve displazi yüksek kanser riskini taşıyan öncül lezyonlardır²⁸.

Kolorektal kanser etiyolojisinde rol alan faktörler

1. Genetik predispozisyon
2. Diyet, endojen ve ekzojen karsinojenler
3. Prekanseroz hastalıklar

1-Genetik predispozisyon

Kolorektal kanser gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinen genetik etkiler; primer genetik faktörler, çevresel etkenler, çevreyle hereditenin etkileşimi sonucunda ortaya çıkarlar. Kolorektal kanserlerin %6-10 kadarında genetik predispozisyon olduğu bilinmektedir. Bu genetik değişiklikler üç alt grupta toplanırlar:

- a. Tümör süpresör gen aktivitesindeki değişiklikler
- b. Başlıca tümör süpresör genler APC (Adenomatöz Poliposis Coli) ve p53 genleridir. APC geninin inaktivasyonu ile başlayan yol kolorektal kanserin yaklaşık %80'inden sorumludur.
- c. Protoonkogenlerdeki değişiklikler
- d. K-ras genindeki mutasyonla başlayan yol kolorektal kanserlerin yaklaşık %60'ında rol oynamaktadır.
- e. DNA onarımı ile ilgili değişiklikler

Genetik predispozisyonun rol aldığı hastalıklar herediter polipoz ve nonpolipoz kolorektal kanserler olarak iki grupta incelenirler:

1.Herediter nonpolipoz kolorektal kanser (HNPCC) (Lynch Sendromu)

Ekstrakolonik malignitelerle birlikte olup olmamalarına göre iki farklı formda tanımlanmıştır (Lynch 1 ve 2). Lynch 1 sendromu otozomal dominant geçişli olup, erken yaşlarda başlar ve %70 proksimal kolon tutulumu gösterir. Lynch 2 sendromunda ek olarak sıklık sırasına göre; endometrium, over, üreteropelvik karsinomlar, mide, pankreas, safra yolu adenokanserleri, meme ve yumuşak doku maligniteleri görülür.

Herediter nonpolipöz kolorektal kanserli ailelerde yapılan çalışmalarda, tümörün daha çok sağ kolonda lokalize olduğu, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tiplerin daha baskın olduğu bildirilmektedir ²⁹

HNPCC tanısında Amsterdam Kriterleri kullanılmaktadır :

- a. Ailede, biri 1. derece akraba olmak üzere üç bireyde histolojik olarak verifiye edilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır.
- b. Kolorektal kanser en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır.
- c. Kolorektal kanserlerden biri 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

2. Polipozis sendromları

- a. Familial adenomatöz polipozis sendromu (FAP)

Otozomal dominant geçiş gösteren, kolon ve rektumda diffüz adenomatöz polipler yanında üst gastrointestinal ve ekstraintestinal belirtiler ile karakterize kalıtsal bir sendromdur. Klasik tanımlamada yüzden fazla polip mevcuttur. Polipler çoğunlukla puberteden itibaren görünmeye başlar ve profilaktik kolektomi yapılmayan hastalarda kanserleşme riski %100'e ulaşır.

- b. Turcot sendromu

Ailesel kolon polipleri ile birlikte merkezi sinir sisteminin primer tümörlerini içeren bir sendromdur .

- c. Peutz-Jeghers sendromu (PJS)

Hamartomatöz polipler ve mukokutanöz pigmentasyon olarak tanımlanmış, otozomal dominant kalıtım gösteren ailesel bir sendromdur. Ailesel PJS'de, sindirim sistemi ve diğer organ kanserleri (kolon, mide, pankreas, meme,

over, seks kord tümörleri) oldukça sıktır. Ortalama kanser teşhis yaşı 40-50'dir.

d. Gardner sendromu

FAP sendromunun bir varyasyonudur. FAP'dan farkı; multipl osteomlar (çene, kafatası, uzun kemiklerde), epitelyal kistler ve fibromatozis ile birlikte görülmesidir .

e. Jüvenil polipozis sendromu

Juvenil polipler genelde tektir. Çocuklar ve erişkinlerde rektumda yerleşimli hamartomatöz poliplerdir.

f. Cowden hastalığı ya da multipl hamartoma sendromu

Jüvenil polipozis ile ilişkili bir sendromdur. Ciltte ve ağızda hamartomlar, memenin fibrokistik hastalığı ve kanseri, non-toksik guatr ve tiroid kanserini içeren sindirim sistemi dışı tutulumlar ile birlikte, mide, ince barsak ve kolonun hamartomatöz poliplerinden oluşur .

2. Diyet, endojen, ekzojen kanserojenler

Yağ, kolesterol, safra asitleri, aşırı alkol kullanımı, D vitamini eksikliği kolorektal kanser riskini arttırırken, lifli gıdalar ile beslenme, kalsiyum, A,C,E vitaminleri, folik asit ve selenyumun kolorektal kanser gelişimi üzerine koruyucu etkisi vardır .

Ülkeler arasındaki kolorektal kanser sıklıkları arasındaki değişkenlik beslenme, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin farklılığını yansıtmaktadır. Endojen ve ekzojen karsinojenik etkenler ile hatalı beslenmeye bağlı koruyucu maddelerin eksikliği kolon mukoza epitel hücrelerinde displaziye neden olmaktadır. Tüm faktörler barsak epiteli ile direkt temasta olan intralüminal mikrofloranın ve içeriğin değişmesine, epitel hücre membranlarında yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur. Ayrıca, sitokinler, interlekinler, prostaglandinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), nitrik oksit gibi inflamatuvar medyatörler mukoza epitel destrüksiyonunun kalıcı hale gelmesine neden olur. Sonuçta, genetik ve somatik mutasyonlarla karsinogenezis başlar ²⁸.

3. Prekanseröz hastalıklar

a) Kolorektal Polipler:

Barsak lümenine doğru gelişen tümöral kitlelere polip denir. Saplı ya da sapsız olabilirler. Polipler anormal mukozal matürasyon veya inflamasyona bağlı gelişebilirler. Bunlar nonneoplastik poliplerdir. Gerçek epitelyal proliferasyon olarak gelişen poliplere adenom adı verilir. Bunlar kanser öncüsü lezyonlardır³⁰.

Adenomlar kolorektal mukozanın benign glandüler tümörleridir. Kripta epitelinden kaynaklanan adenom hücrelerinde diferansiasyon kusuru nedeni ile bu lezyonlar karsinomatöz transformasyon olayında preneoplastik dönemin simgesi olarak kabul edilmektedir. Adenomatöz poliplerde malignite riski polip boyutu, histolojik tipi, epitelyal displazinin derecesi ile koreledir.

Klasik olarak adenomların üç mikroskopik tipi olduğu kabul edilmekteydi³¹. Ancak 1990'ların başlarında hiperplastik polip benzeri özelliklere sahip, büyük boyutlara ulaşabilen, epitelde adenomatöz değişiklikler gösterebilen bir tip; "serrated" adenoma tanımlanmıştır³². Bu tanımlamaya göre bazı hiperplastik poliplerin adenomatöz odaklar içerebileceği ve bu nedenle mikst hiperplastik-adenomatöz polip olarak adlandırılacakları belirlenmiştir. Günümüzde adenomlar beş histopatolojik tipe ayrılmaktadır: tübüler adenom, tübülovillöz adenom, villöz adenom, "serrated" adenom ve mikst hiperplastik-adenomatöz polip.

1.Tübüler adenom: En sık görülen subtiptir. Küçük, sferik ya da lobüle yüzeye sahip, genellikle saplı, daha az oranda sesil ("flat" adenom) olabilen poliplerdir. Genellikle %25'den az villöz komponent içerirler. Temel kript morfolojisi değişmeksizin epitelde adenomatöz özellikler izlenir. Lamina propria sıkıca yanyana dizilen kriptleri ayırır ve artmış, inflamatuvar hücre içerebilir. Saplı tübüler adenomlarda sap, normal kolon mukozasından oluşur, adenomatöz epitel ise polibin baş kısmında yer alır. Displazinin derecesi yükseldikçe, karsinoembriyonik antijen (CEA) pozitifliğinde artış dikkati çeker³³.

2.Tübülovillöz adenom: Yaklaşık %25-75 oranında villöz komponent içeren adenomlardır. Genellikle tübüler ve villöz büyüme paternleri biraradadır ya da

tübüler yapılardan oluşan geniş/kaba ve kısa villöz yapılar vardır. Saplı ya da sapsız, büyük çaplı poliplerdir.

3.Villöz adenom: Uzun, parmakı, dallanmayan ince papillalardan oluşan adenomlardır. Genellikle %75-80'in üzerinde villöz komponent içerirler. Villöz yapılar adenomatöz epitelle örtülü lamina propriadan oluşur. Villöz adenomalar "flat", halı-benzeri kitleler, lobüle sesil kitleler ya da kısa, kalın saplı polipoid lezyonlar şeklinde görülür. Sesil olanlar genellikle daha büyük çaplıdır.

4."Serrated" adenom: Genellikle sağ kolonu tutan, büyük çaplı ender görülen poliplerdir. Mikroskopik olarak küçük büyütmede kript epitelinde testere dişi benzeri "serrated" görünüm dikkati çeker ve hiperplastik poliplere benzerlik gösterir. Ancak büyük büyütmede, kriptleri döşeyen stratifiye epitel daha immatür ve displastiktir. Sitoplazmik eozinofili dikkat çekicidir. Sesil olanların yüzeyi papiller yapılar içerebilir.

5.Mikst hiperplastik-adenomatöz polip: Genellikle tübülovillöz tipte adenomatöz epitel içeren adenom içinde hiperplastik polip alanlarının bulunduğu lezyonlardır. Adenomatöz epitelin bulunduğu alanlardaki kriptler düz, tübüler özelliktedir ve bazofilik sitoplazmaya sahiptir. Böylece "serrated" adenomlardan ayrılır. Bu antitenin varlığı hiperplastik poliplerin nonneoplastik olma özelliklerinin sorgulanmasına yol açmıştır ^{34,35}. Gerçekten de hiperplastik polipler yüksek proliferasyon kapasitesi olan lezyonlar olarak adenom gelişiminde risk oluşturabilirler. Ancak bu sık rastlanan bir durum değildir. Bu nedenle pür hiperplastik polipler henüz adenom ya da karsinom öncüsü lezyonlar olarak kabul edilmemektedirler ³⁶.

Yukarıda tanımlanan her adenom tipinde karsinom odağı bulunabilir ve genellikle bu odak tüm öncü değişikliklerin bir sürekliliği şeklinde gelişir. Adenom içinde hafiften ağıra dek değişen displazi odağı ve devamında karsinom odağı görülebilir ³³ Büyük çaplı ve sesil adenomlarda karsinom gelişimi daha sıktır ³⁷.

Adenom-karsinom sekansında yer alan epitelyal değişikliklerin değerlendirmesi aşağıdaki sıra içinde yapılabilir:

Hafif displazi: Tanım olarak tüm adenomların hafif şiddette displazi içerdiği kabul edilir. Burada stratifiye displastik epitel kolumnar özelliğini korur ve nükleuslar fusiform ya da oval şekillidir. Nükleer kromazi minimaldir, stratifikasyon epitel hücre yüksekliğinin %50'sini aşmaz. Ayırıcı tanıda küçük tübüler adenom-rejeneratif değişiklik arasında sorun yaşanabilmektedir. Kript epitelinde yüzey matürasyonu, mitotik aktivitenin kript bazaline sınırlı olması rejenerasyon lehine bulgulardır.

Ağır displazi: Nükleus epitel hücre yüzeyine doğru yer değiştirmiştir ve epitel hücresi kolumnar karakterini yitirip, yuvarlaklaşmıştır. Nükleer anaplazinin tüm bulguları birarada gözlenebilir. Glandüler yoğunluk artar ve kribriform patern görülebilir. Kribriform patern varlığında ve ağır sitolojik anaplazinin görüldüğü durumlarda "in situ" karsinoma terimi kullanılmakla birlikte WHO klasifikasyonuna göre ağır displazi-in situ karsinom eş anlamlı terimler olarak kabul edilmektedir . Yüksek gradeli displazi içeren adenom oranı, boyut, villöz yapı, sayı ve hastanın yaşı ile doğru orantılı olarak artmaktadır ³⁷

Kanserleşme: Adenomlarda kanserleşme iki şekilde görülmektedir: intramukozal karsinom ve invaziv karsinom ³³. İntramukozal karsinom, neoplastik epitel hücrelerinin kript bazal membranını aşarak lamina propriaya invaze olduğu durumlarda kullanılması gereken terimdir. Bu lezyonların, kolon mukozasında lenfatik bulunmadığı için (muskularis mukoza üzerinde vardır), metastaz yapma yeteneği pratik olarak yoktur. Bu nedenle WHO klasifikasyonunda pratik kullanımda bu grubun da ağır displazi kategorisinde yer alması gerektiği belirtilmektedir. Çünkü bu lezyonların tedavisinde de polipektomi tek başına yeterli olmaktadır. İnvaziv karsinomda ise neoplastik hücreler muskularis mukoza içine ve onu aşarak submukozaya infiltrasyon göstermektedirler. Bu lezyonların submukozal lenfatikleri invaze ederek metastaz yapma yetenekleri vardır. İnvaziv glandların çevresinde stromal desmoplazi tanıda yardımcı olmaktadır. İnvazyon alanları psödoinvazyon alanlarından ayrılmalıdır. Psödokarsinomatöz invazyon ya da kolitis sistika profunda genellikle büyük çaplı ve uzun sapa sahip poliplerde görülen bir durumdur. Adenomun sürekli travmatize olarak torsiyonu, adenomatöz

epitelin muskularis mukozadan derine kayarak yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan bir görünümüdür. Çevrede izlenen vasküler değişiklikler de tanıda yardımcıdır. Bu glandlarda sitolojik atipi yoktur ya da mukozadaki diğer glandlara benzer şiddettedir. Glandlar kistik genişleme gösterebilir ve lamina propria ile sarılıdır. Çevrede granülasyon dokusu, eski ve yeni kanama olabilir ve siderojen desmoplazi diye tanımlanan görünüm ortaya çıkabilir ³³.

b) İnflamatuvar barsak hastalıkları

Kronik inflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişen neoplazilerin genetik değişim sekansları ve morfolojileri alışageldiğimiz adenomalardan farklıdır.

Ülseratif Kolit

Kronik kolitlerin bir komplikasyonu olarak düşük ya da yüksek grade'li intraepitelyal neoplazi gelişimi metakronöz bir durum şeklinde karşımıza çıkar. Çünkü invazyon intraepitelyal neoplazi ile birlikte rölatif olarak daha hafif morfolojik değişiklikler ile karşımıza çıkabilir, yüksek gradeli intraepitelyal neoplaziler anomalilerin temelinde izlenebilir ve adenomlarda izlenen yüksek grade neoplazilere göre daha az şiddetli bir durum şeklinde gözlenebilir. Yassı olabilir ya da "displazi ile ilişkili lezyon veya kitle" (DALM) şeklinde görülür. Daha sonra sıklıkla senkronöz karsinoma bu displastik yüzeyden doğar. DALM'lar "yüksek grade lezyonlar" olarak kabul edilir. Bu onların morfolojileri ile ilgili olduğu kadar olguların yaklaşık %40'ında hangi grade'de olursa olsun, yassı displazilerin yüksek grade için söz konusu olan invaziv karsinom ile birlikte izlenmelerindendir. DALM ve yüksek grade flat displazilerin tanısı ile total kolektomiye gidilir. Ancak DALM'ın ülseratif kolitli hastalarda tesadüfen izlenen adenomalardan ayırt edilmesi güç olabilir ³⁸

Crohn Hastalığı

İntraepitelyal lezyonlar düşük ve yüksek grade olarak klasifiye edilir ve bunlar kolon karsinomu ile ilişkilidir. Bu karsinomalar intraepitelyal lezyonlara komşu olabilir ya da daha uzakta doğabilir. Ülseratif kolit gibi Crohn hastalığında da polipoid displastik lezyonlar izlenir ve bunlara Crohn'da DALM denir. Müsinöz

adenokarsinom Crohn'da sporadik kolorektal karsinomalara göre daha sık görülen bir tümördür ³⁸.

2.2.2 Kolorektal kanser histopatolojisi

2.2.2.1 Kolorektal Mukozada Karsinogenez

Kolon ve rektum mukozasında karsinom gelişimi uzun süren bir süreçtir. Bu süreç 10-35 yıl arasındaki bir zaman diliminde gerçekleşmektedir. Tümör klinik semptom vererek teşhis edildiğinde, hastalar genellikle altıncı dekada (ortalama 55 yaşına) ulaşmış olurlar. Kolorektal kanserin patogenezeine ilişkin iki temel görüş bulunmaktadır: karsinomun adenom zemininde geliştiği ve "de novo" karsinom teorisi ³⁹. Sporadik kolorektal kanserin moleküler patogenezi ise Vogelstein'in adenoma-karsinoma sekansı konseptine dayanmaktadır ⁴⁰. Buna göre, kolorektal karsinogenezin başlaması için iki mutasyona gerek vardır: APC gen mutasyonu ve DNA MMR (Mismatch Repair Genes) gen mutasyonları. APC gen mutasyonu sporadik kolorektal kanser yanı sıra Famiyal Adenomatöz Polipozis (FAP) sendromuna neden olurken, MMR genleri diğer bir herediter kolorektal kanser olan Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC) gelişimine yol açmaktadırlar ^{41,42}. Son yıllarda "serrated adenoma-karsinoma" arayolu⁴², flat adenoma-flat karsinoma arayolu ⁴³ ve de novo karsinom gelişiminden söz edilmektedir. Sonuç olarak, gerek polipoid adenomatöz mukoza, gerekse "flat" nonpolipoid mukoza olsun, normal-displazi-karsinom sekansı her ikisinde de gözlenmektedir ⁴¹ Bu sekansta yer alan moleküler arayollar üzerinde çok sayıda ve farklı fonksiyonlara sahip birçok onkogen ve tümör süpressör gen rol oynamaktadır ⁴¹.

Kolorektal kanserlerin %75'inde saptanan p53 tümör supressor gen inaktivasyonuna neden olan mutasyon ya da delesyonlar ile %50 oranında K-ras- proto-onkogen spesifik aktive edici mutasyonlar görülür. Daha az oranda myc, myb ve neu- proto-onkogen aktivasyonları da saptanmaktadır. Onkogen aktivasyonları, kolon kanserlerinde yüksek oranda 12 p'de K-ras ve daha az oranda 1 p'de n-ras ve 8p'de c-myc şeklinde sıralanır. Onkogen aktivasyonları ile tümör proçesi başlamış olur ³³.

2.2.2.2 Erken Tip Kolorektal Karsinomlar

Erken tip kolorektal karsinomlar, endoskopik ve makroskopik olarak maksimum 1 cm çapında olup polipoid ve yassı olmak üzere iki tipte görülürler. Polipoid tipte olanlar genellikle ekzofitik gelişip adenomu izleyen kolorektal kanserlerdir. Yassı tipte olanlar 1 cm çapında, 3 mm kalınlığındadır. Yüzeyleri düzgün ya da çöküktür. Endofitik gelişen yassı tip erken kolorektal karsinomlar daha erken dönemde invaziv hale geçer. Intramukozal karsinomlar sadece mukoza içinde mevcut olup, muskularis mukozayı aşmamış tümörlerdir. Bu tür karsinom doğrudan kolon mukozasında görülebildiği gibi, polipektomi materyalinde normal mukozaya oranla daha sık gözlenir. Adenomların çapı büyüdükçe ve displazi derecesi yükseldikçe intramukozal kanser görülme oranı artar. İnflamatuvar barsak hastalığının eşlik etmediği yassı tip adenomlarda ağır displazi saptandığında intramukozal karsinom riski çok yüksek olup, bunların invaziv karsinoma dönüşmesi de daha hızlı seyreder. Bu olgularda senkron ve metakron kolorektal karsinom gelişebilir³⁰.

2.2.2.3 İnvaziv Kolorektal Karsinomlar

Kolon ve rektum mukozasında karsinom intramukozal yüzeyden muskularis mukozayı aşarak submukozaya girdiğinde invaziv karakter almıştır. Muskularis mukoza ve submukoza lenfatiklerden zengin dokular olduğundan, bu düzeydeki tümörün metastaz riski ortaya çıkar. Ancak, invaziv karsinom polip stromasında gözlendiğinde bu oran düşüktür. Submukozada yerleştiğinde karsinom intra-sub mukozal karsinom olarak tanımlanır. Saplı adenomların baş kısmında invaziv karsinom saptandığında polipektomi uygulanması yeterlidir. Ancak, kısa saplı adenomlarda bu durumlarda metastaz riski %9.5 olup, lokal nüks oranı ise düşüktür. İnvaziv karsinom görülen sesil poliplerde %14 oranında lokal nüks ve metastaz gözlenir⁴⁴.

Makroskopik Özellikler

Kolorektal karsinomlar makroskopik olarak polipoid-vejetan (ekzofitik) veya ülseratif infiltran tiplerde görülürler. Polipoid vejetan tipte olanlar daha çok sağ kolonda lokalize olup, lümeneye doğru gelişme gösterirler. Mukoza ile sınırları

belirgindir, yumuşak, frajil tümörlerdir. Daraltıcı, infiltran tip tümörler daha çok de-novo tip olup polipoid olanlar ise adenomdan aşamalı gelişen kolorektal kanserlerdir. Tümör dokusu kesit yüzeyinde gri beyaz renkte görülür. Kolorektal kanserlerin "Linitis plastika" tipinde makroskopik özelliğe sahip olan türleri ise, sınırları belirsiz tüm katların kalınlaştığı, mukoza yüzeyinin belirgin vejetasyon ya da ülserasyon içermediği tipler olup, barsak lümeninde daralmalara neden olan infiltratif tümörlerdir³⁰.

Mikroskopik Özellikler

Kolorektal kanserlerin çoğu, histolojik olarak tubuler yapılardan oluşan, özellik göstermeyen tipte adenokarsinom türündedir. Bunlar diferansiyasyon derecelerine göre iyi, orta, ve az diferansiye adenokarsinomlar olarak üç derecede değerlendirilir. Daha az olarak adenokarsinom dışında farklı histolojik tipler de görülür³⁰. Kolorektal tümörlerde histolojik tipler.

Epitelyal Tümörler

Adenom

Tübüler

Villöz

Tubulovillöz

Serrated

Intraepitelyal neoplazi (displazi) ile ilişkili kronik inflamatuvar hastalık

*Düşük gradeli glandüler intraepitelyal neoplazi.

*Yüksek gradeli glandüler intraepitelyal neoplazi.

Adenokarsinom

Müsinöz adenokarsinom

Taşlı yüzük hücreli karsinom

Küçük hücreli karsinom

Skvamöz hücreli karsinom

Adenoskuamöz karsinom

Medüller karsinom

İndiferansiye Karsinom

Karsinoid (iyi dif. endokrin neop)

Diğerleri

Non Epitelyal Tümörler

Lipom

Leiomyoma

Gastrointestinal stromal tümör

Leiomyosarkom

Anjiosarkom

Malign melanom

Lenfoma

2.2.3 Klinik Özellikler

Kolorektal kanserde "erken tanı" çok önemlidir. Uzun yaşam süresi sağlamanın anahtarı erken tanıdır. Genel olarak, klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıktığında hastalık ileri evrededir. Bu nedenle, bulgular ortaya çıkmadan, kısaca asemptomatik hastada kanser tanınabilmelidir. Bunun için de toplumu bilgilendirmek ve tarama programları uygulamak gereklidir. Tarama, güvenilirliği olan, basit, doğru ve ucuz testlerle yapılmalıdır. Tarama sonucu küçük ve erken evre tümörü saptama olasılığı fazladır. Asemptomatik hastalarda 15 yıllık yaşam süresi semptomatiklerden %90 fazladır. Tarama özellikle, kanser riski olan hastalarda daha anlamlı ve yararlıdır⁴⁵.

Klinik, tablonun akut (tıkanma, delinme veya kanama) veya kronik oluşuna, kanserin yapısına (vejetan, ülseröz, anüler), kolondaki lokalizasyonuna ve evresine göre farklılıklar gösterir. Genelde kronik hastalarda klinik bulgular barsak alışkanlığında değişiklik, tam boşaltamama hissi, rektal kanama, rektumda palpabl kitle olarak karşımıza çıkar³.

2.2.3.1 Rektum Kanseri T evreleme

Rektum kanserinin preoperatif evrelemesi son zamanlarda belirgin önem kazanmıştır. Tümör invazyonunun önemi ve prognostik değeri ilk kez 1930'da Cuthbert Esquire Dukes tarafından ifade edilmiş olup, 1932'de yeniden gözden geçirilmiştir. Dukes rektal tümörlerin invazyon derinliğini A'dan C'ye

sınıflandırmıştır. Buna göre Evre A'da karsinom rektum duvarına sınırlıdır. Evre B'de ektramural dokulara uzanım vardır ama lenf nodu metastazı yoktur. Evre C'de ise bölgesel lenf nodlarında metastaz vardır. Dukes 1944'de bu klasifikasyonu modifiye etmiştir. Lenfatik invazyonun olduğu fakat inferior mezenterik arterin bağlandığı düzeyde LN metastazı olmayan hastalar C1 olarak, arter kökünde metastaz olanlar ise C2 olarak adlandırmıştır. Klinikopatolojik modifiye Dukes sınıflandırmasına ilave edilen D kategorisi ise, omental implantasyon, peritoneal yayılım ve potansiyel cerrahi kürü önleyecek alanlara ulaşmış tümörü temsil etmektedir⁴⁶.

Daha sonraları Dukes sistemi geliştirilerek tüm kolonu, dissemine metastazı, diferansiyasyon derecesini, tümör morfolojisini ve histopatolojisini içeren subgruplara bölünmüştür. AJCC (The American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union International Contre le Cancer) bütün anatomik katlar için evrensel bir evreleme geliştirmişlerdir. TNM evrelemesi tümörün invazyon derinliğini, metastatik lenf nodlarının (LN) sayısı, yeri ve uzak metastaz durumunu vurgular⁴⁷.

Rektum kanserinde Dukes sınıflamasına göre evreleme

A: Kanser; rektum duvarında sınırlıdır.

B:Kanser rektum duvarı dışına yayılmıştır. Fakat bölgesel lenf bezleri tutulmamıştır.

C: Kanser bölgesel lenf bezlerine yayılmıştır.

C1:Rektum duvarına yakın lenf bezlerinin tutulumu

C2:Rektum duvarından uzaklarda ve damarların bağlanma yerinin proksimaline kadar lenf bezlerinin tutulumu

AJCC ve UICC TNM evreleme sistemi(2010)

T: Primer Tümör

Tx: Yayılım derinliğinin belirlenemediği durumlar.

Tis: Klinik olarak tümör yok, in situ.

T1: Tümör submukozayı geçmemiştir.

T2: Muskularis propria tutulu fakat onu geçmemiş, duvar dışına çıkmamıştır.

T3:Tüm barsak duvarı katlarını tutarak, perirektal yağ dokusuna uzanmıştır.

Periton boşluğuna veya organlara yayılım ve fistül yoktur.

T3a:1 mm altı ektramural invazyon

T3b:1-5 mm ektramural invazyon

T3c:5-15 mm ektramural invazyon

T3d:15 mm üstü ektramural invazyon

T4: Periton boşluğuna veya organlara yayılım ve fistül var.

T4a: Tümör visseral peritona invaze

T4b: Tümör komşu organlara invaze

N: Bölgesel lenf bezi tutulması

Nx: Lenf bezleri değerlendirilmemiş veya tutulum kaydedilmemiş.

N0: Lenf bezi tutulumu yok.

N1: Perirektal lenf bezlerinden 1-3 lenf bezine metastaz

N2: Perirektal lenf bezlerinden >4 lenf bezine metastaz

Uzak metastaz (M)

M0: Bilinen uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz

Evre 0: Tis N0 M0

Evre I: T1 N0 M0, T2 N0 M0, (Dukes A)

Evre II: T3 N0 M0, T4a N0 M0, T4b N0 M0 (Dukes B)

Evre III: T1-T2 N1 M0 , T3-T4 N1M0, T1-T2-T3-T4 N2 M0, (Dukes C),

Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Astler ve Collier (Modifiye Dukes sınıflaması)

A: Mukozayla sınırlı

B1: Muskularis propriaya invaze fakat aşmamış

B2: Muskularis propriayı aşmış

C1: Rektal duvarla sınırlı, lenf nodu metastazı var

C2: Rektal duvarı aşmış, lenf nodu metastazı var

AJCC/UICC, TNM klasifikasyonunu alternatif bir evreleme sistemi olarak önermişlerdir. Modifiye Dukes (Astler-Collier) sisteminin aksine bu sistemde karsinoma in situ'ya (Tis) yer verilmiş, pozitif lenf nodu sayısı dikkate alınmıştır³⁰.

2.2.3.2 Rektum Kanserinde N Evreleme

Rektumun üst 2/3 ünün lenfatikleri çoğunlukla inferior mezenterik ve paraaortik nodlara dökülür. Alt 1/3 ünün lenfatikleri ise başlıca iki yolla buradan ayrılır. Birinci yol süperior rektal ve inferior mesenterik arterler boyunca; ikincisi ise orta rektal damarları takip ederek lateraldeki internal iliak lenf nodlarına doğrudur.

Anal kanalın dentat çizgi üzerinde kalan lenfatikleri süperior rektal lenfatikler yoluyla ya inferior mezenterik ya da lateralde internal iliak lenf nodlarına drene olurlar. Dentat çizginin altındaki bölümün lenfatik drenajı öncelikle inguinal lenf nodlarına doğrudur; ancak aynı zamanda inferior ya da süperior rektal lenf nodlarına da dökülebilir⁴⁸.

Rektum kanserinin lokal rekürrensini belirleyen faktörlerden biri de lenf nodu tutulumudur. Ancak preoperatif dönemde görüntüleme yöntemleri ile nodal tutulumun değerlendirilmesi halen problemlidir. Literatürdeki çalışmalarda lenf nodu varlığı, sayısı, bazılarında lenf nodu boyutları, bazılarında ise kontur özellikleri değerlendirilmiştir. Nodal tutulumda radyolojik değerlendirme genellikle boyut ve şekil esas alınarak morfolojik kriterlere dayanmaktadır⁴⁸.

2.2.3.3 Rektum Kanserinde M Evreleme

Evre 4 rektum kanserlerinin %20-40'ında karaciğer, metastazın bulunduğu tek odaktır. Akciğer metastazı ise %20'sinde vardır. Daha nadir olarak adrenal gland, kemik, böbrek, pankreas, dalak ve beyin metastazları görülmektedir. Sınırlı

sayıda karaciğer metastazı olan hastalarda karaciğer rezeksiyonunun yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Hipovasküler rektum tümörü metastazlarını çok kesitli çok fazlı BT ya da MR ile görüntülemek mümkündür. Akciğer metastazlarının saptanmasında akciğer grafisi çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Spiral veya çok kesitli BT incelemesi milimetrik metastazların saptanmasına olanak vermektedir. Peritoneal karsinomatozis tanısında ise BT çoğu zaman yeterlidir. Multiple adjuvan tedavi programı, hepatik mikrometastazların eradikasyonu içindir. Sistemik ve bölgesel kemoterapi bu stratejinin içinde yer almaktadır ⁴⁹.

2.2.4 Rektum kanserinde prognostik faktörler

Kolorektal adenokanserlerin %80'den fazlası iyi veya orta derecede diferansiye tümörlerdir ve tümör rekürrensi için tanımlanmış belirleyicileri yoktur. Geri kalan adenokanserler kötü diferansiye ve kolloid (veya müsinöz) tümörlerdir ve bunlarda 5 yıllık sağ kalım oranları diferansiye olanlara göre daha kötüdür. Cerrahi uygulandığında karaciğer metastazı var ise median yaşam süresi sadece dört -beş aydır. Prognoz kolorektal kanserin patolojik evresi ile paralellik gösterir. TNM sınıflamasına göre lenf nodu negatif Evre 1 (T1-2, N0, M0) hastalarda lokal nüks oranı %5-10 iken, Evre 2'de (T3-4, N0, M0) bu oran %25-30'a çıkmaktadır. Lenf nodu pozitif Evre 3'te (T1-4, N1-2, M0) ise oran %50 ve üzerindedir. Rektum kanseri için diğer kötü prognostik faktör ektramural venöz invazyon, pozitif çevresel rezeksiyon sınırı, periton tutulumu, tümörün muskularis propriayı 5 mm'den fazla geçmesi ve nodal tutulumudur. T3-T4 rektum kanserlerinde görülen ektramural venöz invazyon hematojen metastazların da varlığına işaret eden bir bulgudur^{8,50}.

2.2.5 Tanı ve Evreleme

2.2.5.1 Rektal tuşe ve endoskopik incelemeler:

Rektal tuşe klinik muayenenin ilk basamağı olmalıdır. Rektal tuşe ile tümörün yeri, boyutları, anal girime olan mesafesi, morfolojisi, çevre dokular ile olan ilişkisi saptanabilir. Muayeneyi yapan kişinin deneyimi ile doğru tanı yüzdesi artar (%80), ancak parmakla rektumun ilk 10 santimetrik bölümünün

incelenebilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır⁵¹. Bu nedenle rektal tuşe ile başlanılan klinik muayene mutlaka endoskopik incelemeyle tamamlanmalıdır. Rijid rektoskop tüm rektumun incelenmesi için yeterli olmasına karşın, %2-7 oranında değişen senkron kolon tümörü olasılığı nedeniyle rektum tümörü şüpheli hastalarda total kolonoskopi yapılmalıdır⁵². Endoskop ile tümörün yerleşimi, boyutları, morfolojik özellikleri, anal girimden uzaklığı saptanabilir, biyopsi alınabilir. Ancak erken kolorektal kanser tanısının gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca rektum tümörlerinin çoğunluğunun heterojen olması nedeniyle tek bir biyopsinin tümörün gerçek morfolojisini tanımlamayacağı düşünülerek, birden çok biyopsi alınmalıdır⁵³.

2.2.5.2 Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (US), endorektal ultrasonografi (ERUS), bilgisayarlı tomografi (BT), sanal kolonokopi, faz dizilimli endorektal MRG, yüksek rezolüsyonlu pelvik MRG (YRMRG) ve son zamanlarda özellikle nüks düşünülen vakalarda kullanılabilecek pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET-BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile sadece lümen içi değerlendirme yapılmaz, komşu dokulara yayılım ve sistemik yayılım açısından çok değerli bilgiler elde edilebilir⁵⁴.

1. Baryumlu tetkikler

Tanı algoritmasında yer almamaktadır. Polipoid lezyonlarda lümen içine uzanan kitle, anüler lezyonlarda ise elma yeniği görünümü saptanır. Aynı zamanda fistülleşme ve perforasyon gibi patolojiler de baryumlu grafilerle gösterilebilir⁵⁵.

2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Lezyonun derinliği, pelvisteki komşu organlarla olan ilişkisi ve sistemik metastaz araştırması için gereklidir. Kolorektal kanserler, BT'de lümen içine doğru büyüyen polipoid kitle veya düzensiz duvar kalınlaşması şeklinde görülebilirler. Kanser sadece rektum duvarı içinde ise, dış yüzey sınırları düzenlidir, perirektal yağlı alan homojen görünümündedir ve çevre yapılar ile aradaki plan ayırt edilebilir. Malign lezyonlarda ise görünüm, tümörün evresine göre değişmekle birlikte, dış yüzey sınırlarında düzensizlik, çevre yağlı dokularda heterojenite ve yağlı

planlarda silinme şeklindedir. BT'nin kontrast çözünürlüğü düşük olduğu için rektum duvarının katları ayırt edilemez ve çevre yağ planlarındaki mikroskopik tümör yayılımı gösterilemez. Bu nedenle BT, kanserin duvar içindeki derinliğini belirlemekte (T evrelemesi) özellikle erken evre tümörlerde yetersizdir. Lenf nodunun iç yapısı ve lenf nodunda bulunan daha küçük metastazlar ise BT'de görüntülenemeyebilir. BT ile rektum kanserinde T evrelemesindeki doğruluk oranları %46-95, N evrelemesindeki doğruluk oranları %52-79 arasında değişmektedir. Son zamanlarda BT teknolojisinde giderek artan çoklu kesit alma ve yüksek çözünürlük, üç boyutlu reformat görüntüler sayesinde, BT ile T evrelemesinde doğruluk oranları %90'lara, N evrelemesinde doğruluk oranları %80'lere ulaşmıştır⁵⁶.

3. Endorektal Ultrasonografi (ERUS)

Cihaz 25 cm uzunluğunda rijit bir prob üzerine yerleştirilmiş, 360 derece dönebilen, saniyede 4-6 tur yapabilen bir ultrasonik transdüserden oluşmaktadır. ERUS'un en önemli avantajı; rektum duvar tabakalarını, dolayısıyla kanserin rektum duvarındaki invazyon derinliğini göstermedeki başarısıdır. ERUS'un T evrelemesinde doğruluk oranı %69-91 arasındadır. ERUS ile lenf nodu tutulumunu belirlemek, duvar tutulumunu belirlemekten daha zordur. N evrelemesindeki doğruluk oranı %54-88 arasındadır⁵⁷. Tanı yöntemi olarak evrelemedeki yüksek doğruluk oranı, maliyetinin düşüklüğü, hastaların radyasyona maruz bırakılmaması avantaj iken; yapana bağımlı olması, deneyim gerektirmesi ve T2 tümörlerde göreceli olarak yetersiz kalması gibi bazı dezavantajları da vardır. ERUS'ta evreleme hatalarının büyük çoğunluğunu T2 tümörlerin çevredeki inflamasyon nedeniyle T3 olarak değerlendirilmesi oluşturur. Bununla beraber nekroz, kanama, radyoterapi görmüş olma, biyopsi sonrası değişiklikler, fibrozis, dışkı artefaktları diğer yüksek evreleme nedenleri arasında sayılabilir. Özellikle T1 ve T2 kanserlerin ayırt edilmesi istenildiğinde ve lokal eksizyon planlanan erken evre olgularda, ERUS uygun ve güvenilir bir tanı yöntemidir^{47,58,59}.

4. Yüksek Rezolüsyonlu Pelvik Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel MRG'de kanser dokusu ile yağ doku arasında oluşan keskin kontrast nedeniyle rektum çevresi kanser yayılımı bilgisayarlı tomografi (BT)'ye göre daha iyi değerlendirilse de, lokal evrelemede konvansiyonel MRG'nin BT'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Son yıllarda faz dizilimli sargıların (phased array coil) kullanıma girmesiyle, MRG'nin evreleme başarısı artmıştır. Faz dizilimli MRG iki üstün özelliği sayesinde hem yüzeysel hem de lokal ileri rektum tümörlerinin evrelemesinde kullanışlı, non invaziv bir yöntem haline gelmiştir. Avantajları, daha yüksek uzaysal çözünürlük yanısıra geniş görüntüleme alanı elde edilebilmesi, rektal duvar tabakalarını görüntüleyebilmesi ve mezorektal anatomiye ayrıntılı olarak ortaya koyabilmesidir ⁴⁶. Ayrıca tümörün yerleşimi ve stenoz varlığı yöntem üzerine etkili değildir. T2A ağırlıklı sekansta rektum duvarında üç tabaka seçilebilir: En içteki hiperintensite mukoza ve submukozayı, daha dıştaki hipointensite muskularis propriayı, en dıştaki hiperintensite perirektal yağ dokusunu gösterir. Kontrastlı dinamik T1A ağırlıklı görüntülerde mukoza ve muskularis mukoza erken dönemde kontrast tutarak geç dönemde boyanan muskularis propriadan ayırt edilebilir ⁶⁰. Koronal plandaki T2A ağırlıklı görüntülerde ise tümörün levator ani kası, puborektal kas, internal ve eksternal sfinkterler ve anal kanal ile olan ilişkisi değerlendirilebilir. Beets-Tan ve arkadaşları rektal kanser cerrahisinde ameliyat öncesi çevresel rezeksiyon sınırının belirlenmesinde MRG görüntülemenin önemini vurgulamışlardır ⁶¹. Brown ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, rektum tümörü evrelemesinde değerlendiriciler arasında %100 oranında doğruluk ve tam uyum bildirilmiştir ⁶².

Rektal yüksek rezolüsyonlu MR görüntülemesinde farklı teknikler öne sürülmüş olmakla birlikte optimal teknik için hala kabul edilmiş ortak bir görüş yoktur. Rezidü feçes varlığı değerlendirmede hata yaratabileceğinden iyi bir rektal temizlik yapılması gereklidir. Rektal lümen distansiyonu hala tartışılan bir yöntemdir. Rektal duvar tabakalarının değerlendirilmesi için distansiyon oluşturulabilir, fakat luminal distansiyon yaratmadan da optimal sonuçlar elde edilebildiği bildirilmiştir ⁶². Luminal distansiyon hava ya da pozitif / negatif kontrast madde ile gerçekleştirilebilir. Hava ve negatif kontrast madde ile lümen T2A sekanslarda

hipointens, pozitif kontrast madde ile T1A sekanslarda hiperintens görülür. Böylece farklı sinyal özelliğindeki tümör ayırt edilebilir.

Çekim protokolünde sadece T2A sekanslar ya da hem T1A hem T2A sekanslarla görüntüleme şeklinde iki farklı yaklaşım söz konusudur⁶³. T2A imajlar, nefes tutmadan turbo spin echo sekanslar ile elde edilir. Gelişen yüksek rezolüsyon matriksi, ince kesitler (< 3-4 mm) ve küçük görüntüleme alanı (FOV=field of view) ile birlikte yüksek rezolüsyon elde edilir. Yağ baskılı T2A görüntüleme de perirektal yağlı dokuya tümör uzanımını saptamak amacıyla kullanılabilir⁴⁶. Kontrastlı T1A görüntüler de elde edilebilir⁶⁴. Dinamik kontrastlı T1A turbo spin echo sekanslar endorektal MRG(ERMGR) ile kullanılmıştır. Yüksek rezolüsyonlu MRG kullanan diğer çalışmacılar konvansiyonel spin eko sekanslar kullanarak kontrastlı T1A görüntüler elde etmişlerdir. T1A görüntüler alınırken intravenöz kontrast madde kullanımı şarttır, çünkü kontrastsız incelemelerde rektal duvar katmanları ayrıntılı olarak görüntülenemez. Kontrastlı T1A görüntülerde mukoza ve submukoza erken ve yoğun kontrast tutulumu gösterirken muskularis propria kontrastlanmaz ve perirektal yağlı doku hiperintens izlenir⁶³. Kontrastlı T1 ağırlıklı sekansların rektum kanserinin lokal evrelemesinde gerekli olmadığı gösterilmiştir⁶⁴.

Rektumun görüntülenmesi sırasında anal kanalın da değerlendirilebileceği bildirilmektedir. ERMGR'e göre uzaysal rezolüsyonu düşük olmakla birlikte YRMGR ile levator ani kası, internal ve eksternal sfinkterlerin görüntülenebildiği bildirilmektedir⁶⁵.

T2A görüntülerde yağ dokusu yüksek sinyalli ve muskuler tabaka düşük sinyalli izlenirken, tümör dokusu bu yapılara göre orta derecede sinyal intensitesine sahiptir. Ayrıca intensitesi mukoza ve submukozadan da yüksektir. Mezorektal fasya hiperintens görünümdeki perirektal yağlı doku çevreleyen ince, hipointens bir band şeklindedir¹⁹.

YRMGR mukoza ve submukoza katmanlarının ayırımında yetersiz olduğundan T1 ve T2 tümörleri birbirinden her zaman ayırt edemez. T1 ve T2 tümörlerde submukoza ve onu çevreleyen sirküler kas tabakası arasındaki sınır tümöral tutulum nedeniyle seçilemez, ancak muskularis propria ile onu çevreleyen perirektal yağ dokusu arasındaki sınır intakttır. Yani muskularis propria ve

perirektal yağ doku arasındaki sınır net izleniyorsa tümör evre T1 ya da T2 ile sınırlıdır. Eğer bu sınır net izlenmiyorsa ve bu alanda tümörün nodüler uzanımları mevcutsa tümör evre T3 ile uyumludur. T2 ile T3 ayrımının kesin kriteri perirektal yağlı doku tutulumudur. Ancak burada da temel sorun tümör çevresinde izlenen desmoplastik reaksiyondur. Bu nedenle yüksek evreleme belirgin bir problemdir. T4 tümörlerde pelvik duvara ait muskuler yapılar ve komşu intrapelvik organlarda tümöre ait sinyal değişiklikleri izlenir ⁶³.

2.3 DİFÜZYON MR İLE GÖRÜNTÜLEME

2.3.1 Fizik prensipler;

Moleküllerin 'brownian hareket' adı ile de bilinen rastgele termal hareketlerine difüzyon denmektedir. Su molekülleri saniyede milimetrenin onda ya da yüzde biri kadar bir mesafede rastgele hareket ederler. Bu hareket mikroskopik bir harekettir. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak gerçekleşir ve yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşir ⁶⁶.

DAG'de güçlü manyetik alan gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirilerek 'su difüzyonu' baskın kontrast mekanizması haline getirilerek direkt olarak görüntülenir. Bu mekanizma, uzaysal olarak değiştirilen güçlü bir manyetik alanda, su moleküllerindeki protonların dağınık hareketlerinin birbirini etkilemesi sonucu oluşan sinyal kaybının manyetik rezonans ile görüntülenmesi temeline dayanır ⁶⁷. Difüzyon ağırlıklı MRG tekniği hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona duyarlıdır. Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. İzotropik hareket her yöne eşit, randomize harekettir. Anizotropik difüzyon hareketi ise farklı yönlerde farklı oranlarda ortaya çıkan hücresel difüzyondur. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin çeşitliliğini ortaya çıkarır. Bu çeşitlilikler, dokulardaki patolojik durumları açıklamaya yardımcı olur ⁶⁸.

DAG ilk defa 1965 yılında Stejskal ve Taner adlı araştırmacılar tarafından tariflenmiştir. Standart spin eko (SE) sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde 90-180° iki gradient puls sekansını kullanmışlardır ⁶⁷.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel fiziksel prensibi; moleküllerin rastgele difüzyonu ile değişen manyetik alanların, salınım fazlarında bozulmaya

(dephase) ve sinyal kaybına yol açmasıdır. Bu etki standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için, uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır. Difüzyonun oluşturduğu intravoksel dephase ve neden olduğu sinyal kaybı şu şekilde formülize edilmektedir.

$$S/S_0: \exp(-bD)$$

S/S₀: Difüzyon gradientli ve gradient kullanılmadan elde edilen sinyalin oranıdır.

D :Değer birimi saniyede milimetrekare ya da santimetrekare olan difüzyon kat sayısıdır. Bu değer moleküllerin fiziksel özelliklerine bağlıdır. Örneğin su molekülleri ve benzeri küçük moleküller hızlı hareketleri nedeni ile büyük D değerine sahipken, protein gibi daha büyük moleküller yavaş hareketleri nedeni ile küçük D değerine sahiptirler. Biyolojik ortamda difüzyon haricinde perfüzyon, kitle hareketi, su transportu gibi diğer faktörler de sinyal kaybına neden olacağından D değeri yerine ‘apparent diffusion coefficient’ yani görünür difüzyon katsayısı terimi kullanılmaktadır ⁶⁶.

b: Sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametredir. Milimetrekare ya da santimetre karede saniye cinsinden ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için birkaç yüz ile bin sn/mm² arasında b değerleri kullanılmaktadır. Yüksek b değerleri sinyal gürültü oranını azaltmakta ancak görüntünün difüzyon ağırlığını artırmaktadır ⁶⁶.

b değerini aşağıda formülize edilen birkaç faktör etkiler ;

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

γ^2 : giromanyetik oran

G: uygulanan gradientin amplitüdü

δ : uygulanan gradientin süresi

Δ : gradientler arasındaki süre

Moleküllerin çok küçük olması nedeni ile difüzyondan kaynaklanan görülebilir bir sinyal kaydı oluşturmak için kullanılan gradientlerin çok güçlü olması ya da uzun süreli kullanılması gerekmektedir. Moleküler hareket fizyolojik hareketlerden etkilenir ve bu etkilenme difüzyondan çok daha büyüktür. Bu

nedenle, konvansiyonel manyetik rezonans sekansları ile elde edilen difüzyon görüntüleri çok fazla hareket artefaktı içerir ve değerlendirilemez. Bu artefaktlar son dönemlerde kullanıma giren hızlı manyetik rezonans sekansları ile azaltılmıştır. Bu sekanslardan en önemlisi single shot echoplanar imaging (EPI) sekansıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde spin eko EPI (SE EPI) ya da gradient eko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Gradient eko EPI, SE EPI sekansına oranla daha kısa TE değerlerine izin vermekte, böylelikle T2* etkisi daha az olmakta ve daha yüksek b değerleri elde edilebilmektedir ⁶⁶. EPI SE T2 ağırlıklı sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (defaze) neden olurken, ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaze) sağlar.

Hareketli protonların ise bir bölümü kesiti terk etmiş olup ikinci gradiente maruz kalmadığı için, faz odaklanması kısmidir ve başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeni ile yüksek sinyallidir ⁶⁹.

2.3.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemelerde Kullanılan Teknikler

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde öncelikle EPI SE T2 ağırlıklı, difüzyon gradienti bulunmayan ($b=0$) görüntüler elde edilir. Daha sonra bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b= 400\text{--}1000 \text{ s/mm}^2$) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır, x, y ve z yönlerinde elde olunan görüntüler, doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıkları ortaya koyar ki bunlara anizotropik görüntüler adı verilir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir. Her voksel için x, y ve z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanır. Böylece trace (izotropik) difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bu görüntülerde yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyali kontrastı oluşturur. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 400 s/mm^2 'nin üzerinde b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar ⁷⁰. Önemli bir nokta difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra,

T2 sinylidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünerek kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması adı verilir ⁶⁶. T2 parlaması sorununu önlemek için her vokseldeki T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir ⁶⁹.

2.3.3 ADC

(“Apparent Diffusion Coefficient”= Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) Haritası

ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğü olup, yön ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyonun mutlak değerini gösterir. Bu nedenle; kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri olarak ölçülür ve düşük sinyal olarak görüntülenir. ADC haritası sinyal değerleri difüzyon ağırlıklı görüntüleme dekinin tam tersidir ⁷⁰.

2.3.3.1 Klinik kullanım alanları;

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin klinikte en yaygın kullanım alanı serebral enfarktın görüntülenmesidir. İnfarkt alanı, klinik semptomların başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile gösterilebilir. Bu nedenle özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Serebral kan akımındaki azalma kritik bir seviyeyi aştığında hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmektedir. Pek çok infarkt dokusunda 4–5 dakika içerisinde sinyal anormalliği gözlenmektedir. İkinci saatin sonunda ise difüzyon ağırlıklı görüntülerin duyarlılığı neredeyse %100'e ulaşmaktadır. Genel olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin sitotoksik ödemi görüntüleme deki duyarlılık ve özgüllüğü %95 olup bu durum, yöntemi en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisi haline getirmektedir ^{71,72}. Yine nöroradyolojide, epidermoid tümör araknoid kist ayrımı, apse, multipl skleroz ve beyin tümörleri difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kullanım alanlarındandır. Bunların dışında herpes ensefalitinden Jacobz Creutzfeld hastalığına kadar sitotoksik ödem oluşturan pek çok patolojik süreç difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal intensite artışına neden olabilir ⁷³.

Son yıllarda hızlı sekansların geliştirilmesi, hardware sistemlerde gelişmeler ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme serebral lezyonlar dışında birçok alanda kullanılmaktadır. Örnek olarak abdominal organlarda, kas iskelet sisteminde ve meme tümörlerinde kullanımı sayılabilir. Abdominal organlar yapılarına özgün farklı ADC değerleri göstermektedir. Örneğin dalak su moleküllerinin kısıtlanmış hareketlerine bağlı olarak düşük, renal korteks belirgin yüksek ADC değerlerine sahiptir. Karaciğeri tutan fokal hepatik lezyonlardan hepatoselüler karsinom, metastaz ve hepatik adenomların parankime göre yüksek ADC değerlerine sahip oldukları saptanmış olup, bu üç lezyon arasında ADC farklılıkları ile lezyon karakterizasyonunda özgüllüğün arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yine sirotik karaciğer ile normal karaciğer arasında ADC değerleri farklılık göstermektedir. Sirotik karaciğerde ADC değerleri fibrozis ile orantılı olarak düşmektedir ^{74,75}. Yine böbrekte fonksiyon değişikliklerinin, enfeksiyonların, hidropiyonefroz ayrımının, tümörlerin değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı MRG'nin kullanımı çalışmalara konu olmuştur. Akut böbrek yetmezliğinde ADC değerlerinin normal parankimden düşük olduğu ancak kronik böbrek yetmezliği ile kıyaslandığında yüksek olduğu gösterilmiştir ^{76,77}. Kas iskelet sisteminde de tümör relapslarının değerlendirilmesi, kemik iliği sellülaritesi ve tutulumunun ayırıcı tanısı difüzyon ağırlıklı MRG'nin araştırma alanları içersindedir ⁷⁸.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin rektum tümörlerinde konvansiyonel YRMRG'ye ek olarak kullanılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda bu tümörlerde neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası ADC farklılıkları yanısıra ve difüzyon MRG'de volümetrik değerlendirme de ilgi çeken araştırma konusudur. Ancak literatürde bu konuda yeterli araştırma bulunmamakta olup, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

2.4 Rektum kanserinin Tedavisi

2.4.1 Cerrahi Yaklaşımlar

Rektum kanserinin ana tedavisi radikal rezeksiyondur. Radikal rezeksiyon kanserli segmentin temiz cerrahi sınır ve bölgesel lenfatikler (mezorektum) ile birlikte çıkarılmasıdır ⁷⁹. Rektumun lenf nodları mezorektum içindedir. Mezurektal dokunun tamamının çıkarılmasıyla hem primer rektum kanseri, hem de

mezorektum içindeki tümör odakları ve lenf nodları çıkarılmış olur. Bu ameliyata Total Mezorektal Eksizyon (TME) denir.

Evre 0 rektum kanseri mukozada sınırlı kaldığından sınırlı girişimler yeterli olur. Geniş tümörler için transanal, transsakral rezeksiyonlar gerekir. Beş yıllık sağ kalım % 100'dür.

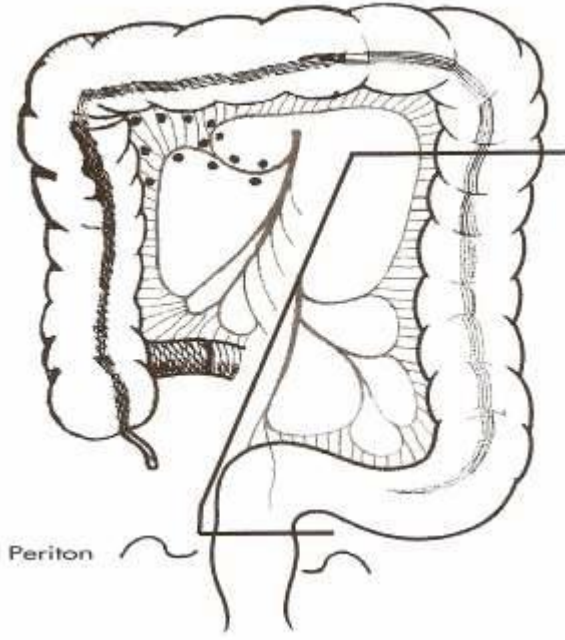
Evre I rektum kanserinde (T1-2 N0 M0) uygun olgularda low anterior rezeksiyon, sfinkter tutulumu olduğunda ise abdominoperineal rezeksiyon (APR, Miles) uygulanır. T1 tümörler lokal eksizyonla tedavi edilebilir. Lenf nodu metastazı olasılığı çok düşük olduğu için ek cerrahi tedavi gerekmez. T2 tümörlerde lenf nodu yayılımı yüksek olduğu için standart radikal cerrahi önerilir. Distal yerleşimli olgularda mezorektumun distal rektumda kalınlığı belirgin derecede azaldığından lokal nüksü önlemek ve sağkalımı arttırmak için ameliyat öncesi radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) yapıldıktan sonra cerrahi uygulanabilir. *Evre II (T3-4 N0 M0)ve evre III (T1-2-3-4 N 1-2 M0)* rektum kanserlerinde, low anterior rezeksiyon ya da abdominoperineal rezeksiyon gibi radikal cerrahi girişimler gereklidir. Tümörün çevre organlara invaze olduğu durumlarda en-blok rezeksiyon önerilir. Evre II tümörlerde % 60-75, evre III tümörlerde de %35-45 beş yıllık sağ kalım beklentisi vardır. Evre IV rektal kanserler uzak metastazlı olgulardır. Tıkanıklıkla seyreden olgularda sapıtıcı stomalar, metastatik hastalıkta (karaciğer, akciğer, overler) lokal metastazektomiler önerilir. Sağ kalım oranı %5-20'dir ⁷⁹.

SFİNKTER KORUYUCU

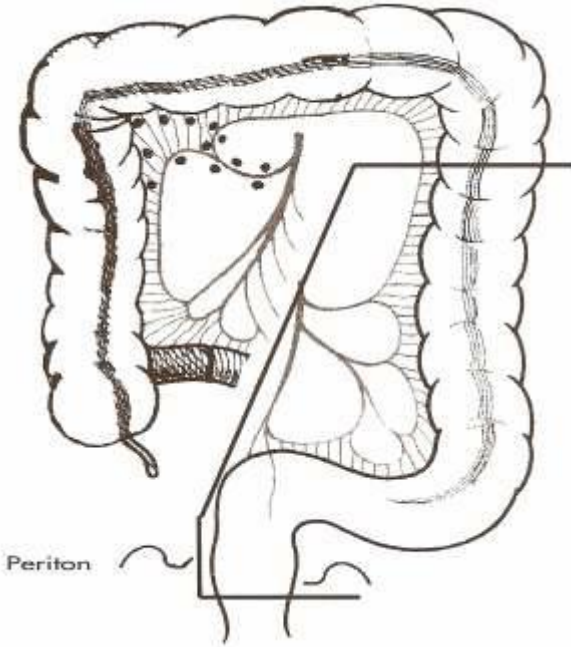
1. ANTERİOR REZEKSİYON (AR)
2. LOW ANTERİOR REZEKSİYON (LAR)
3. VERY LOW ANTERİOR REZEKSİYON (VLAR)
4. İNTERSFİNKTERİK REZEKSİYON (İR)

SFİNKTER KORUMAYAN

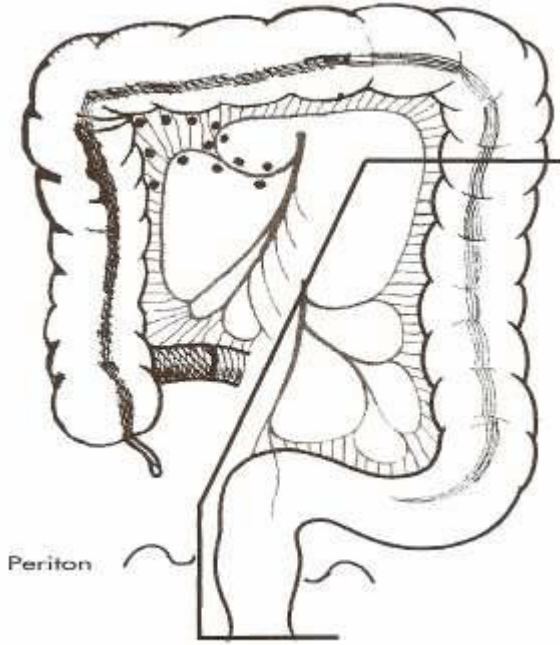
ABDOMİNOPERİNEAL REZEKSİYON (APR)



Şekil 1. Anterior rezeksiyon



Şekil 2. Low Anterior Rezeksiyon



Şekil 3. Abdominoperineal rezeksiyon

Radikal rezeksiyonda, özellikle APR'da morbidite ve mortalite önemli oranda yüksektir⁴. 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 verge'den uzaklığı, hareketliliği, alt rektumla olan mesafe ve tümör evresi kriter olarak kullanılmaktadır⁸⁰.

2.4.2 Rektum Kanserinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi:

Rektumu çevreleyen mezorektum, lenfovasküler yapılar, yağ dokusu ve nöral dokudan oluşmaktadır. Bu nedenle geniş rezeksiyon anorektal ve genitoüriner fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gibi yetersiz eksizyon da lokal

rekürrense zemin hazırlamaktadır. Yetersiz cerrahi rezeksiyon pelvik rekürrensin en önemli nedenlerinden biridir. Çıkarılan kısmın, lateral ya da çevresel (radial) sınırının pozitif olması lokal rekürrensin gelişmesi ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle doğru evreleme ile birlikte operasyondan önce kemoradyoterapinin uygulanması lokal kontrolü sağlar ve cerrahi sonrası oluşabilecek toksisite oranını azaltır⁸¹.

Rektum kanserlerinde mortalite ve morbiditenin ana nedeni cerrahi sonrasında gelişen lokal nüksdür. Lokal nükslü hastalarda 5 yıllık sağkalımın %5'den az ve medyan sağkalımın 7 ay civarında olduğu bildirilmektedir. Lokal nüks hastanın yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmakla birlikte, palyasyonu da oldukça güç olmaktadır⁸². Bu nedenle lokal kontrolün sağlanmasına yönelik adjuvan tedavilerin cerrahiye eklenmesi önem taşımaktadır. Cerrahiye adjuvan olarak uygulanan radyoterapi ile pelvik nükslerde %33-50 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir⁸³.

1990 yılında National Institutes of Health (NIH) konsensus çalışmasında TNM sınıflamasına göre Evre 2-3 rektum kanserli olgulara adjuvan kemoradyoterapi verilmesi önerilmiştir⁸¹. Günümüzde lokal ileri evre rektum kanserli olgularda operasyon öncesi tümör kitlesini küçültmek ve kanser evresini düşürmek amacıyla neoadjuvan (preoperatif) radyoterapi ve kemoterapi yapılmaktadır. Neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye üstünlükleri tedavinin tamamlanma oranının daha yüksek olması, vasküler yapıların bütünlüğünün korunması nedeniyle tedavinin etkinliğinin artması, patolojik tam yanıt olasılığı, anal sfinkteri koruma şansının artması ve toksik yan etkilerin daha az olmasıdır⁸⁴.

Sauer ve arkadaşlarının 2004 yılındaki çalışmasında; neoadjuvan tedavinin adjuvan tedaviye göre lokal kontrolünün daha iyi (%6-%13), akut ve kronik toksik etkilerin daha az olduğu ve anal sfinkteri koruma oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak sağ kalım oranında fark gösterilmemiştir (%76-%74)⁸⁴. Neoadjuvan radyoterapi kısa süreli, günlük 500 cGy olarak toplam 2500 cGy veya uzun süreli, günlük 180-200 cGy ve toplam 4500-6000 cGy olmak üzere iki şekilde verilmektedir. Daha çok kuzey Avrupa ülkelerinde tercih edilen kısa süreli radyoterapide kemoterapi uygulanmayıp tedavi bittikten hemen sonra cerrahi

yapılmaktadır. Uzun süreli uygulama ise ülkemizde ve ABD'de tercih edilmekte olup, kemoterapi ile kombine edilmekte ve tedavi bittikten sonra radyoterapinin etkilerinin ortaya çıkması için 4-6 hafta beklenmektedir⁸⁴.

Preoperatif uzun süreli kemoradyoterapinin en önemli avantajı patolojik tam yanıt olasılığıdır. Bu durumda rektumda ya da lenf bezlerinde canlı tümör bulunmayıp ve "ypTON0" şeklinde rapor edilir. Burada kullanılan "yp" harfleri neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası yapılan cerrahi ile çıkarılan piyesin patoloji sonucunu işaret etmektedir. Patolojik tam cevap oranı literatürde %5-33 arasında değişmektedir⁸⁵.

Özetleyecek olursak, günümüzde rektum kanserinde standart cerrahi teknik total mezorektal eksizyondur⁷⁹. Total mezorektal eksizyon kemoradyoterapi ile kombine edildiğinde lokal nüks azalmakta ve sağkalım oranı artmaktadır⁸⁶.

Radyoterapiyi preoperatif uygulamanın amaçları:

1. Cerrahi rezeksiyon sırasında kanserli hücrelerin dökülüp ekilmesinden kaynaklanan pelvis içi ve dışı nüks ve metastazların oranını azaltmak.
2. Rezeksiyon öncesi bölgesel lenf nodu metastazı ve tümör boyutlarında azalma sağlamak.
3. Cerrahi uygulama öncesi ince barsaklar yerinde olduğu için toksisiteyi azaltmak.
4. Cerrahi sonrası damar yapısı bozulacağından dolayı cerrahi öncesi normal olarak oksijenlenen kanser hücrelerinde daha fazla radyasyon cevabı elde etmektir⁸⁷.

Rektum kanserlerinin eksternal radyoterapisinde başlangıçta tümör ve bölgesel lenf nodlarını alacak biçimde büyük alan açılır. Belirli dozdan, genellikle 40-45 Gy'den sonra alan küçültülerek, primer tümör yatağına yüksek doz uygulanır. Hasta radyoterapiye ince barsak toksisitesini azaltmak için prone pozisyonda veya supin pozisyonda mesanesi dolu olarak alınır. Radyoterapi alanının üst sınırı promontoriumun 1,5 cm üzerinde L5-S1 arasındadır. Yan sınırlar pelvis girişinde 1,5-2 cm sınırla alınır. Perine nükslerini azaltmak için, 2-3 cm'lik güvenlik sınırıyla perine de alan içine dahil edilir. Mayo Clinic'e ait rektum kanseri

serisinde perine radyoterapi alanına dahil edilmediğinde 5 yılda perineal nüks oranı %23 iken, dahil edildiğinde %2 bulunmuştur ⁸⁸. Yan alanlarda üst ve alt sınır aynı kalır, önde simfizis pubise kadar alan açılır. Arka sınır sakrum ve koksiksin 1,5-2 cm arkasından geçer. Çünkü; lokal ileri evre rektum kanserlerinde sakral sinir kökleri boyunca invazyon ve nüks görülebilir. Ayrıca rektal kanserli hastalarda internal iliak ve presakral lenf nodu bölgelerine de metastaz riski mevcuttur. Bu nedenle geniş alanla tedavi edilirken bu bölgelere 45 Gy radyoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi lokal ileri evre rektum kanserlerinde uygun hastalarda preoperatif uygulanarak rezektabilitenin artırılması için kullanılır.

Özellikle lokal ileri evre rezeke edilemeyen tümörü olan hastalarda son yıllarda 5-FU ile birlikte preoperatif radyoterapi uygulanması gündeme gelmiştir. Bu çalışmalarda tümörde evre düşümü sağlanarak rezektabiliteyi arttırmak amaçlanmıştır. Kaminsky ve arkadaşları

tarafından yürütülen ve medyan 40 Gy preoperatif radyoterapi ile beraber 350 mg/m² 5-FU + 20 mg /m² folinik asidin radyoterapinin 1. ve 5. haftasında uygulandığı çalışmada, tümör evresinde düşme saptanan grupta üç ve beş yıllık hastalıksız sağkalım (%94), tümör evresinde düşme olmayan gruba göre anlamlı oranda yüksek olarak bildirilmiştir ⁸⁹. Bu çalışmada lokal kontrol ve sağkalımda artma saptanmıştır ⁸⁹.

5-FU'in etki mekanizması şu şekilde açıklanabilir:

- 1-Ribonükleik asit (RNA) ile birleşerek, RNA fonksiyonlarını bozar (54),
 - 2-Timidilat sentetaz inhibisyonu ile bu mekanizmayı kullanan deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe eder,
 - 3-DNA ile birleşerek yapısını bozar.
- 5-FU'in bu etkileri tedavi süresine ve konsantrasyonuna bağlıdır ⁹⁰.

5-FU'in radyoterapi ile beraber uygulanmasında da zaman önemli bir parametredir ve radyasyondan 48 saatten daha önce verilmişse önemli bir katkısı yoktur. 20-48 saat önce uygulanmışsa katkı belirgindir, ancak 20 saatten daha kısa sürelerde etki yine azalmaktadır.

5-FU'in en büyük katkısı, radyasyondan 5 dakika ile 8 saat sonra uygulandığı zaman diliminde olmaktadır. Çünkü, 5-FU radyoterapi ile kombine edildiğinde radyasyona bağlı hasarın tamirini engelleyerek, hücre sağkalım eğrisinde eğimi değiştirmektedir. 5-FU radyoterapi ile beraber uygulandığında DNA çift sarmal kırıklarını arttırmakta ve radyoterapiye bağlı gelişen subletal hasarın tamirini engelleyerek, radyoterapinin hücreler üzerindeki letal etkisini önemli oranda arttırmaktadır⁹¹.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza endoskopik biyopsi ile rektum kanseri tanısı almış Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Aralık 2009–Eylül 2011 tarihleri arasında neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrasında rektuma yönelik yüksek rezolüsyonlu pelvik MR ve difüzyon MR tetkikleri yapılmış, daha sonra cerrahi rezeksiyon uygulanmış, uzak metastazı olmayan lokal ileri evre ($\geq T3$ ve/veya N+) hastalar (N=43) dahil edildi. Hastaların 19'u kadın, 24'i erkekti. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşı 62.5 olup, hastaların yaşları 27-83 arasında değişmekteydi. Hastaların tümüne cerrahi öncesinde Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda pelvise yönelik, fraksiyon başına 1.8 Gy'den 25 fraksiyon olmak üzere 45 Gy radyoterapi uygulandı. 45 Gy'lik radyoterapi uygulanması ardından primer tümöre 3 fraksiyonda toplam 5.4 Gy boost verilerek her hastaya toplam 50.4 Gy radyoterapi uygulandı. Radyoterapi tedavisinin 1. ve 5. haftalarında toplamda 3 gün 400 mg/ m² /g olmak üzere 5-FU ile 20 mg/ m² /g lökovorin ile kemoterapi uygulandı. Genel durumu bozuk hastalar, MR çekimi için uygun olmayan (MR uyumsuz protez, kardiyak pace-maker taşıyanlar) hastalar, neoadjuvan tedavi verilmeyen hastalar, neoadjuvan tedavi sonrası ameliyatı kabul etmeyenler, tedavi sonrasında yapılan cerrahi sırasında peritonitis karsinomatoza saptanan 1 hasta, daha önce başka bir merkezde neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi başlanmış olan 1 hasta ve ilk MR incelemesi uygun olmayan tekniklerle gerçekleştirilen 1 hasta, musinöz adenokarsinom tanısı alan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı ve hastalar inceleme öncesi bilgilendirildi.

3.2 Hasta Hazırlığı

MR görüntülemeye distansiyon için rektuma hava ya da sıvı verilmedi. MR çekimi öncesinde barsak peristaltizmini azaltmak amacı ile 20 mg Hyoscine N-bromid (Buscopan) MR incelemeden 30 dakika önce intravenöz olarak enjekte edildi. İntravenöz yada rektal kontrast madde kullanılmadı.

3.3 MR Çekim Yöntemi

İncelemelerin tümü 1.5 Tesla MR cihazında (Philips Achiva Release 8, Eindhoven, Hollanda) faz dizilimli 4 kanallı yüzeyel sargı kullanılarak elde edildi. Konvansiyonel MR incelemesi yağ baskısız turbo spin echo (TSE) T2 ağırlıklı sekans ile sagittal, rektum tümörüne paralel (parakoronal) ve dik (paraaksiyel) olarak elde edildi (Tablo 1).

Difüzyon ağırlıklı sekans (TR/TE: 4200/95; yatış açısı:90°; kesit kalınlığı: 5 mm; FOV: 350-400 aksiyal planda, single-shot eko-planar sekansa, her 3 yönde (x,y,z), üç farklı b değerinde (b=0 b=600 ve b=1000 s/mm²) difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak elde olundu. Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi eko-planar spin eko T2 ağırlıklı görüntüler (b=0), sonraki 3 seriyi ilk seriye x, y ve z yönlerinde b=600 ve b=1000 s/mm² değerinde difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanmış görüntüler ve son seriyi ise üç yöndeki difüzyon vektörlerinin izdüşümü hesaplanarak elde edilen izotropik görüntüler oluşturmaktaydı. 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. İzotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu.

Tablo 1. MRG çekim parametreleri

Repetetion time(TR)	4500 msn
Effective echo time (TE)	120 msn
Echo train length	16
Matrix	256x512
Field of view (FOV)	180 mm (aksiyal), 220 mm (sagittal ve koronal)
Kesit kalınlığı	3 mm
Gap	0,8 mm

3.4 MR Değerlendirme

Kırk üç hastanın neoadjuvan kemoradyoterapi öncesindeki ve neoadjuvan tedavi bitiminden sonra preoperatif dönemdeki yüksek rezolüsyonlu MR ve difüzyon MR incelemeleri pelvik MRG konusunda deneyimli bir abdominal radyolog ve beş yıl deneyimli radyoloji asistanı tarafından tedavi sonuçları ve patolojik sonuçlardan bağımsız olarak değerlendirildi. Yüksek rezolüsyonlu MR incelemede tümörün rektum duvarı ile ilişkisi, mezorektal fasya tutulumu ve lenf nodları değerlendirilerek TNM evreleri belirlendi.

Tedavi öncesi ve sonrasında difüzyon ağırlıklı incelemelerde difüzyon kısıtlılığı değerlendirildi. Difüzyon kısıtlılığını değerlendirmede erkek hastalarda prostat, kadın hastalarda ince barsak referans olarak alındı. Difüzyon ağırlıklı inceleme ile neoadjuvan tedavi bitiminde, tedavi öncesi ve sonrası dönemde difüzyon kısıtlılığı kalitatif olarak beş aşamalı yanıt sistemi kullanılarak derecelendirildi. Dereceleme sistemi;

1. Yanıt yok: Önceki incelemeye göre tümörü temsil eden ve difüzyon kısıtlılığı gösteren alanda boyutsal artış,
2. Olasılıkla yanıt yok: Önceki incelemeye göre tümörü temsil eden difüzyon kısıtlanması alanında ve sinyal intensitesinde değişiklik yok,
3. Düşük olasılıklı yanıt var: Önceki incelemeye göre difüzyon kısıtlılığı görülen alanda %50'den az küçülme ve sinyal intensitesinde azalma
4. Yüksek olasılıklı yanıt var: Önceki incelemeye göre difüzyon kısıtlılığı görülen alanda %50'den fazla küçülme ve sinyal intensitesinde azalma
5. Tam yanıt ile uyumlu: Tümöre ait difüzyon kısıtlanması yok olarak sınıflandırıldı.

Kalitatif değerlendirmede radyolojik olarak tam yanıt öngörülen hastalar ile patolojik tam yanıt olarak raporlanan hastaların uyumunu değerlendirildi.

MR volümetrik değerlendirme biri beş yıl, diğeri dört yıl deneyimli 2 radyoloji asistanı tarafından birbirinden bağımsız olarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında elde olunan konvansiyonel MRG'de T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyal görüntüler incelenerek tümörün bulunduğu kesit aralığı belirlendi. T2 ağırlıklı

aksiyal kesitlerde tümörün olduğu alan manuel irregüler ROI ile her kesit için tek tek çizilerek tümör alanı (cm²) belirlendi ve kesit kalınlığı (0.3 cm) ile çarpıldı. Elde edilen volüm değerleri tümör içeren her kesit için tekrarlanıp, toplamı hesaplandı. İki radyoloji asistanı tarafından farklı zamanlarda yapılan bu ölçümlerde %10'dan farklı bulunan değerler için tekrar ölçüm yapıldı.

Tedavi sonrası gerileme yüzdeleri ise,

Gerileme %=(volüm₂-volüm₁) x 100 / (volüm₁) formülünden hesaplandı.

Daha sonra tümörün en geniş olduğu aksiyal T2 ağırlıklı kesitler ve difüzyon ağırlıklı incelemede difüzyon kısıtlılığı olan alan referans alınarak tüm hastaların rektal kitlesel lezyonlarının ADC değerlerinin ölçümü tedavi öncesinde ve sonrasındaki b=600 ve b=1000 sn/mm² için hazırlanan ADC haritaları üzerinden standart 0,7 cm² çaplı dairesel region of interest (ROI) yerleştirilerek yapıldı. Her hastanın kitlesel lezyonu için ardışık kesitlere ait beş ADC ölçümünün ortalaması alınarak o lezyon için ortalama ADC değeri saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri belirlendi. ADC artış yüzdeleri her hastada b 600 ve b1000 için ayrı ayrı SPSS 15.0 programında ADC artış yüzdesi(%)= 100x(Tedavi öncesi ADC-Tedavi sonrası ADC)/Tedavi öncesi ADC formülünden hesaplandı.

3.5 Cerrahi Yöntem

Neoadjuvan tedavi bitiminde yapılan MRG değerlendirmeden sonra 1 hafta içinde hastalar opere edildi. Yirmi sekiz hastaya low anterior rezeksiyon, 12 hastaya abdominoperineal rezeksiyon (Miles operasyonu), 3 hastaya very low anterior rezeksiyon yapıldı.

3.6 Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme makroskopik olarak tümörün boyutu, derinliği, mezorektal fasyaya uzaklığı, mikroskopik olarak tümör tipi, diferansiyasyon derecesi, ve rektal duvar invazyon derecesine göre yapıldı ve patolojik TNM sistemine göre sınıflandırıldı. Tedaviye patolojik yanıt rezidüel kanser hücresi ve

fibrozis bulunma oranını belirleyen ve Ryan ile arkadaşları tarafından tanımlanan dereceleme sistemi ile değerlendirildi.

3.6.1 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesinde Referans Standart

Neoadjuvan tedaviye yanıt verenler ve vermeyenlerin değerlendirilmesinde referans olarak iki kriter, cerrahi sonrası patolojik değerlendirmede saptanan ypT evresi ve histopatolojik tümör regresyon derecesi (Ryan) kullanıldı. ypT evresi neoadjuvan kemoradyoterapi öncesindeki ilk MR incelemesindeki T evresine göre daha küçük olan hastalar tedaviye yanıt verenler grubunda, ypT evresi neoadjuvan kemoradyoterapi öncesindeki ilk MR incelemesinde saptanan T evresine göre daha büyük olanlar ya da aynı kalanlar ise tedaviye yanıt vermeyenler grubunda değerlendirildi.

Neoadjuvan tedavi almış olan rektum tümürlü hastalarda 2005 yılından itibaren Ryan ve arkadaşları tarafından Mandard'ın beş'li dereceleme sistemine alternatif olarak kullanılan histopatolojik tümör gerileme dereceleme sistemi üç dereceden oluşmaktadır:

Derece 1: Tümörün tamamen ortadan kalkması ya da yoğun fibrozisle mikroskopik adenokarsinom odağının kalması,

Derece 2: Makroskopik izlenebilen tümör olması ancak belirgin fibrozisin de bulunması,

Derece 3: Makroskopik belirgin tümör olması ve belirgin fibrozisin de bulunmamasıdır.

Derece 1 tedaviye yanıt verenler, derece 2 ve 3 ise tedaviye yanıt vermeyenler grubunda değerlendirildi.

3.7 İstatistiksel Analiz

Elde edilen bulguların istatistiksel analizleri için SPSS® (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarla, tüm

hastaların yaş ortalamaları, b600 ve b1000 için tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri, tedavi öncesi ve sonrası volüm ortalamaları saptandı. ypT evresinde ilk mT (mT1) evresine göre gerileme ve Ryan fibrozis derecesi referans standartına göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar belirlendi. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda Mann Whittney U testi ve Paired sample T test ile tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri, artış yüzdeleri, tedavi öncesi ile sonrası volüm değerleri, tümör gerileme yüzdeleri karşılaştırıldı. Difüzyon MRG'de beş basamaklı skora ile tam yanıt öngördüğümüz hastalarla, patolojik tam yanıt raporlanan hastaların uyumu Kappa ve Mc Nemar testleri ile değerlendirildi. Dört gözlü tablo ile duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü ve negatif öngörü yüzdeleri saptandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Her iki patolojik referans standart için ROC eğrisi altındaki alan saptanarak MR volüm değerlendirme, b600 ve b1000 için ADC değerlendirme performansları incelendi.

4. BULGULAR

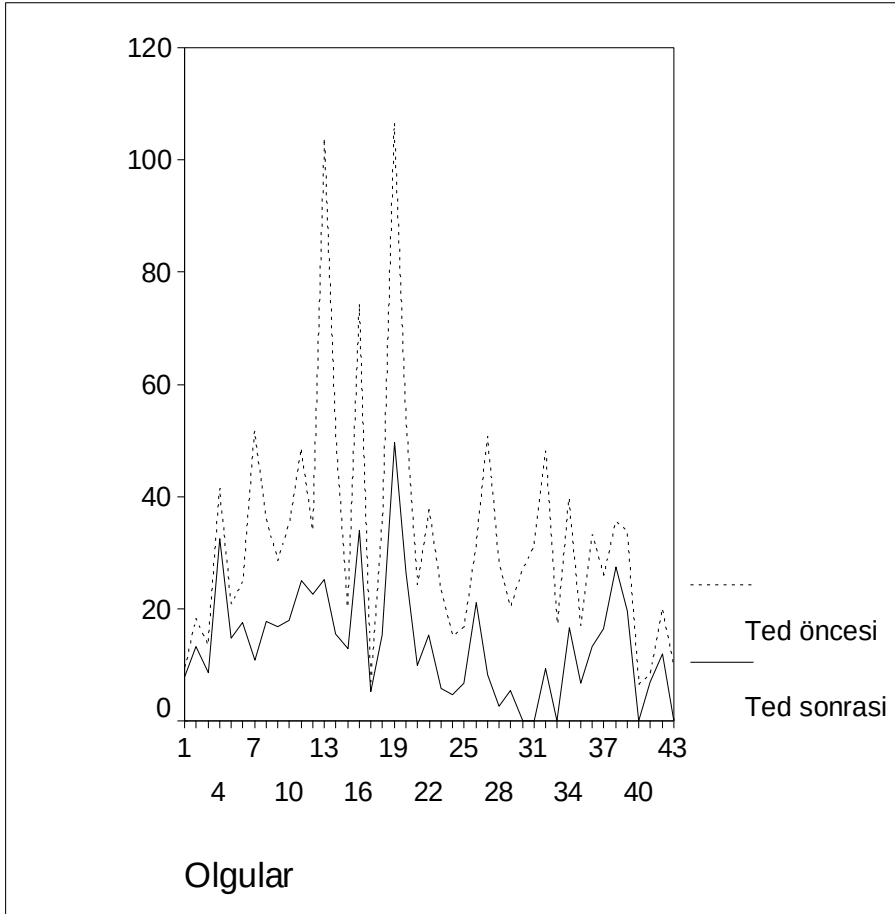
Çalışmamıza dahil edilen 43 hastanın, ortalama yaşı 62,5 (27-83) idi. Hastaların 24'ü erkek, 19'u kadındı (Tablo 2). Sekiz hastada rektum tümörü 1/3 üst kısımda, 15'inde rektum 1/3 orta kısımda, 20'sinde 1/3 alt kısımda yer almaktaydı.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası ortalama tümör volümleri, ADC değerleri ve patolojik regresyon dereceleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu tabloya göre tedavi öncesi ortalama tümör volümleri $32,96 \pm 21,79 \text{ cm}^3$ (volüm aralığı: 6,47-106,60), tedavi sonrası ortalama tümör volümü: $13,88 \pm 10,40 \text{ cm}^3$ (volüm aralığı: 0-49,64) olarak saptandı (Grafik 1). Tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası volüm farkı ortalama $19,07 \pm 15,72$ olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,001$).

Tablo 2. Hastaların yaş, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası volüm, ADC değerleri, volüm gerileme oranları ve patolojik regresyon derecesi

No	Yaş	Cins	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI				
			Tümör volümü (cm ³)	Ortalama ADC±St.S (b600)	Ortalama ADC±St.S (b1000)	Tümör volümü (cm ³)	Ortalama ADC±St.S (b600)	Ortalama ADC±St.S (b1000)	Tümör gerileme oranı(%)	Patolojik regresyon derecesi (RYAN)
1	67	E	9,44	0,87±0,06	1,14±0,08	7,75	1,07±0,09	1,55±0,1	18	2
2	75	E	18,29	0,82±0,06	0,98±0,06	13,28	0,96±0,06	1,75±0,1	27	3
3	57	E	13,54	0,66±0,04	0,87±0,05	8,61	1,31±0,09	2,09±0,2	36	2
4	76	E	41,51	0,79±0,03	1,12±0,06	32,54	1,03±0,08	2,04±0,2	22	3
5	41	E	20,81	0,84±0,05	1,05±0,06	14,67	1,30±0,09	2,25±0,1	30	2
6	53	K	24,96	0,82±0,06	0,76±0,05	17,54	0,71±0,05	1,02±0,09	30	2
7	60	E	51,70	0,83±0,04	1,24±0,07	10,81	1,46±0,1	2,31±0,2	79	2
8	71	E	36,28	0,80±0,06	0,82±0,03	17,75	1,00±0,07	0,98±0,08	51	3
9	60	K	28,61	0,81±0,05	1,30±0,08	16,76	0,80±0,05	1,48±0,09	41	3
10	73	E	35,35	0,93±0,06	1,00±0,06	18,00	0,83±0,05	1,52±0,08	49	2
11	77	K	48,62	0,83±0,03	0,84±0,03	24,98	0,91±0,04	1,18±0,05	49	3
12	62	K	33,95	0,92±0,04	0,82±0,04	22,49	0,84±0,03	1,04±0,05	34	1
13	62	K	103,85	0,59±0,02	0,53±0,02	25,23	0,92±0,03	1,48±0,05	76	2
14	53	E	50,07	0,57±0,03	0,67±0,03	15,50	0,94±0,03	1,20±0,09	69	1
15	61	E	20,28	0,61±0,04	1,02±0,07	12,88	0,95±0,04	1,13±0,08	36	1
16	57	E	74,41	0,62±0,03	0,81±0,05	34,00	1,07±0,06	1,49±0,1	54	2
17	83	K	6,96	0,92±0,05	1,28±0,06	5,30	0,81±0,03	1,07±0,09	24	3
18	70	K	36,63	0,69±0,02	0,93±0,04	15,27	0,81±0,02	1,18±0,09	58	2
19	75	E	106,60	0,80±0,05	1,07±0,05	49,64	0,87±0,02	1,13±0,07	53	2
20	65	K	54,06	0,48±0,02	0,84±0,03	26,42	0,87±0,05	1,15±0,06	51	2
21	71	K	24,24	0,68±0,03	0,93±0,03	9,90	1,16±0,08	1,51±0,1	59	1

22	58	E	37,61	0,67±0,04	0,84±0,06	15,21	1,04±0,09	1,30±0,09	60	1
23	67	E	23,69	0,69±0,03	0,89±0,04	5,73	1,21±0,08	1,65±0,1	76	2
24	62	K	15,15	0,57±0,02	0,93±0,04	4,71	1,28±0,06	1,40±0,08	69	1
25	54	K	16,79	0,81±0,04	0,95±0,05	6,68	1,03±0,09	1,28±0,08	60	1
26	60	E	31,00	0,58±0,05	0,92±0,05	21,18	0,69±0,06	1,28±0,06	32	2
27	38	E	50,75	0,55±0,01	0,87±0,04	8,13	0,79±0,03	1,20±0,05	84	2
28	56	K	28,13	0,42±0,02	0,74±0,03	2,69	1,07±0,05	1,15±0,05	90	2
29	43	E	20,35	0,72±0,05	0,66±0,04	5,39	1,12±0,06	1,30±0,04	74	1
30	55	K	26,86	0,55±0,01	0,95±0,04	0,00	1,56±0,1	1,63±0,09	100	1
31	61	K	31,25	0,75±0,05	1,03±0,07	0,00	1,37±0,09	2,28±0,1	100	1
32	66	E	48,12	0,78±0,02	0,80±0,05	9,42	1,36±0,09	1,95±0,09	95	1
33	70	K	17,30	0,59±0,03	0,87±0,04	0,00	1,68±0,1	1,38±0,08	100	1
34	81	K	39,73	0,56±0,01	0,71±0,02	16,57	1,50±0,09	1,65±0,07	58	1
35	64	K	16,99	0,79±0,03	0,95±0,04	6,63	1,51±0,08	1,41±0,06	61	1
36	27	E	33,28	0,50±0,02	0,66±0,04	13,31	1,05±0,06	1,21±0,05	60	1
37	53	K	25,99	0,64±0,03	0,72±0,03	16,35	1,27±0,05	1,48±0,05	37	1
38	51	K	35,53	0,53±0,02	0,73±0,03	27,44	0,64±0,02	1,01±0,04	23	2
39	63	E	33,86	0,75±0,04	0,89±0,04	19,51	0,84±0,03	0,98±0,04	42	3
40	56	E	6,47	0,63±0,02	0,97±0,05	0,00	1,53±0,09	2,36±0,1	100	1
41	80	E	8,55	0,69±0,02	1,04±0,07	6,99	0,93±0,05	1,34±0,09	18	2
42	79	E	20,00	0,65±0,03	0,90±0,05	12,00	0,78±0,03	1,09±0,05	40	1
43	75	K	9,95	0,60±0,03	1,29±0,08	0,00	1,24±0,08	1,53±0,08	100	1



Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası tümör volümü

*($p < 0,001$).

Hastaların tedavi sonrası tümör gerileme oranları Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre tümör gerileme oranı tüm hastalar için ortalama $\%56,08 \pm 24,74$ (minimum: $\%18$, maksimum $\%100$) olarak saptandı.

b 600 için tedavi öncesi ortalama ADC değeri $(0,69 \pm 0,12) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, tedavi sonrası ortalama ADC değeri $(1,07 \pm 0,26) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Tedavi öncesi b 1000 için ortalama ADC değeri $(0,91 \pm 0,17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, tedavi sonrası b 1000 için ortalama ADC değeri $(1,45 \pm 0,38) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak belirlendi (Tablo 3). B 600 için ADC artış yüzdesi ortalama $\% 60,47 \pm 53,13$, b 1000 için ADC artış yüzdesi ortalama $\%62,16 \pm 44,18$ olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası hem b 600, hem b 1000 için ADC değerleri istatistiksel olarak (Paired sample T test) anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,001$).

Tablo 3. Tüm hastaların b 600 ve b1000 için ADC ortalamaları, volüm ortalama değerleri ve standart sapmaları

	TEDAVİ ÖNCESİ (ORTALAMA±2 SD)	TEDAVİ SONRASI (ORTALAMA±2 SD)
b 600 ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sn)	0,69±0,12	1,07±0,26
b 1000 ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/sn)	0,91±0,17	1,45±0,38
Volüm (cm³)	32,96±21,79	13,88±10,40

Çalışmaya dahil edilen hastaların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası MR evrelemesi Tablo 4’de yer almaktadır. Bu tablo, kemoradyoterapi öncesi (m₁T) ve kemoradyoterapi sonrası (m₂T) MRG’e göre saptanan radyolojik evrelemeyi ve cerrahi sonrası patolojik evreyi (ypT) evreyi ve Ryan tümör regresyon derecelerini göstermektedir.

Tablo 4. YRMR'a göre neoadjuvan KRT öncesinde (m₁T) ve sonrasında (m₂T) evre ve patolojik evre (ypT), Ryan tümör regresyon derecesi

HASTA ADI SOYADI	TEDAVİ ÖNCESİ MRG'ye göre TNM (m 1)	TEDAVİ SONRASI MRG'ye göre TNM (m 2)	PATOLOJİ (y PTNM)	RYAN
NG	T3aN1	T3aN1	YpT4bN1	2
HA	T3bN2	T3bN1	YpT3N0	3
İŞ	T3cN2	T3bN1	YpT3N0	2
İSÖ	T4aN1	T4aN1	YpT4bN2	3
ŞB	T3cN2	T3cN2	YpT3N2	2
ÜD	T3cN2	T2N1	YpT3N0	2
HB	T3cN2	T3bN1	YpT3N1	2
YK	T3bN2	T2N0	YpT3N0	3
VM	T3cN2	T3cN0	YpT4bN0	3
YA	T3bN0	T3bN0	YpT3N1	2
SK	T3cN2	T3cN0	YpT3N1	3
AZ	T3cN2	T3cN1	YpT3bN1	1
KV	T4aN1	T4aN1	YpT3N1	2
CA	T2N1	T2N1	YpT2N0	1
ÖT	T2N1	T0N0	YpT2N0	1
AK	T3cN1	T3c N1	YpT3N1	2
RÖ	T3cN1	T3cN1	YpT3cN1	3
GÖ	T3aN1	T2N1	YpT3N0	2
NA	T4bN2	T4bN2	YpT4N0	2
KK	T4aN2	T4aN1	YpT3N0	2
GA	T3aN2	T3aN0	YpT2N0	1
MY	T3bN2	T3bN1	YpT2N0	1
OT	T2N1	T2N0	YpT2N0	3
NE	T3aN1	T2N0	YpT1N0	1
FY	T3cN1	T2N0	YpT2N0	1
SD	T3c N1	T3bN1	YpT4N2	2
MT	T3b N2	T2N1	YpT2N1	2
HE	T2N1	T2N0	YpT2N0	2
TB	T3bN1	T2N0	YpT2N1	1

FD	T3aN1	T0N0	YpT0N0	1
SA	T3aN1	T2N0	YpT0N0	1
HZ	T3b N1	T2N0	YpT0N0	1
MD	T3b N1	T0N0	YpT0N0	1
NC	T3b N1	T2N0	YpT0N0	1
NY	T3b N0	T2N0	YpT0N1	1
KS	T3b N2	T2N1	YpT0N1	1
ME	T3b N1	T3aN1	YpT0N1	1
GA	T3cN2	T2N0	YpT3N0	2
AS	T2N1	T2N0	YpT2N0	3
NÖ	T3b N0	T2N0	YpT1N0	1
GÇ	T2N1	T2N0	YpT3aN0	2
AT	T3cN1	T3cN0	YpT3aN0	1
MS	T2N1	T0N0	YpT0N0	1

Kırk üç hastanın difüzyon ağırlıklı MR incelemeleri “beş basamaklı yanıt ölçeğine” göre değerlendirildi. Bu ölçeğe göre; 6 hastanın ilk incelemelerinde izlenen difüzyon kısıtlılığının tedavi sonrası *tam yanıt ile uyumlu olarak* tamamen kaybolduğu saptandı. “Yüksek olasılıklı yanıt” grubuna giren 28 hastada difüzyon kısıtlılığı görülen alanda ve sinyal intensitesinde %50’den fazla azalma gözlemlendi. “Düşük olasılıklı yanıt” grubuna giren 9 hastada ise tedaviye bağlı olarak difüzyon kısıtlılığı gösteren alanda %50’den az küçülme saptandı.

Patoloji raporlarına göre neoadjuvan tedavi ile 18 hastada ilk MR incelemesindeki T evresinde gerileme olduğu ve tedaviye yanıt verdiğini saptandı. Tedavi öncesinde elde edilen ilk MR incelemesine göre gerileme gösteren hastaların 9’unun yPT0 olduğu görüldü. Geri kalan 25 hastada ilk MR incelemesinde tespit edilen T evresine göre ypT evresinde gerileme olmadığı belirlenerek tedaviye yanıt vermeyenler grubunda değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5. Tevresinde gerileme ve Ryan gerileme derecesine göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar

	YANIT VAR	YANIT YOK
y PT	18	25
Ryan	19	24

Tablo 6. RYAN sınıflamasına göre patolojik regresyon dereceleri ve histopatolojik türler

<i>Histopatoloji sonuçları</i>	<i>Derece1</i>	<i>Derece 2</i>	<i>Derece3</i>	<i>Toplam</i>
İyi diferansiye adenokarsinom	10	14	5	29
Orta diferansiye adenokarsinom	0	2	3	5
Kötü diferansiye adenokarsinom	0	0	0	0
Toplam**	10	16	8	34

** Tedavi sonrası 9 hastada tümör izlenmemiştir.

T evresi referans standart alındığında 18 hastanın neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisine yanıt verdiği ve ilk MR incelemelerinde saptanan mT evresine göre patolojik evrelerinde (ypT) gerileme olduğu, 25 hastanın ise tedaviye yanıt vermediği, ilk MR incelemelerinde belirlenen mT evresinin aynı kaldığı ya da ilerleme gösterdiği saptandı. ypT evresinde gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ortalama ADC değerleri, volümleri ve gerileme yüzdeleri ve p değerleri Tablo 7’de gösterildi. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen grup karşılaştırıldığında (Mann Whitney U Testi) tedavi öncesi b600 için $p=0.01$, tedavi sonrası b 600 için $p=0,001$, tedavi sonrası b1000 için 0,04 olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi öncesi b1000 için $p=0,2$ olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrası volüm ve gerileme yüzdelerine baktığımızda ise tedaviye yanıt veren ve vermeyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). T evresinde gerileme referans standart olarak alındığında b600 ve b1000 için ADC artış yüzdeleri sırasıyla 0.001 ve 0.01 ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 7).

Neoadjuvan KRT ile evre gerilemesi olan hastalarda (n=18) tedavi öncesi ortalama volüm $26,25 \pm 12,24 \text{ cm}^3$, tedavi sonrası volüm ise $6,70 \pm 5,80 \text{ cm}^3$, tedaviye yanıt vermeyen grupta ise tedavi öncesi ortalama volüm $37,79 \pm 25,82 \text{ cm}^3$, tedavi sonrası volüm $19,06 \pm 9,94 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Tedaviye yanıt veren grupta volüm gerileme oranı %76,02(sd:±19,31) iken, yanıt vermeyen grupta %41,72(sd:±17,16) olarak bulundu. Tedavi sonrası volüm değerleri ve gerileme yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Bulgular Tablo 7 'de ve Şekil 4'deki grafikte yer almaktadır.

Patolojik tümör regresyon derecesine (Ryan) göre değerlendirildiğinde 19 hasta tedaviye yanıt verenler (Derece 1) grubunda, 24 hasta ise tedaviye yanıt vermeyenler (Derece 2 ve 3) grubunda değerlendirildi. Histopatolojik tür ve RYAN patolojik tümör regresyon derecesine göre hasta dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Hem T evresinde gerileme, hem de Ryan derecelendirme sistemine göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda ortalama ADC değerleri, volümleri, gerileme yüzdeleri ve p değerleri Tablo 7 'de özetlenmiştir. Ryan gerileme derecesine göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta tümör volümleri Şekil 5'deki grafikte gösterilmiştir.

Ryan'a göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen grup karşılaştırıldığında (Mann Whitney U Testi) tedavi öncesi b 600 için p =0.08, tedavi öncesi b 1000 için p=0,24, tedavi sonrası b 1000 için p=0,39, b 1000 için ADC artış yüzdesi p=0,17 saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrası b 600 için p=0,001, b 600 için artış yüzdesi p=0,001 olup, istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedaviye yanıt veren grupta tedavi sonrası volüm ve volüm gerileme yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (p=0,003) (Tablo 6). Şekil 6 ve 7'de T evresi gerilemesi ve Ryan fibrozis derecesi referans standartlarına göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde b 600 ve b 1000 için tedavi öncesi ve sonrası ADC değerlerini gösteren grafikler yer almaktadır.

T evresinde gerileme ve Ryan gerileme derecesi referans alındığında b600 ve b1000 için ADC artış yüzdeleri hesaplanmış ve veriler Tablo 8'de özetlenmiştir. Buna göre b 600 için ADC artış yüzdeleri hem T evresinde gerilemeye göre hem de Ryan gerileme derecesine göre istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). b1000

için T evresinde gerilemeye göre ADC artış yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,04), Ryan gerileme derecesine göre b1000 ADC artış yüzdesinde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,17) (Tablo 8).

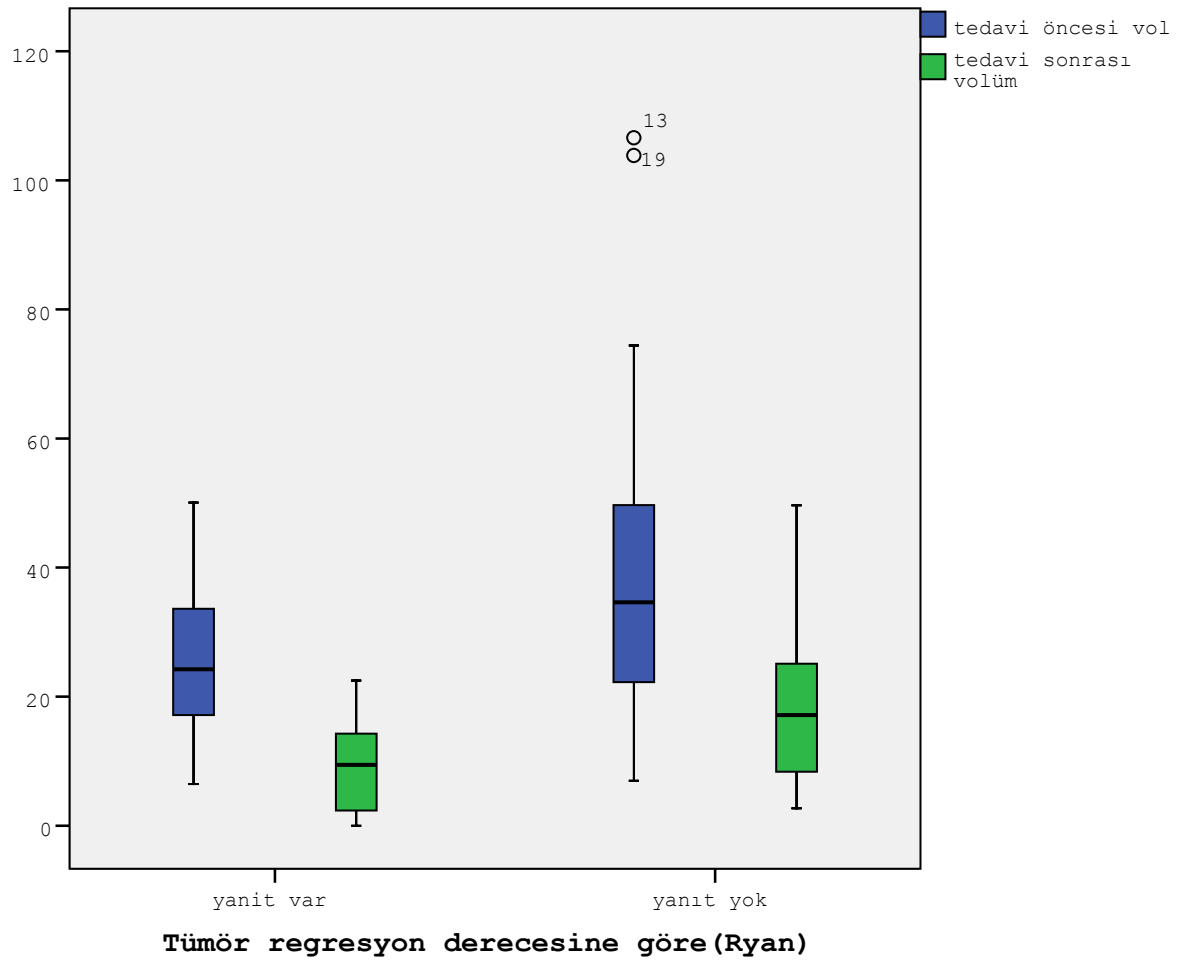
Tablo 7. Tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ile sonrasında ortalama ADC ve volüm değerleri , TÖ: Tedavi öncesi , TS :Tedavi sonrası

T EVRESİNE GÖRE GERİLEME (TNM)		YANIT VAR (ADC±SD) ADCX 10⁻³ mm²/sn	YANIT YOK (ADC±SD) ADCX 10⁻³ mm²/sn	P
	TÖ ADC (b 600)	0,63±0,10	0,73±0,13	0,01
	TÖ ADC (b 1000)	0,87±0,15	0,94±0,18	0,20
	TS ADC (b 600)	1,26±0,23	0,93±0,19	0,001
	TS ADC (b 1000)	1,53±0,34	1,38±0,40	0,04
	TÖ VOLÜM (cm³)	26,25±12,24	37,79±25,82	0,12
	TS VOLÜM (cm³)	6,70±5,80	19,06±9,94	0,001
	GERİLEME (%)	76,02±19,31	41,72±17,16	0,001
TÜMÖR REGRESYON DERECESİNE GÖRE GERİLEME (RYAN)	TÖ ADC (b 600)	0,66±0,10	0,72±0,14	0,08
	TÖ ADC (b 1000)	0,87±0,15	0,94±0,18	0,24
	TS ADC (b 600)	1,22±0,26	0,95±0,20	0,001
	TS ADC (b 1000)	1,48±0,36	1,42±0, 40	0,39
	TÖ VOLÜM (cm³)	26,02±12,10	38,46±26,10	0,08
	TS VOLÜM (cm³)	8,79±6,92	17,92±11,02	0,003
	GERİLEME (%)	68,29±23,12	46,41±21,89	0,003

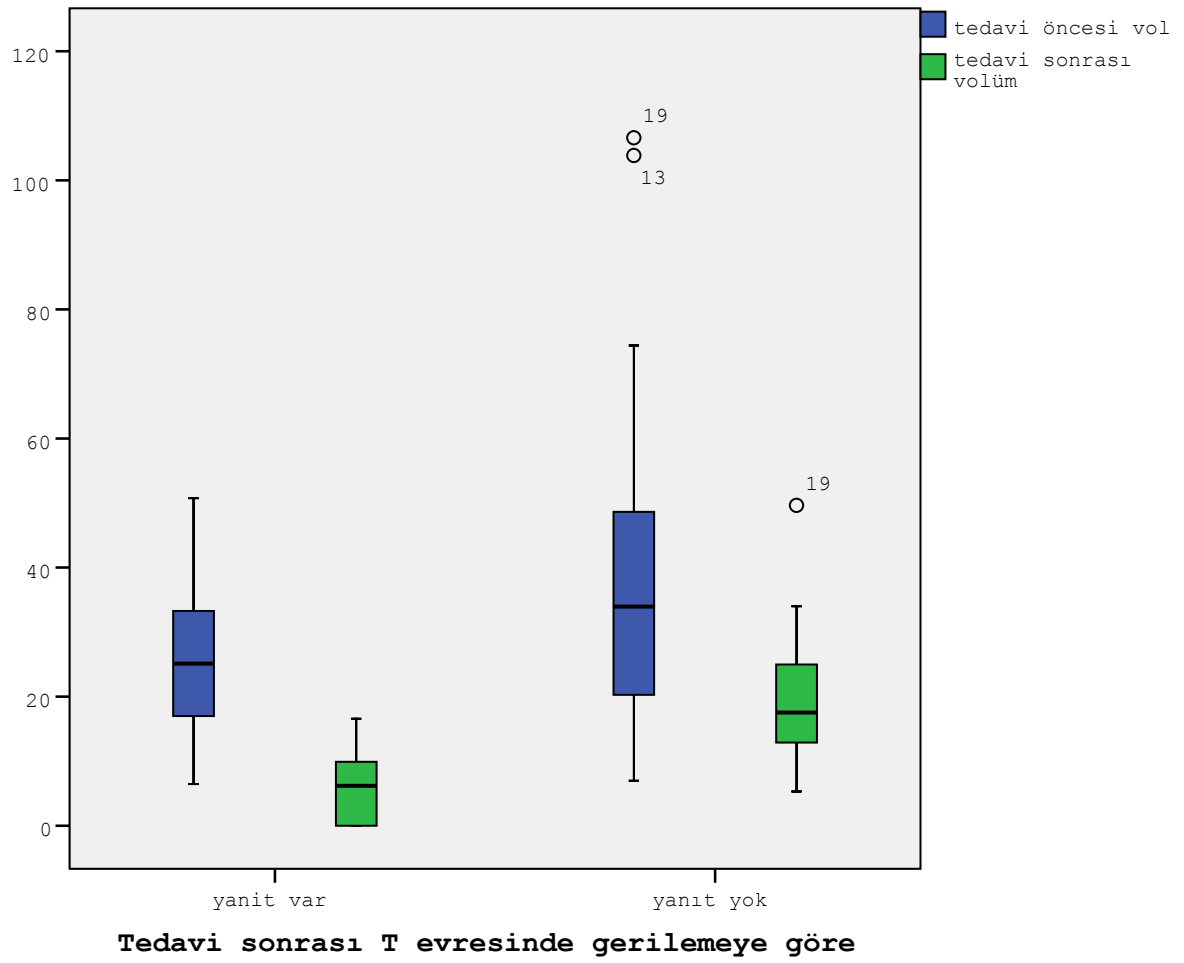
Tablo 8. T evresindeki gerileme ve Ryan gerileme derecesi referans standartlarında tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupta ADC değerlerindeki artış yüzdeleri ve p değerleri

	T evresinde gerilemeye göre ADC artış yüzdeleri (%)			Ryan gerilemeye göre ADC artış yüzdeleri (%)		
	Yanıt yok	Yanıt var	p	Yanıt yok	Yanıt var	p
b 600	30,04±31,69	102,73±48,02	0,001*	37,21±40,20	89,86±53,75	0,001*
b1000	50,71±45,27	78,05±38,32	0,014*	54,53±44,90	71,79±42,45	0,17

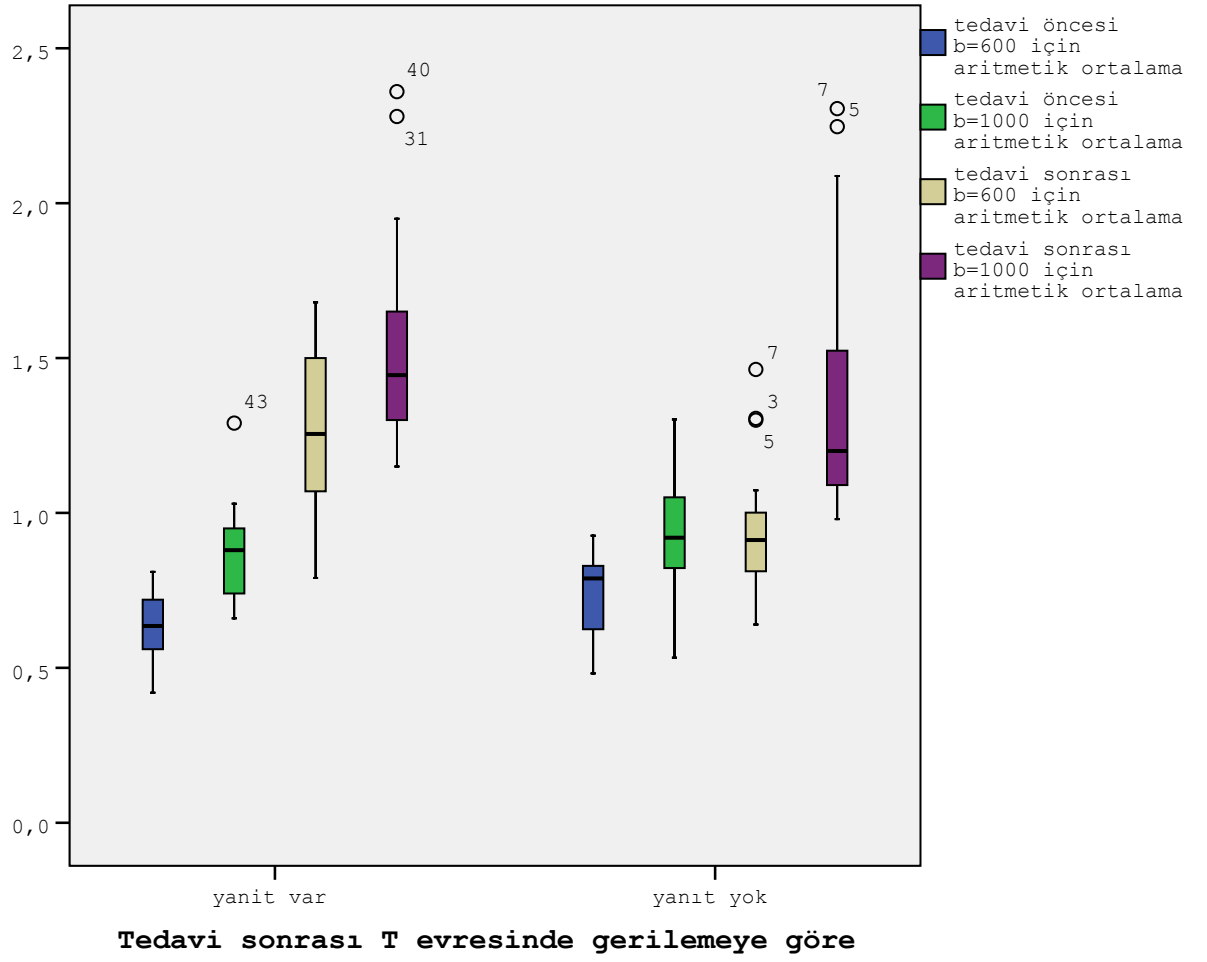
*p<0,05 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.



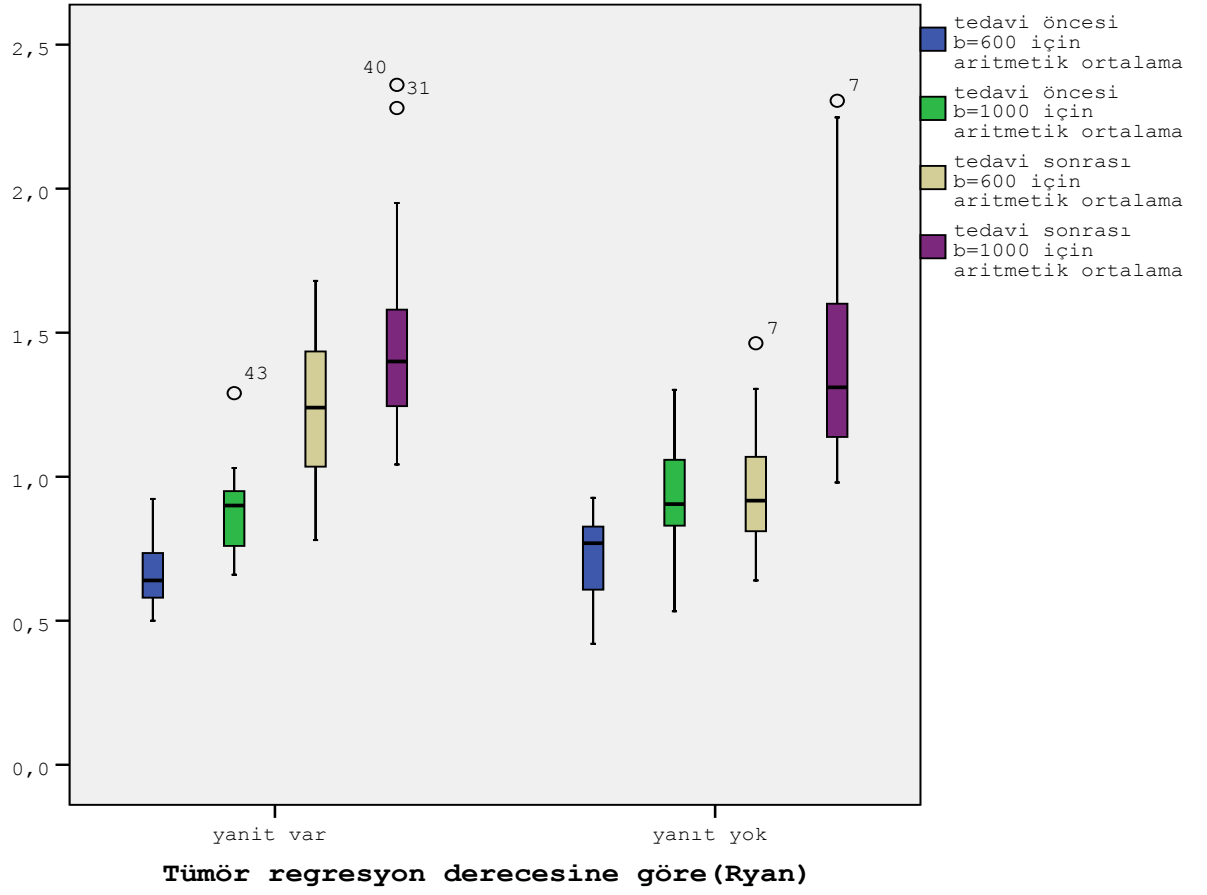
Şekil 4: Ryan sınıflamasına göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası volüm değerlerini gösteren boksör torbası grafiği



Şekil 5: T evresinde gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası volüm değerlerini gösteren boksör torbası grafiği



Şekil 6: T evresindeki gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası ADC değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

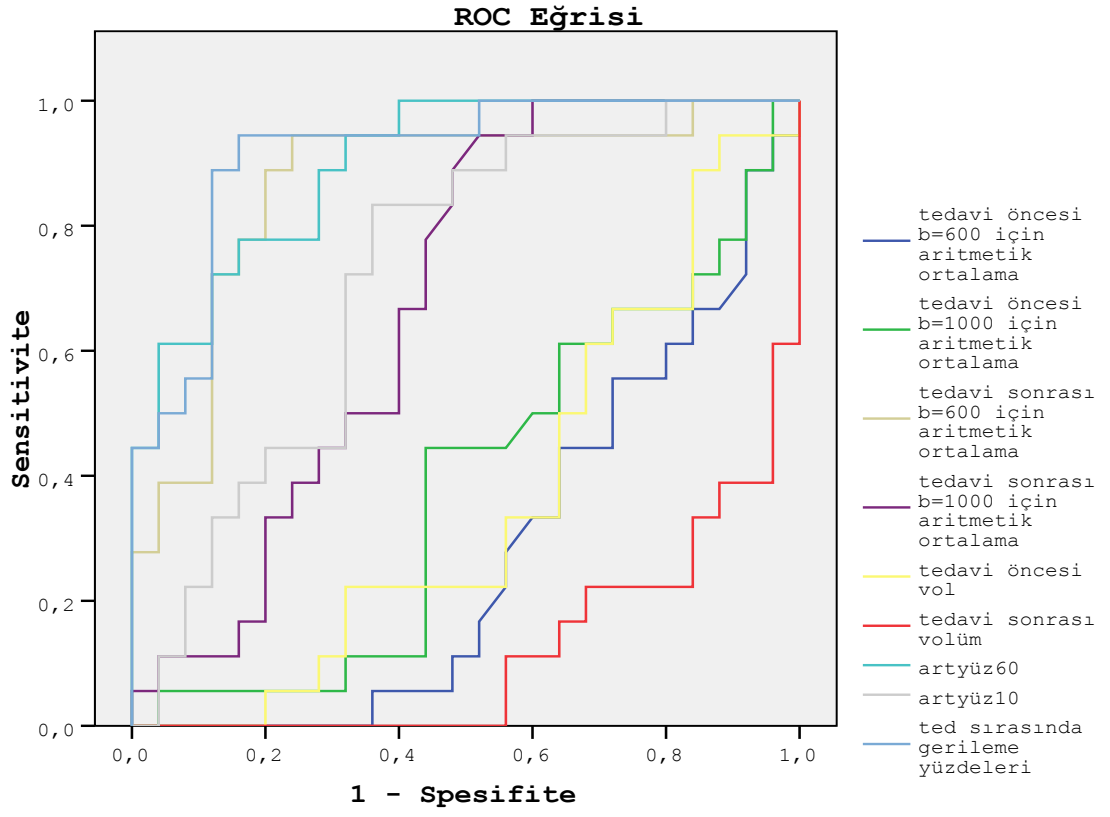


Şekil 7: Tümör regresyon derecesine göre (Ryan) tedaviye yanıt veren ve vermeyenlerde tedavi öncesi ve sonrası ADC değerlerini gösteren boksör torbası grafiği

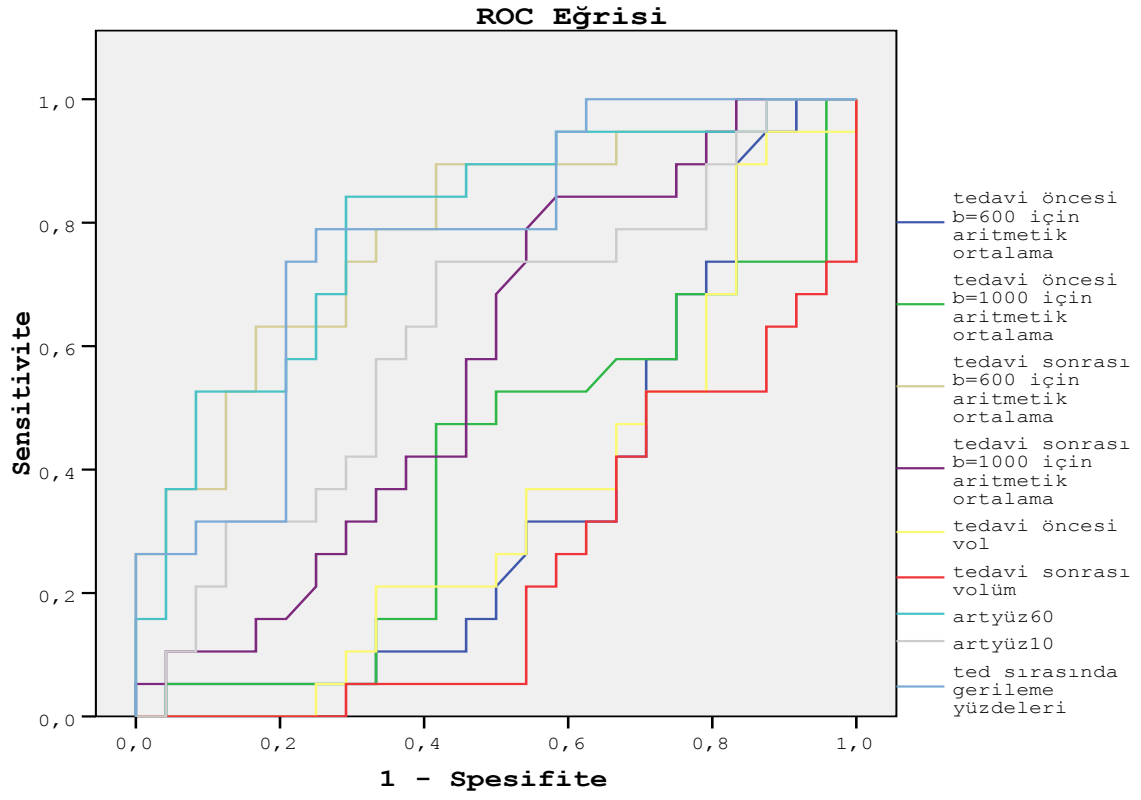
Neoadjuvan KRT sonrasında beş'li skarlama sistemine göre difüzyon kısıtlılığı derecesi değerlendirildi. Difüzyon MRG'de difüzyon kısıtlılığı izlenmeyen ve radyolojik olarak tam yanıt olduğu düşünülen grup ile patolojik değerlendirmede ypT0 olarak değerlendirilip, tümör izlenmeyen grup ve Ryan tümör regresyon derecesine göre 'Derece 1' (Tümörün tamamen ortadan kalkması ya da yoğun fibrozisle mikroskopik adenokarsinom odağının kalması) olarak raporlanan grup arasındaki uyum Kappa ve Mc Nemar testleri ile değerlendirildi. YPT0 olan grup referans alındığında difüzyon MRG'nin duyarlılığı %44, özgüllük %88 olarak hesaplandı. Kappa değeri 0,34 olarak bulundu. y PT0 olan grup için pozitif öngörü değeri %50, negatif öngörü değeri %85 olarak hesaplanmıştır. Ryan tümör regresyon derecesi 1 olan grup referans alındığında difüzyon MRG'nin duyarlılığı %31, özgüllüğü %91 olarak hesaplandı. Kappa değeri 0,25 olarak bulundu. Bu grup için pozitif öngörü değeri %75, negatif öngörü değeri %62 olarak hesaplanmıştır. Bulgular istatistiksel olarak difüzyon MRG'nin tam yanıtı öngörmede özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Kappa değerlerine baktığımızda ise patoloji ile zayıf uyum olduğunu görmekteyiz (Tablo 9).

Tablo 9. Beşli skarlama sistemine göre difüzyon kısıtlılığı derecelendirmesinde difüzyon MRG'nin yPT0 ve Ryan referans standartlarına göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri (%) ile kappa değerleri

	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri(%)	KAPPA
y pT 0	44	88	50	85	0,34
Ryan	31	91	75	62	0,25



Şekil 8: T evresinde gerilemeye göre ROC eğrisi



Şekil 9. Ryan tümör regresyon derecesine göre ROC eğrisi

Tablo 10: T evresinde gerileme ve Ryan gerileme derecesi referans standartlarına göre yapılan ROC eğrilerinde tedavi sonrası b 600, tedavi sonrası b 1000, b 600 ve b1000 artış yüzdeleri ile volüm gerileme yüzdelerinin eğri altında kalan alan değerleri

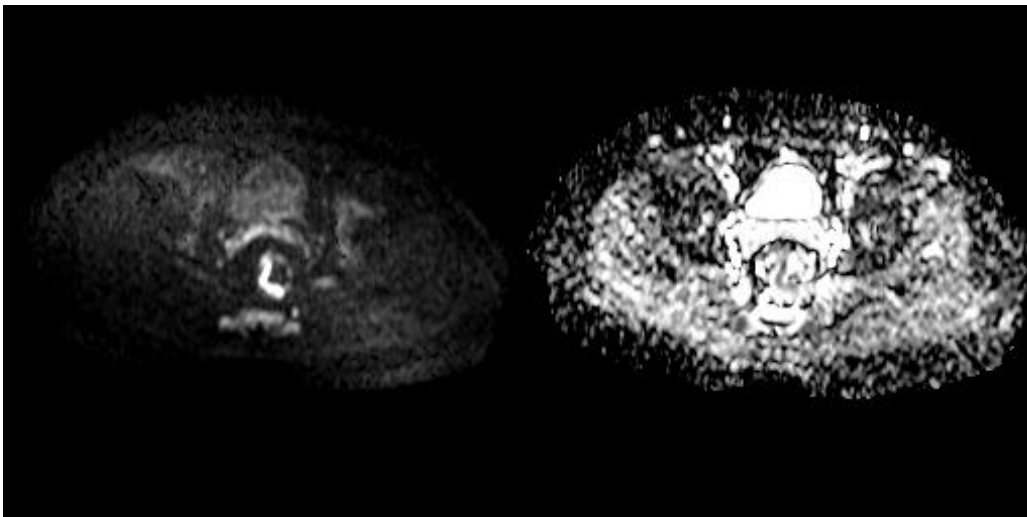
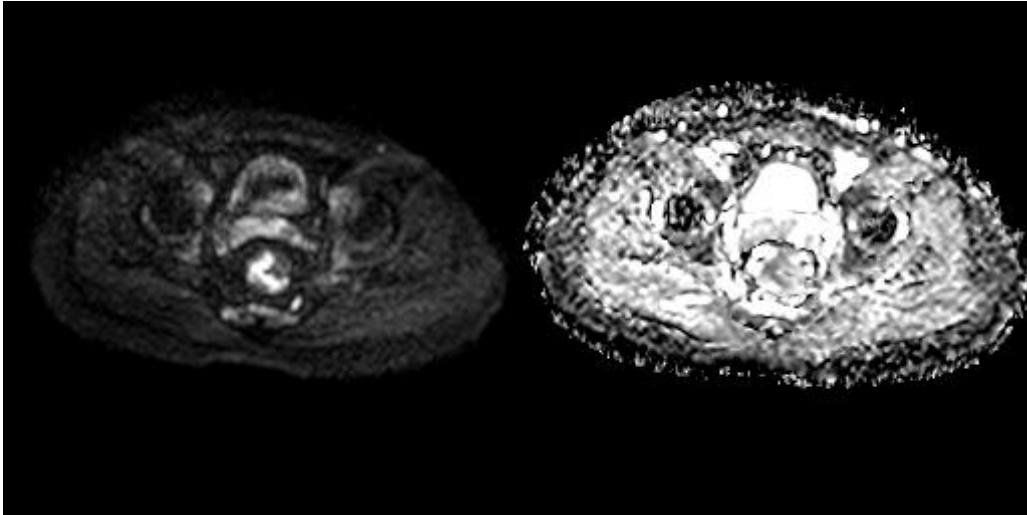
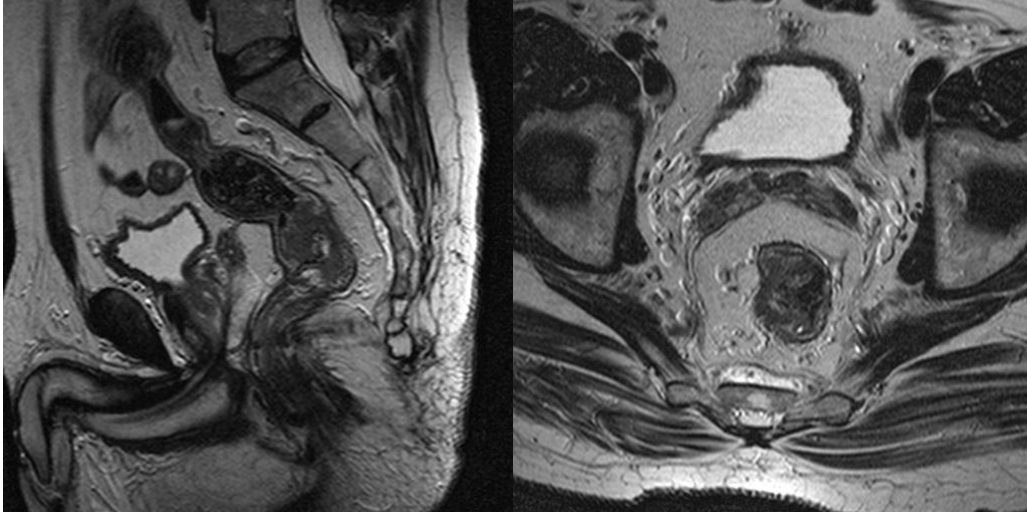
T EVRESİNE GÖRE GERİLEME		EĞRİ ALTINDA KALAN ALAN
	b 600 artış %	0,90
	b 1000 artış %	0,72
	TS b 600	0,86
	TS b 1000	0,68
	Volüm gerileme %	0,91
RYAN GERİLEME DERECESİ	b 600 artış %	0,79
	b 1000 artış %	0,62
	TS b 600	0,78
	TS b 1000	0,57
	Volüm gerileme %	0,77

T evresinde gerileme evre Ryan dereceleme sistemine göre yapılan ROC analizi Şekil 4 ve Şekil 5’de yer almaktadır. T evresinde gerileme referans standart alınarak yapılan ROC eğrisi analizinde KRT ile volüm gerileme yüzdesi için eğri altında kalan alan 0,91, b 600 artış yüzdesi için 0,90 olarak hesaplanmış olup, tedaviye yanıt verenleri ayırt etmede performansları mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası b 600 için eğri altında kalan alan 0,86 olup, T evresinde gerileme olan hastaları öngörmede performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası b 1000 için eğri altında kalan alan 0,68 olup, performansı orta derecededir (Tablo 10).

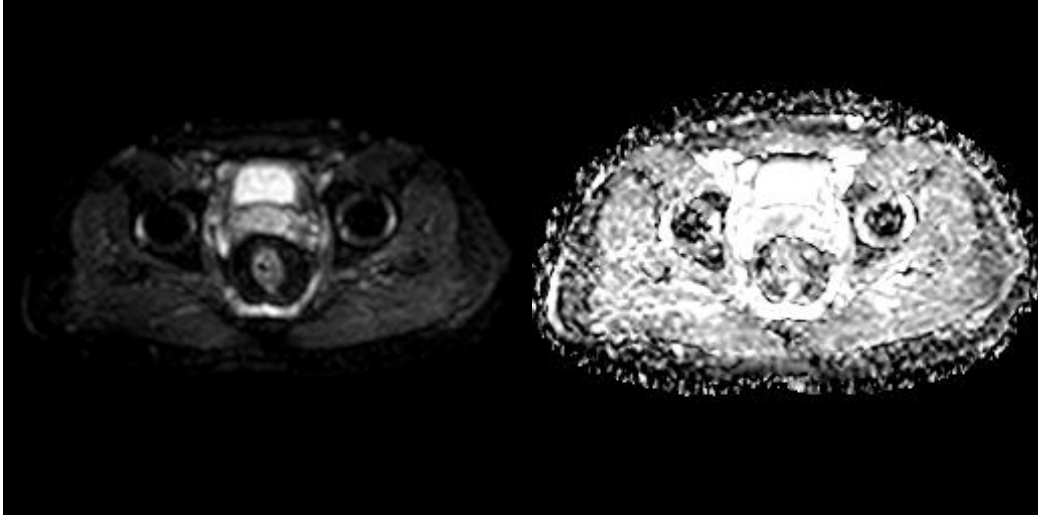
Ryan gerileme derecesi referans standart alınarak yapılan ROC eğrisi analizinde KRT ile volüm gerileme yüzdesi için eğri altında kalan alan 0,77, b 600 artış yüzdesi için 0,79, tedavi sonrası b 600 için 0,78 olarak hesaplanmış olup, tedaviye yanıt verenleri ayırt etmede performansları iyi olarak değerlendirilmiştir. b 1000 artış yüzdesi için eğri altında kalan alan 0,62 olarak saptanmış olup, performansı orta derecededir. Tedavi sonrası b 1000 için eğri altında kalan alan 0,57 olup, Ryan'a göre tedaviye yanıt veren hastaları öngörmeye performansı zayıf olarak değerlendirilmiştir (Tablo 10).

5.OLGU ÖRNEKLERİ

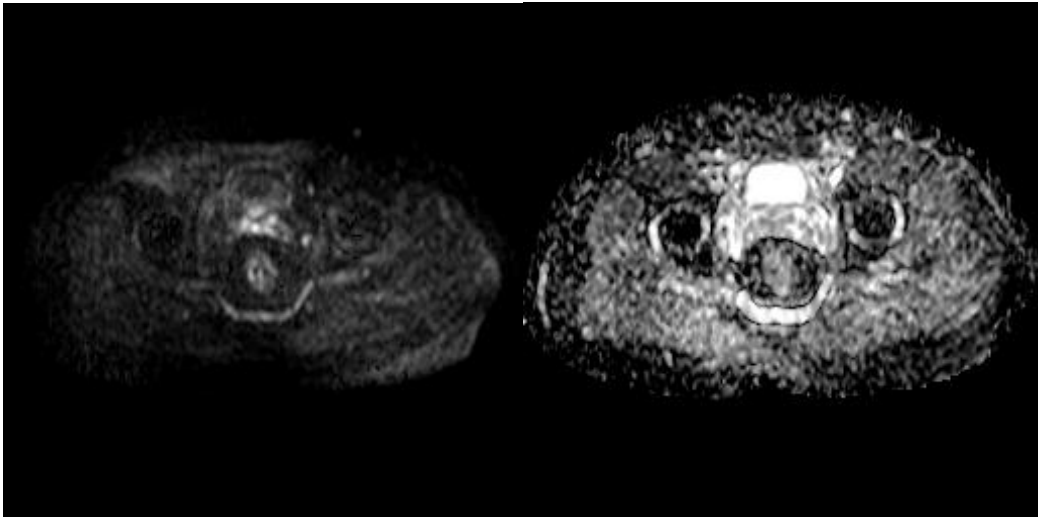
OLGU 1: MD, 70 yaşında erkek hasta.T2 aksiyel ve sagittal YRMR görüntülerinde rektum 1/3 alt kesiminde tümör (m T3b N1), tedavi öncesi b 600 ve b1000 ile elde olunan difüzyon MRG ve ADC haritalarında difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir.



Aynı hastanın tedavi sonrası T2A aksiyel ve sagittal YRMR görüntüleri ile b 600 ve b1000 ile elde olunan difüzyon MRG ve ADC haritaları. m T0 olarak değerlendirilen hastada difüzyon MRG’de difüzyon kısıtlılığı izlenmiyor.

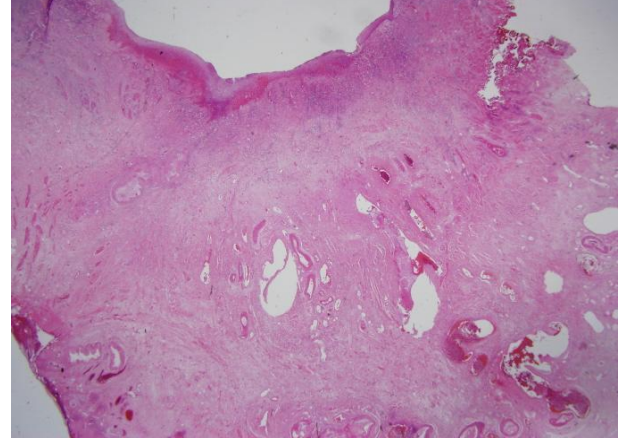
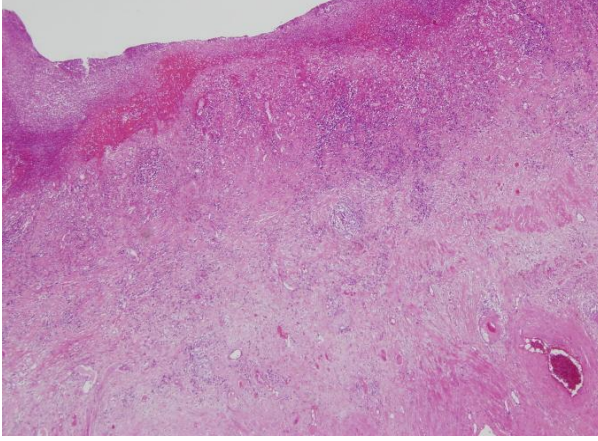


b 600

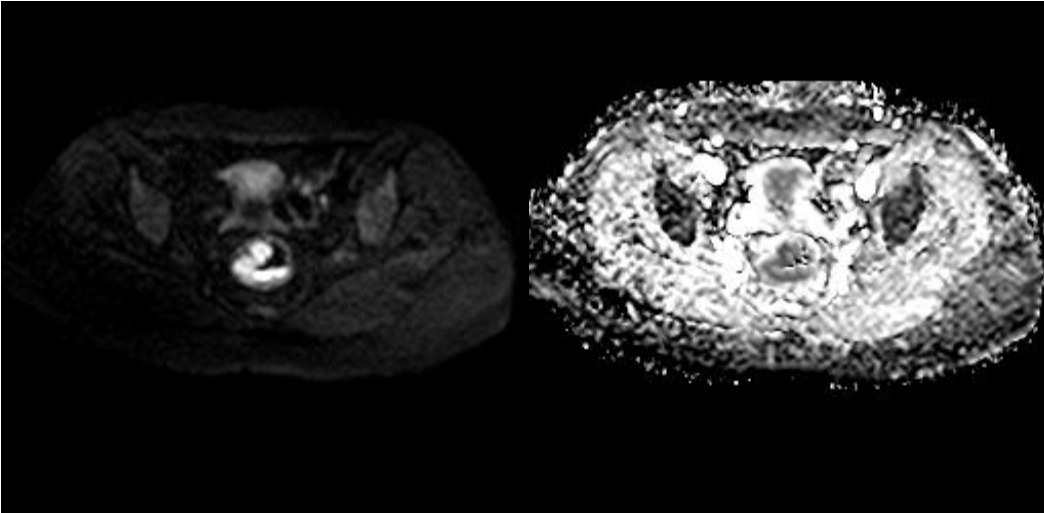
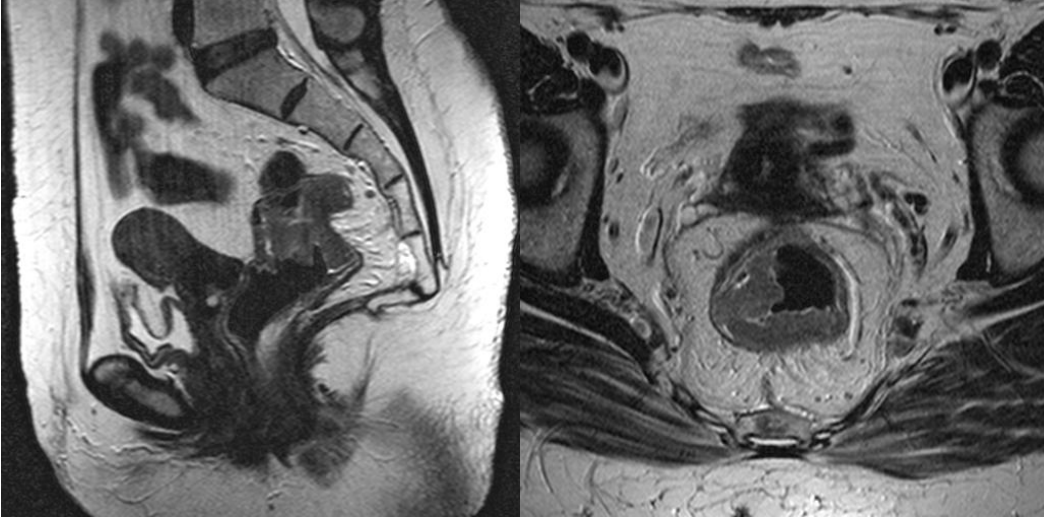


b 1000

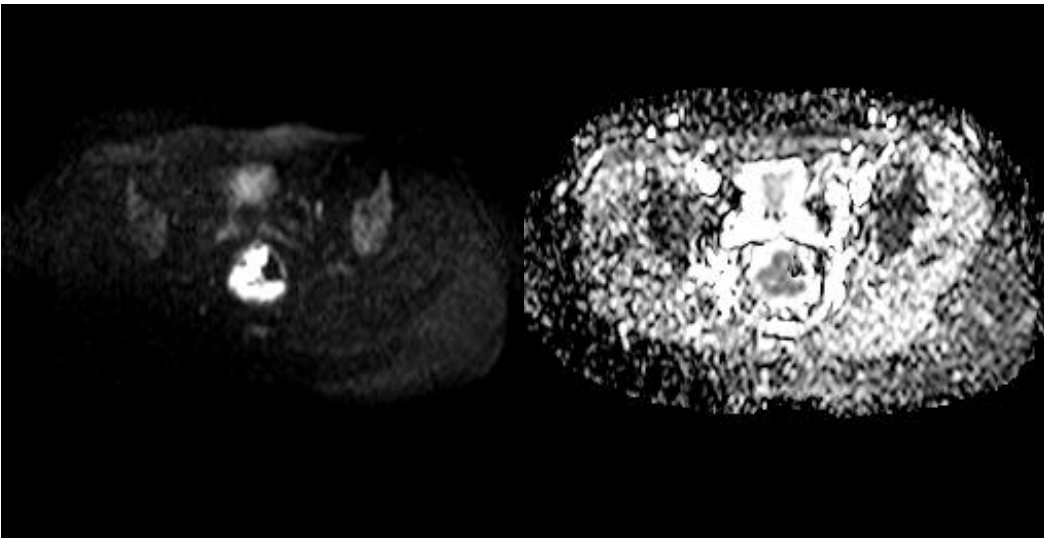
Aynı olguya ait patoloji ypT0, Ryan regresyon derecesi 1. 4 ve 10 BBA (büyük büyütme alanında) geniş fibrozis sahaları ve yoğun lenfosit infiltrasyonu ile karakterize inflamasyon izlenmektedir. Tümör dokusu izlenmemiştir.



OLGU 2: 56 yaşında kadın hasta. T2 aksiyal ve sagittal YRMR görüntülerinde rektum 1/3 orta kesimde posterior sağ lateral yerleşimli tümör (m T2 N1), tedavi öncesi b 600 ve b 1000 ile elde olunan difüzyon MRG ve ADC haritalarında difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir.

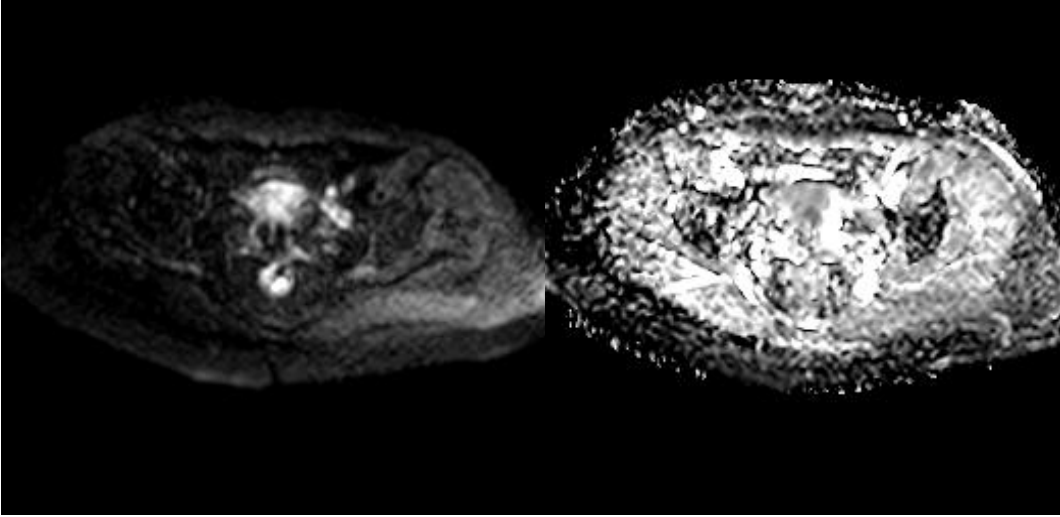
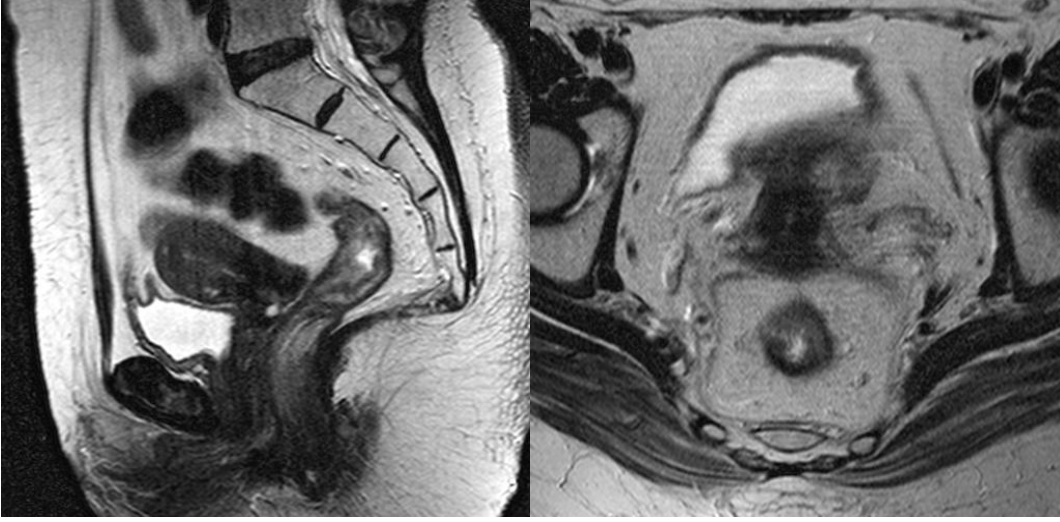


b 600

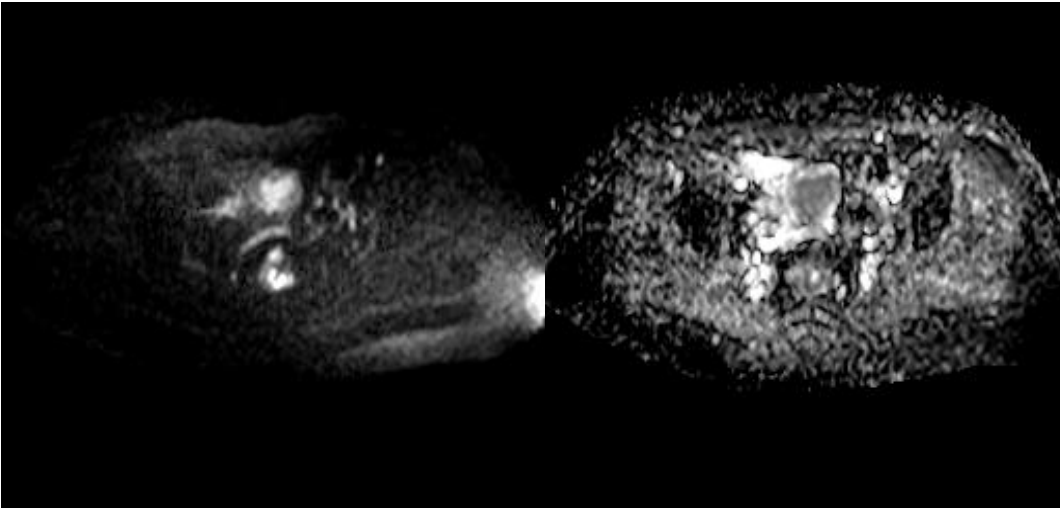


b1000

Aynı olgunun tedavi sonrası T2A aksiyal ve sagittal YRMR görüntüleri ile b 600 ve b1000 ile elde olunan difüzyon görüntüleri ve ADC haritalarında difüzyon kısıtlılığı devam etmektedir. (m T2N0)

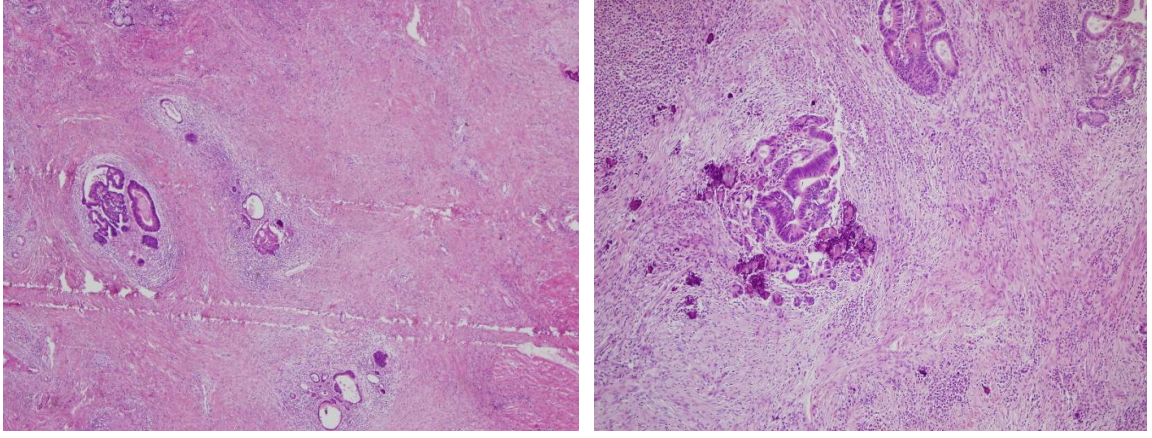


b 600

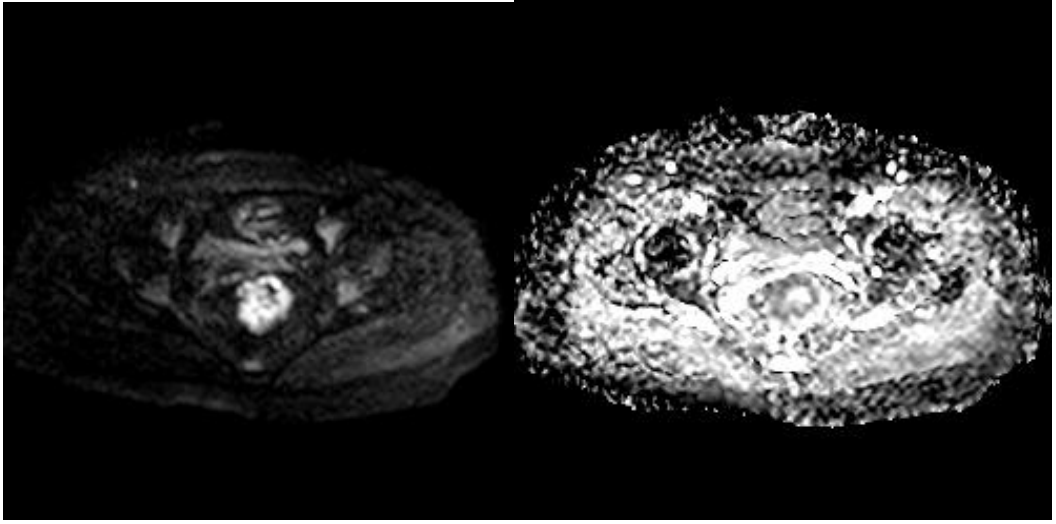
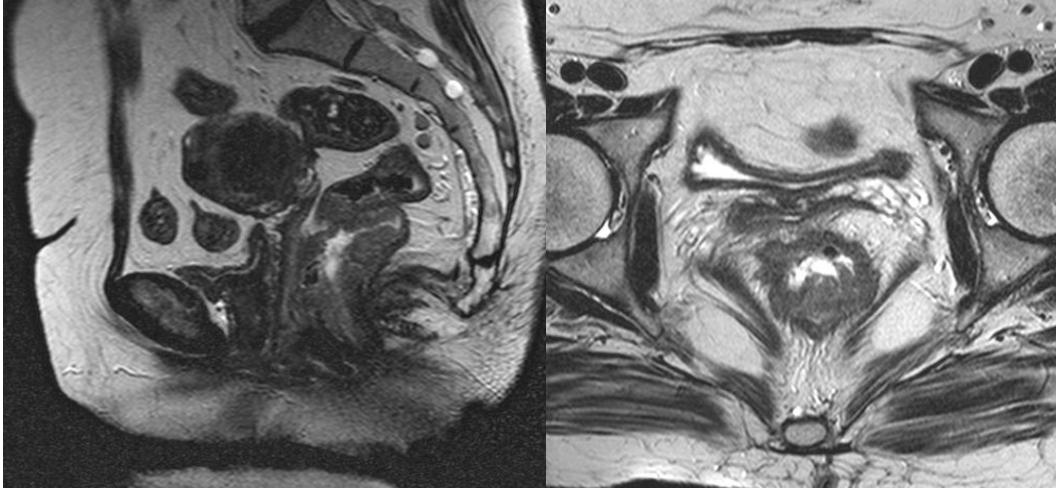


b 1000

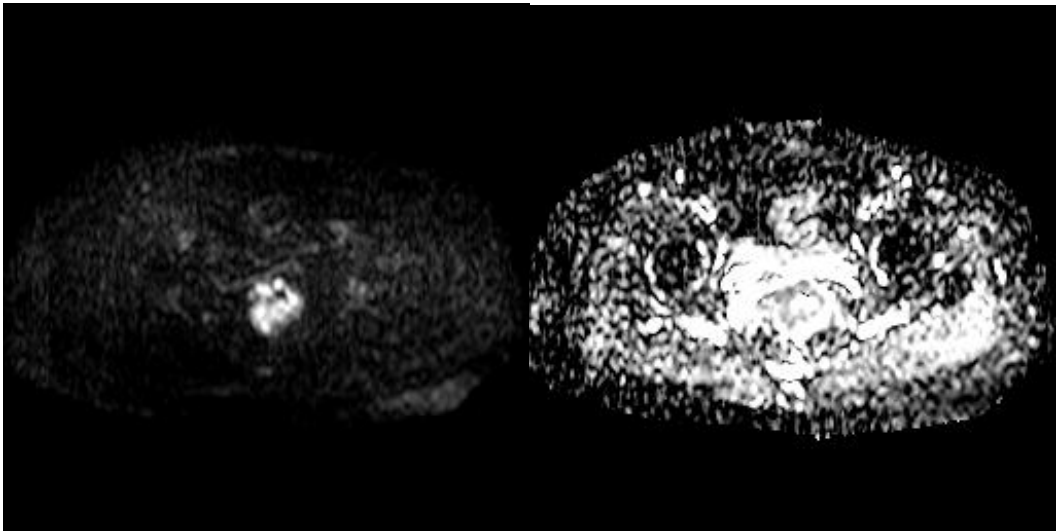
Aynı hastaya ait histopatolojik görünüm.(ypT2, Ryan fibrozis derecesi 2). 10 ve 20 BBA'da fibrozis zemininde inflamatuvar hücreler ve adalar şeklinde adenokarsinom alanları izlenmektedir.



OLGU 3: VM, 60 yaşında kadın hasta. T2 aksiyal ve sagittal YRMR görüntülerinde rektum 1/3 alt kesiminde tümör (m T3c N2), tedavi öncesi b 600 ve b 1000 ile elde olunan difüzyon MRG ve ADC haritalarında difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir.

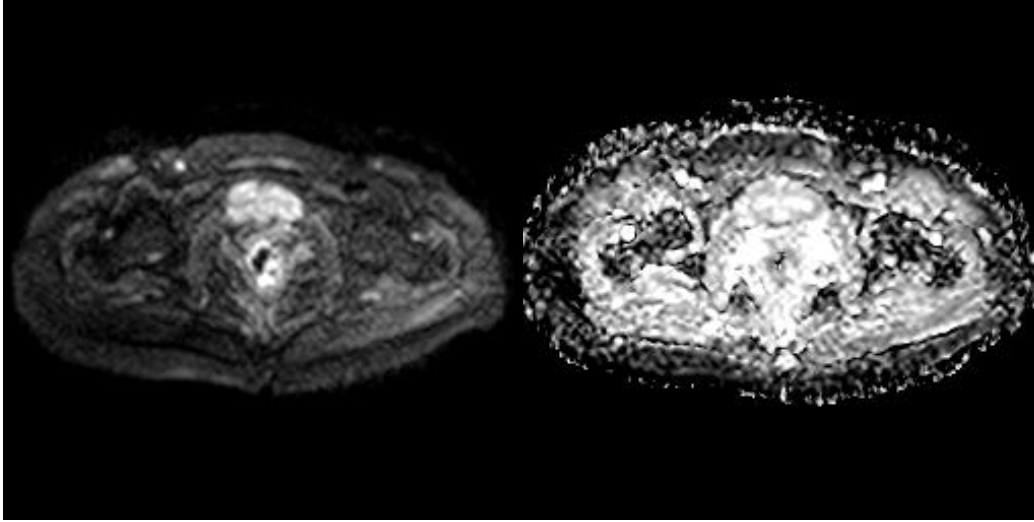
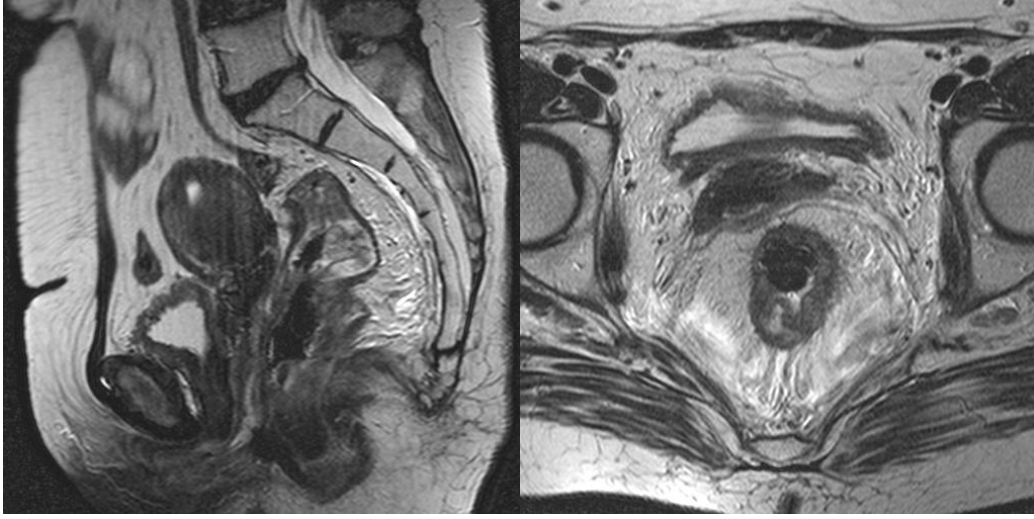


b600

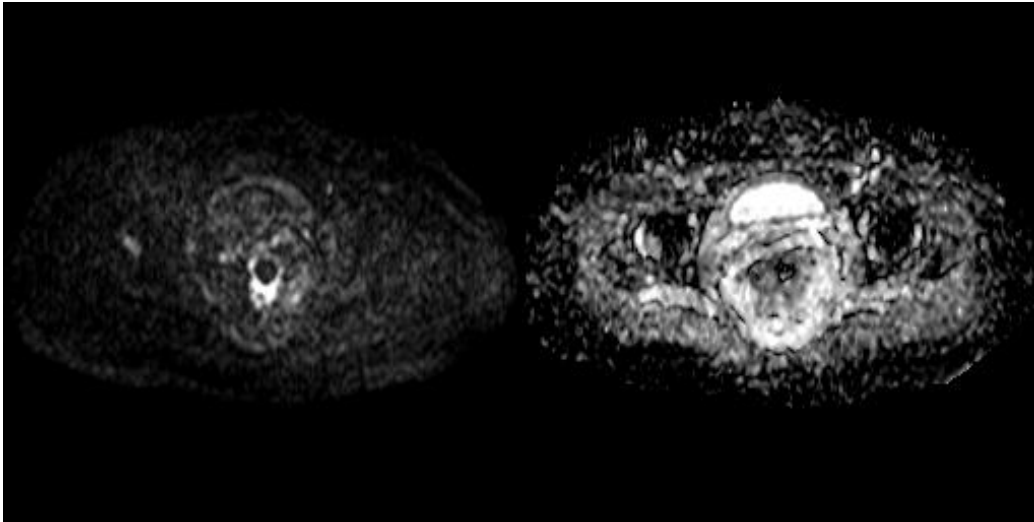


b 1000

Hastanın KRT sonrası T2 aksiyel ve sagittal YRMR görüntülerinde tümör (m T3c N0) sebat etmekte olup, b 600 ve b 1000 ile elde olunan difüzyon MRG ve ADC haritalarında difüzyon kısıtlılığı izlenmektedir.

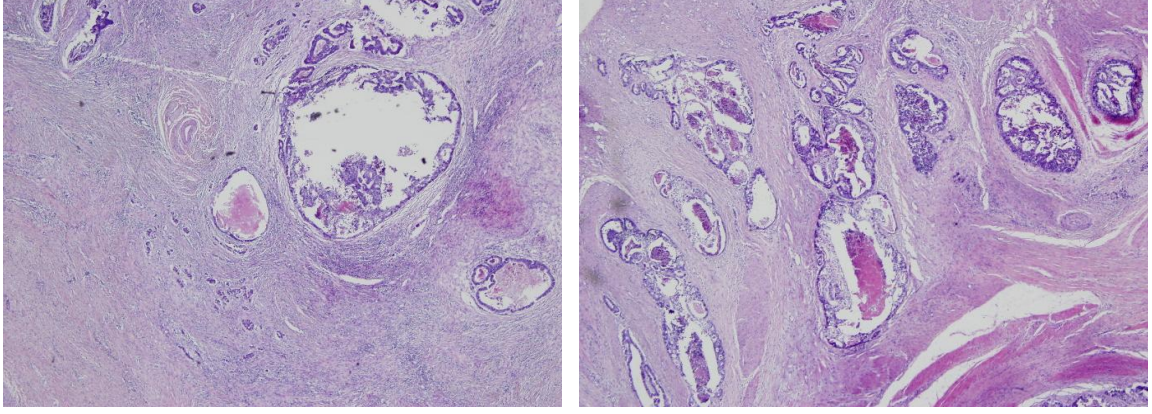


b 600



b 1000

Aynı hastaya ait histopatolojik görünümde(10 BA'da) fibrozis ve yoğun lenfosit infiltrasyonunun izlendiği inflamatuvar zeminde yaygın adenokarsinom alanları izlenmektedir. (ypT4b, Ryan fibrozis derecesi 3)



6.TARTIŞMA

Lokal ileri evre rektum kanserli olgularda preoperatif kemoradyoterapi ile T evresinde gerileme, lokal nüksü ve beş yıllık sağkalımı belirleyen önemli bir prognostik faktördür ⁹². Yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MR inceleme, iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, geniş FOV ile mezorektal fasyayı gösterebilmesi nedeniyle rektum kanserini evrelemede optimal görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, neoadjuvan tedavi sonrası tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında fibrozis ile tümör dokusunu ayırt etmede zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Cerrahi teknik, kemoterapi ve radyoterapinin çoklu kullanım protokollerindeki gelişmelerin temel hedefi, primer kanserin lokal nüksünün önlenmesi, sağ kalımın artırılması ve yaşam kalitesinin korunmasıdır ⁴⁵.

Orta ve distal yerleşimli lokal ileri rektum tümörlerinde neoadjuvan tedaviler, elde edilen avantajları nedeniyle altın standart olma yolunda çok önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Patolojik tam yanıt hastalıksız sağkalımı arttıran ve rekürrens ihtimalini azaltan iyi bir prognostik faktördür. Neoadjuvan tedavi rejimlerindeki son gelişmeler tam yanıt oranlarını arttırmıştır. Tam yanıt oranı literatürde %5-33 arasında değişmektedir ⁸⁵. Bu nedenle araştırmacılar arasında neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren seçilmiş hastalarda tamamlayıcı total mezorektal eksizyonun gerekliliği konusunda anlaşmazlık bulunmaktadır. Habr Gama ve arkadaşları seçilmiş hasta grubunda bekle ve gör prensibini önermektedir. Ancak bazı hasta gruplarında neoadjuvan KRT protokolleri yetersiz kalabilmektedir. KRT tedavisine tam yanıt vereceği öngörülen hastaların ya da çevresel cerrahi sınır negatifliğinin yeterli olarak elde edilemeyeceği ve KRT'ye yanıt vermeyeceği düşünülen grubun önceden belirlenmesi onkolojik sonuçlar açısından önem taşımaktadır. Doğru tedavi planlaması yapabilmek için operasyon öncesi doğru evreleme esastır.

Difüzyon ağırlıklı MR inceleme tümör tanısı ve karakterizasyonu yanısıra kemoradyoterapi ile tedaviye yanıtın izleminde de onkolojide kullanılmakta olan non invaziv bir görüntüleme yöntemidir ⁹³. Hızlı teknolojik gelişmeler yeni görüntüleme yöntemlerini gündeme getirmiştir. Difüzyon ağırlıklı MR inceleme non invaziv olması, ekzojen kontrast madde gerektirmemesi, renal fonksiyon

bozukluğu olan hastalarda güvenli olması, iyonizan radyasyon içermemesi, sayısal değerlendirmeye olanak sağlaması ve hızlı görüntüleme gibi avantajları ile karşımıza çıkmaktadır. Onkolojide rekürren kanserin saptanmasında, rezidüel aktif tümörün tedavi sonrası değişikliklerden ayırt edilmesinde, kemoradyoterapi tedavisi öncesinde ve sonrasında tedaviye yanıtın izleminde ve evrelemede, lenf nodu tutulumunu belirlemede difüzyon MRG'nin etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁹³.

Tümör sellülaritesi ile ADC değerleri arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Malign tümörler, rastgele organize olmuş, yoğun grup oluşturmuş, organizasyonu bozulmuş hücrelerden meydana gelmektedir. Bu organizasyon bozukluğu tümör dokusunda ekstraselüler mesafede daralmaya neden olur ve bununla bağlantılı su moleküllerinin hareketinde kısıtlanma meydana gelir. Bu da difüzyon ağırlıklı görüntülere difüzyon kısıtlanması şeklinde yansımaktadır. Çünkü difüzyon ağırlıklı görüntüleri oluşturan hareketli protonlardaki sinyal kaybıdır. İlk olarak beyin tümörleri üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada düşük dereceli gliomların ADC değerlerinin yüksek dereceli gliomlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir⁷². Yine meme lezyonları üzerinde yapılan birçok çalışmada yüksek sellülarite gösteren malign meme lezyonlarında ADC değerlerinin benign lezyonlar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Günümüz koşullarında tümör sellülaritesi hakkında bilgi veren tek görüntüleme yöntemi difüzyon ağırlıklı görüntülemedir⁹⁴. Meme kanseri, sarkom, gliom, karaciğer tümörü ve prostat kanseri üzerinde yapılan prelinik çalışmalar yanısıra rektum kanseri ve meme kanseri hastalarında yapılan klinik çalışmalarda tedavi ile ADC değerlerinin arttığı saptanmıştır. ADC değerlerindeki bu artış kemoradyoterapi ile oluşan nekroz ve hücresel hasarın sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır⁹⁵.

Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. Birimi gradiyentin gücü ve süresini yansıtan mm²/saniye olan bir parametredir. Gradiyent şiddeti arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Bu nedenle “b” değeri yüksek seçilen incelemelerin difüzyon ağırlıkları fazladır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b = 0 s/mm²) ve maksimum (b = 1000 s/mm²) iki adet “b” değeri kullanılması önerilmektedir. “b = 0” değerli difüzyon

görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “b=1000” x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır ^{96,97}.

Ichikawa ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri gibi b değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 zamanı gibi faktörler, ADC ölçümlerini nispeten daha fazla etkilemektedir. O nedenle Ichikawa ve arkadaşlarının abdominal difüzyon çalışmaları için 400 s/mm²’nin üzerindeki değerlerin ADC ölçümlerini daha doğru olarak yansıtabileceğini belirtmişlerdir ⁹⁸. Bizim çalışmamız da b=0, b=600 ve b=1000 s/mm² değerleri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak yine Ichikawa ve arkadaşları büyük b değerlerinin kullanıldığı difüzyon ağırlıklı imajların görüntülerin kalitesinin düşük olduğunu ve bunun değerlendirmeyi güçleştirdiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız b değerlerinde difüzyon ağırlıklı imajlarda yeterli görüntü kalitesi elde edilebilmiştir. Özellikle b=1000 değerinde elde edilen izotropik difüzyon görüntüde difüzyon kısıtlanması olan alanlar kolaylıkla seçilebilmiştir. ADC haritaları, hastalarımızın tamamında değerlendirme için uygun bulunmuştur.

Biyolojik dokularda perfüzyon, ısı değişiklikleri, manyetik duyarlılık ve dokudaki hareket difüzyon ölçümünü etkilemektedir. Ancak bunların katkısıyla ortaya çıkan ADC ölçümleri de, lezyon karakterizasyonunda anlamlı sonuçlar vermektedir ⁹⁹.

Onkolojik radyolojide tümör volüm hesaplaması kemoradyoterapiye yanıtı değerlendirmede birçok kanserde olduğu gibi rektum kanserinde de kullanılmakta olup, Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör volüm azalması ile histopatolojik olarak elde edilen yPT evrelemesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁰. Tedavi sonrası tümör volümü ve volüm gerileme oranları yPT evresinde gerileme olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p=0,04). Ancak Kim ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada KRT sonrası tümör volüm azalma oranları ile Ryan tümör regresyon derecesi ya da ypT evre gerilemesi arasında korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) ¹⁰¹.

Sun ve arkadaşlarının uzak metastazı olmayan lokal ileri evre rektum kanserli 37 hasta ile yaptığı bir çalışmada tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1., 2. haftalarda ve cerrahi öncesi ADC değerleri (b=1000 s/mm²) ölçülmüştür. Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra elde edilen ADC artış yüzdeleri, T evresinde

gerileme olan grupta %24,3 iken, T evresinde gerileme olmayan grupta %3,7 olarak bulunmuştur ¹⁰² Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra, 2 hafta sonra elde edilen ADC değerlerindeki artış yüzdeleri, T evresinde gerileme olan hastalarda, T evresinde gerileme olmayan hastalara göre belirgin yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu çalışmada tedavi öncesi ADC değerleri (b 1000) tedaviye yanıt veren grupta, tedaviye yanıt vermeyen gruba göre daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca cerrahi öncesi kemoradyoterapi ile T evresinde gerileme olan ve olmayan iki grup arasında ADC artış yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda KRT ile tedavi sonrası ADC değerlerinin (b 600 ve b 1000) T evresindeki gerilemeye göre tedaviye yanıt veren ve vermeyen grupların her ikisinde de arttığı izlenmiştir. ADC artış yüzdeleri T evresinde gerileme olan grupta ortalama %102,73 iken, T evresinde gerileme olmayan grupta ortalama %30,04 olarak hesaplanmış olup, iki grup arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.001$). Ryan tümör regresyon derecesi referans standart alındığında b 600 için ADC artış oranı % 89,86 iken, tedaviye yanıt vermeyen grupta %37,21 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde cerrahi öncesinde elde edilen ortalama ADC değerleri, tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında karşılaştırıldığında tedavi öncesi b 600 için $p=0.01$, tedavi sonrası b 600 değerleri için $p=0,001$, b 1000 için 0,04 olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ancak bizim çalışmamızda kemoradyoterapi tedavisi devam ederken ADC değerlerinin erken dönemdeki değişikliklerini belirlemek için ara değerlendirme yapılmamıştır.

T evresinde gerileme olmayan grubun kemoradyoterapiye duyarlılık derecesinin daha düşük olduğu görülmektedir. Rektal kanserli hastalarda ADC değerlerindeki artış T evresi gerilemesini öngörmeye uygun bir belirteç olarak kullanılabilir ¹⁰². Sun ve arkadaşları çalışmalarında T evresinde gerileme olanlarda da olmayanlarda da tümör volümlerinde azalma tespit etmişlerdir. Ancak tümör volümlerindeki gerileme oranları göz önüne alındığında tedaviye yanıt veren ve

vermeyenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.29$)¹⁰². Biz çalışmamızda tedavi sonrası volüm ve volüm gerileme yüzdelere baktığımızda tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu bulduk ($p=0.001$). Yüksek rezolüsyonlu MR inceleme ile aksiyal ve sagittal düzlemde 3 boyutta tümör boyutu hesaplanarak elde edilen volüm klinik uygulamada halen kullanılmakta olan güvenli, kolay ve hızlı bir yöntemdir. Ancak uzunlukların çarpımı ile elde edilen bu volüm ölçüm yönteminde tümör şeklinin irregüleritesi ve sınırlarının düzensiz olması göz önüne alınmamaktadır. ROI kullanılarak yapılan volüm ölçüm yönteminde tümörün sınırları çizilerek alan ve volüm hesaplanmaktadır. Biz çalışmamızda volüm ölçümünü tümör sınırlarının düzensizliğinden etkilenmemek için manuel ROI çizimi ile elde ettik. Bu nedenle volüm ölçümündeki yöntemin istatistiksel anlamlılığı etkilediğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda tedaviye yanıt veren grubu ayırt etmede ROC analizi ile volüm gerileme yüzdesi için sınır değeri %56 olarak belirlenmiştir.

Dzik-Jurasz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metastatik hastalığı olmayan 14 lokal ileri evre rektum kanserli hastanın tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutları ve ortalama ADC değerleri saptanmış ve tedaviye yanıt varlığı WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Tümör boyutlarında %50'nin altında gerileme gösterenler tedaviye yanıt vermeyen, %50'nin üzerinde boyutsal küçülme gösterenler ise tedaviye yanıt verenler grubunda değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ortalama ADC değeri ile kemoradyoterapi sonrası tümör boyut değişim oranı arasında güçlü negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0.001$). Ayrıca tedaviye yanıt veren grubun tedavi öncesi ortalama ADC değerlerinin tedaviye yanıt vermeyenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁰³. Biz de bu çalışmamızda benzer şekilde tedaviye yanıt veren grupta hem b 600 için hem de b 1000 için tedavi öncesi ortalama ADC değerlerinin tedaviye yanıt vermeyen gruba göre daha düşük olduğunu bulduk. Ancak tedaviye yanıt veren ve vermeyen ayırımında biz boyutsal azalma oranını değil T evresinde gerileme ve Ryan derecelendirmesini referans aldık. Çünkü KRT tedavisi alan rektum tümörlü bir hastada kitlesel lezyonun boyutu küçülmekle birlikte fibrozis alanı içinde ektramural invazyon bulunabilir ve bu da ypT evresinin T3 olması demektir. Biliyoruz ki prognoz kolorektal kanserin patolojik evresi ile paralellik gösterir ve

T3-T4 rektum kanserlerinde görülen ektramural invazyon kötü prognostik bir bulgudur.

Lemaire ve arkadaşları hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi düşük ADC değerlerinin 5 FU tedavisine duyarlılığı ön görmede etkili olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada yüksek tümör ADC değerlerinin nekrotik kesimdeki artmış ekstrasellüler sıvıya bağlı olduğu ve yüksek ADC değerleri ile tedaviye zayıf yanıt arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir ¹⁰⁴.

Kim ve arkadaşlarının uzak metastazı olmayan, MRG değerlendirmeye göre T3 ve T4 rektum tümörü olan 34 hasta ile yaptığı prospektif bir çalışmada tedavi öncesi tümör ADC değerleri, tümör volümü, ADC artış oranları, volüm azalma oranları hesaplanmış, tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$)¹⁰⁰. Bu çalışmada da diğer çalışmalarda olduğu gibi tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda tedavi öncesi ADC değerleri karşılaştırılmış ve yanıt veren grupta ADC değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. T evresinde gerileme referans standart alındığında yanıt veren grupta ortalama ADC değeri $0,87\pm0,03$, Mandard'ın 5'li fibrozis dereceleme sistemi referans alındığında ise ortalama ADC değeri $0,89\pm0,06$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda T evresinde gerileme referans standart alındığında tedaviye yanıt veren grupta b 600 için tedavi öncesi ADC değeri $0,63\pm0,10$, Ryan regresyon derecesi referans standart alındığında b 600 için ADC değeri $0,66\pm0,10$ olarak bulunmuştur. Bu değerler tedaviye yanıt vermeyen gruba göre daha düşüktür. T evre gerilemesi referans standartına göre, tedavi öncesi b 600 ile tedavi sonrası b 600 ve b 1000 için p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ayrıca tedavi sonrası volüm ve volüm gerileme yüzdelerine baktığımızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Kim ve arkadaşlarının 76 lokal ileri rektum kanserli hastada yaptığı çalışmada b 600 ve b 1000 için ADC değerleri ölçülmüştür. Tedavi sonrası ADC değerleri tedaviye tam yanıt veren grupta tedaviye tam yanıt vermeyen gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Tedavi öncesi ADC değerleri ise tedaviye tam yanıt veren ve tam yanıt vermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ($p=0,40$) ¹⁰⁵. Bu çalışmada diğer çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan farklı olarak tedaviye tam yanıt vermeyen grup kısmi yanıt veren ve az yanıt veren olarak ayrılmış ve bu iki grup arasında ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,60$). ADC artış oranlarına baktığımızda ise tedaviye tam yanıt veren grupta artış oranı 70 ± 23.5 , tam yanıt vermeyen grupta ise $30,2\pm21.7$ olarak hesaplanmıştır ($p<0,001$). Tedavi sonrası tam yanıt veren ve vermeyeni ayırt etmek için sınır ADC değeri $1,30 \times 10^{-3}$ s/mm² olarak belirlenmiştir. Lokal ileri evre rektum kanserli hastaların neoadjuvan tedavisinde T evresinde gerileme olanla olmayanı ayırt etmede ADC sayısal bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir ¹⁰⁵. Bu çalışmada tedavi öncesi ADC değerleri patolojik tam yanıt veren grubu tahmin edemediği gibi, tedaviye tam yanıt vermeyen grupta zayıf yanıt verenle kısmi yanıt vereni de ayırt edememektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak tedavi öncesi ADC değerleri T evresinde gerileme olan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($P=0,01$). Bu da tedaviye yanıt verecek grubu öngörmeye ADC değerlerinin biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası tam yanıt veren ve vermeyeni ayırt etmek için sınır ADC değeri ($b=600$) $1,03 \times 10^{-3}$ mm²/sn olarak belirlenmiştir.

Kim ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada difüzyon ağırlıklı incelemede, ADC ölçümü yapmaksızın tedavi sonrası difüzyon kısıtlılığı derecesi ile kalitatif değerlendirme yapmışlar ve difüzyon ağırlıklı MR incelemenin klasik yüksek rezolüsyonlu MR incelemeye katkısını araştırmışlardır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin tedaviye iyi yanıt veren grup ile zayıf yanıt vereni ayırt edebileceğini ifade etmişlerdir ⁹. Çalışmamızda patoloji tarafından YPT0 olarak raporlanan ve tedaviye tam yanıt olan grup referans alınarak yapılan kalitatif difüzyon kısıtlılığı değerlendirmesinde difüzyon MRG'nin duyarlılığı %44, seçiciliği %88, kappa değeri 0,34, Ryan tümör regresyon derecesi 1 olan grup referans alınarak yapılan kalitatif difüzyon kısıtlılığı değerlendirmesinde ise difüzyon MRG'nin duyarlılığı %31, seçiciliği %91,6, kappa değeri 0,25 olarak bulundu. Bulgular istatistiksel olarak difüzyon MRG'nin tam yanıtı öngörmeye seçiciliğinin yüksek, ancak duyarlılığının düşük olduğunu göstermektedir. Kappa değerlerine baktığımızda ise patoloji ile zayıf uyum olduğunu görmekteyiz ($Kappa=0,34$).

Çalışmamızın sınırlılıklarına bakacak olursak; en büyük dezavantajı az sayıda hasta grubundan oluşmasıdır. Çalışmamıza başlarken, hasta sayımızın daha yüksek olacağını öngörmekteydik.

Tümör evre gerilemesini tanımlamada ilk MR incelemedeki mT evresi ve cerrahi sonrası ypT evresi standart olarak alınmıştır. Ancak T3 evresindeki hastalar heterojen bir grup oluşturmaktadır. Ektramural invazyon derinliğine göre T3a, T3b, T3c ve T3d olarak ayrılmakta olup, 5 mm'den derin ektramural invazyonun kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir¹⁰⁶. Ancak çalışmamızda T3 hastaların alt gruplandırması göz önüne alınmamıştır.

Musinöz tümörler adenokarsinomlara göre daha yüksek ADC değerlerine sahiptir. Musinöz tümörlü hastalarda konvansiyonel yüksek rezolüsyonlu MR inceleme ile hastalık aktivitesini tahmin etme halen tartışmalıdır. Bunun nedeni de radyolojik olarak inaktif musin gölcüklerinden rezidüel tümörü ayırt etmenin mümkün olmayışıdır. Difüzyon ağırlıklı MR inceleme de musinöz tümörlerde inaktif musin gölcüklerinden rezidüel tümörü ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle musinöz tümörlü hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yüksek b değerlerinin kullanıldığı difüzyon ağırlıklı MR incelemede rektal duvar anatomik detaylarını ayırt etmek mümkün değildir. Çünkü zemindeki sinyal intensitesi baskılanmıştır. Bu nedenle tek başına difüzyon MR inceleme sınırlı uzaysal rezolüsyonu ve konvansiyonel incelemeye göre rölatif sinyal/gürültü oranı azlığı nedeni ile tanı ve tedaviye yanıtın izleminde tek başına yeterli değildir.

Diğer bir sınırlılık histopatolojik olarak KRT'e yanıtı değerlendirmede kullanılan fibrozis derecelendirme sistemindedir. Literatürde benzer çalışmalarda Mandard'ın 5'li derecelendirme sistemi kullanılmış ve derece 1 ile 2 tedaviye yanıt verenler; 3,4,5 olanlar ise yanıt vermeyenler sınıfında değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda Patoloji Anabilim Dalı raporlarında Ryan ve arkadaşlarının 2005 yılında tanımladığı 3'lü derecelendirme sistemi kullanıldığından bu sistemi referans olarak aldık. Bu sistemde derece 1'i yanıt veren derece 2 ve 3'ü yanıt vermeyen gruba dahil ettik. Ancak derece 2 fibrozis olarak saptanan hastalar da tedaviye bir miktar yanıt vermektedir. Ancak biz bu hastaları parsiyel yanıt olarak sınıflamadık.

Hastaların konvansiyonel MR ve difüzyon MR incelemeleri iki araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Ancak ADC değerlerinde gözlemciler arası uyum bu araştırmada değerlendirilmemiştir.

Ayrıca 3 Tesla MR cihazları ile yapılan difüzyon MR çalışmalarında daha iyi görüntü kalitesi elde edildiğini gösteren yayınlar mevcuttur^{107,108}.

7.SONUÇ

Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde difüzyon MR incelemenin kullanımı son zamanların ilgi çeken araştırma konusudur. Önemli avantajlarından biri ADC ölçümü yapılarak sayısal veriler elde edilebilmesidir. Çok kısa uygulanma süresi, kontrast kullanımı gerektirmemesi ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeye göre ucuz bir inceleme olması üstünlüklerini oluşturmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinden en önemli üstünlüğü, günümüz koşullarında tümör sellüleritesi hakkında bilgi veren tek görüntüleme yöntemi olması nedeni ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde erken dönemde sayısal bilgiler sağlayabilmesidir. Yapılan çalışmalar tedaviye yanıt verecek grubu ön görmede ADC değerlerinin biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri ve volüm gerileme yüzdeleri tedaviye yanıtı öngörmede anlamlı bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası volüm değerleri ve volüm gerileme yüzdeleri tedaviye yanıt veren vermeyen ayrımında istatistiksel olarak daha anlamlı görünmektedir.

Sonuç olarak, rektum kanserinde tedavi sonrası sellüler dansitede azalma, hücre membran yapısında bozulma ile lezyonlarda difüzyon kısıtlanması azalmakta ve ADC değerleri artış göstermektedir. Buna bağlı olarak kemoradyoterapi sonrası tedaviye yanıtın erken dönemde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin, yakın gelecekte görüntü kalitesini artıracak teknik gelişmeler sayesinde, çok kısa sürede elde edilen, ucuz, hasta memnuniyetini artıracak bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanmış lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda difüzyon ağırlıklı MRG'nin tedaviye yanıtın değerlendirilmesine katkısını incelemek ve tümör volüm ölçümü ile ADC değerlerinin tedaviye yanıtı ön görmedeki etkinliğini karşılaştırmaktır.

Materyal Metod: Endoskopik biyopsi ile rektum kanseri tanısı alarak neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan 43 hasta (ortalama yaş:62,5; 19 kadın, 24 erkek)'nin tedavi öncesi ve sonrasında T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntüleri prospektif olarak değerlendirildi. 1,5 Tesla MR cihazında aksiyal planda, single shot spin eko sekansı ile her 3 yönde (x, y, z), 3 farklı b değerinde (b=0, b=600 ve b=1000 mm²/s) difüzyon duyarlı gradientler uygulanarak difüzyon ağırlıklı görüntüler ve ADC haritaları elde edildi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama tümör volümleri (cm³), b 600 ve b1000 için ortalama ADC değerleri hesaplandı ve Paired sample t test ile karşılaştırıldı. ADC artış oranları ve tümör volüm gerileme oranları (%) iki referans standarda; "T evresinde gerileme ve Ryan tümör regresyon derecesine göre" tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplarda Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Patolojik değerlendirmeye göre T evresinde gerileme olan (n=18) ve olmayan (n=25) hastalar belirlendi. Neoadjuvan tedavi, öncesi ortalama tümör ADC değerleri T evresinde gerileme olan grupta gerileme olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. (b 600: $0,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,10$; $p < 0,001$, b 1000: $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,15$). KRT tedavisi sonrasında T evresinde gerileme olan grupta ortalama tümör ADC değerlerinin b 600 için $0,63(\pm 0,11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'den $1,26(\pm 0,23) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'e; b 1000 için $0,87(\pm 0,15) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'den $1,53 (\pm 0,34) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ 'e yükseldiği saptandı. Ortalama ADC artış yüzdesi T evresinde gerileme olan grupta, gerileme olmayan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Ortalama tümör volümü azalma yüzdesi tedaviye yanıt veren grupta vermeyen gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı (% 76,02 ve % 41,72, $p=0,001$).

Sonuç: Neoadjuvan KRT ile tedavi görmüş rektum tümörlerinde ortalama ADC değerlerinde artış ve tümör volümünde azalma tedaviye yanıt ile koreledir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme KRT ile erken dönemde tedaviye yanıtı öngörmeye, tedaviye bağlı değişiklikleri göstermeye umut vadeden noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

SUMMARY

Introduction: To determine diagnostic performance of diffusion weighted magnetic resonance imaging for assessment of tumor response after radiation therapy combined with chemotherapy in patients with local advanced rectal cancer by means of apparent diffusion coefficient (ADC) measurements and to compare diffusion weighted imaging and T2 weighted MR volumetry.

Materials and Methods: Forty-three patients (mean age: 62.5 years; 19 women, 24 men) who had biopsy proven rectal carcinoma and who underwent preoperative CRT were prospectively examined for the study. DW and T2 weighted imaging was performed with a 1.5-T MR imager in all patients before and after the therapy. Three different diffusion gradients (b values were $b=0$, $b=600$ and $b=1000$ s/mm²) were applied in three different directions (x, y, z) using single shot echo-planar SE with 1.5 T MR imager. Diffusion weighted images and ADC maps were obtained. The mean tumor volume (cm³) and mean ADC values were measured for b 600 and b1000 before and after the therapy and compared statistically by Paired sample t test. ADC increase rate and volume reduction ratio (%) were compared between the responders and the non-responders using two reference standards: T downstaging and tumor regression grade (TRG) by using Mann- Whitney- U test.

Results: Patients were assigned to the tumor downstaged group (n=18) and the tumor non-downstaged group (n=25) on the basis of histopathologic examination results following the surgery. Before the CRT, the mean tumor ADC in the downstaged group was significantly lower than that in the non-downstaged group. (b 600 : $0.63 (\pm 0.10) \times 10^{-3}$ mm²/sn; $p < 0.001$, b 1000: $0.87 (\pm 0.15) \times 10^{-3}$ mm²/sn). At the end of the CRT; the mean tumor ADC increased significantly from b 600 $0.63 (\pm 0.11) \times 10^{-3}$ mm²/sn to $1.26 (\pm 0.23) \times 10^{-3}$ mm²/sn; b 1000: $0.87 (\pm 0.15) \times 10^{-3}$ mm²/sn to $1.53 (\pm 0.34) \times 10^{-3}$ mm²/sn in the downstaged group. The mean percentage of tumor ADC change in the downstaged group was significantly higher than that in the non-downstaged group. The mean tumor volume reduction rate of responders was significantly higher than that of non-responders (76.02% and 41.72%, $p = 0.001$).

Conclusion: The increase in the mean tumor ADC and the mean tumour volume reduction rate in patients with rectal cancer treated with preoperative CRT correlate with good response. DW MR imaging is a promising noninvasive technique helping predict and monitor early therapeutic response in patients with rectal cancer treated with preoperative CRT.

10. 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. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61:1408-1416.
4. Rothenberger DA, Wong WD. Abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. *World J Surg* 1992;16:478-485.
5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29.
6. Valentini V, Coco C, Cellini N, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1067-1075.
7. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *The British journal of radiology* 2005;78:934-938.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, et al. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1146-1152.
13. Jacquillat C, Weil M, Auclerc G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancer: a study of 252 patients. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung* 1989;115:36-42.
14. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005;4:35-42.
15. 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.
16. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology* Lippincott Williams & Wilkins 2009
17. Jorge JN HGA. *Anatomy and Embryology of the colon,rectum and anus*: Springer; 2007.
18. Bisset IP, Chau KY, Hill GL. Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 2000;43:903-910.
19. Santoro G DG. *Benign anorectal diseases*; 2007.
20. 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.
21. Enker WE. Potency, cure, and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992;127:1396-1401; discussion 1402.

22. Junqueiro C, Carneiro, J. Basic Histology. 11th edition ed: McGraw-Hill Medical 2005.
23. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. 2nd edition ed: Mosby; 2002:438-442.
24. Espey DK, Wu XC, Swan J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007;110:2119-2152.
25. Isbister WH, Fraser J. Large-bowel cancer in the young: a national survival study. *Dis Colon Rectum* 1990;33:363-366.
26. Rim SH, Seeff L, Ahmed F, King JB, Coughlin SS. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 2009;115:1967-1976.
27. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
28. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:717-735.
29. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:793-803.
30. Cotran R, Kumar, V., Collins, T. Pathologic Basis of Disease. 6 th edition ed: Saunders; 1999:261.
31. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982;35:830-841.
32. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-537.
33. Kim EC, Lance P. Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:1-17.
34. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999;52:513-516.
35. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
36. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, et al. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer: correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003;52:1140-1147.
37. Hill MJ. Molecular and clinical risk markers in colon cancer trials. *Eur J Cancer* 2000;36:1288-1291.
38. Park WS, Pham T, Wang C, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 1998;2:221-224.
39. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, et al. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989;64:1138-1146.
40. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61(5):759-767.
41. Baba S. Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. *World J Surg* 1997;21:678-687.
42. Jass JR. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *J Pathol* 2001;193:283-285.
43. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2543-2549.

44. Yamada T AD, Kalloo NA, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. Atlas of gastroenterology. 4rth edn. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:465-491.
45. Lavery IC, Lopez-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. Treatment of colon and rectal cancer. Surg Clin North Am 2000;80:535-569.
46. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW, et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil. Br J Surg 1997;84:529-531.
47. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. Dis Colon Rectum 1985;28:42-46.
48. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, et al. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. Br J Surg 1989;76:276-279.
49. Albrecht T, Hohmann J, Oldenburg A, Skrok J, Wolf KJ. Detection and characterisation of liver metastases. European radiology 2004;14 Suppl 8:P25-33.
50. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. Radiology 2003;227:371-377.
51. Baykan A YS, Öner M. Rektum tümörlerinde klinik değerlendirme ve endorektal ultrasonografi. Türkiye Klinikleri Cerrahi 2004;9:46-53.
52. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. Am J Surg 1989;157:299-302.
53. Thomas GD, Dixon MF, Smeeton NC, Williams NS. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. J Clin Pathol 1983;36:385-391.
54. Kosugi C, Saito N, Murakami K, et al. Positron emission tomography for preoperative staging in patients with locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma in lymph node metastasis. Hepatogastroenterology 2008;55:398-402.
55. Tuncel E. Klinik Radyoloji 2 nd ed: Nobel& Güneş 2008.
56. Karantanas AH, Yarmenitis S, Papanikolaou N, Gourtsoyiannis N. Preoperative imaging staging of rectal cancer. Dig Dis 2007;25:20-32.
57. 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.
58. Thaler W, Watzka S, Martin F, et al. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs. magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. Dis Colon Rectum 1994;37:1189-1193.
59. Sailer M, Leppert R, Kraemer M, Fuchs KH, Thiede A. The value of endorectal ultrasound in the assessment of adenomas, T1- and T2-carcinomas. Int J Colorectal Dis 1997;12:214-219.
60. Gagliardi G, Bayar S, Smith R, Salem RR. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils. Arch Surg 2002;137:447-451.
61. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001;357:497-504.
62. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. Radiology 1999;211:215-222.
63. 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.

64. 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.
65. 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.
66. Edelman R, Zlatkin, M.B., Hesseluk, J.R. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1996:233-249.
67. Keyik B, Edgüder, T., Çakmakçı, E., Bakdık, S., Hekimoğlu, B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2002;8:323-329
68. Grossman CB. *Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging* In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2 ND ed: Williams&Wilkins; 1996:10-58.
69. Patel MR SB, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3:425-438.
70. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-648.
71. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217:331-345.
72. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60.
73. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:591-599.
74. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997;204:739-744.
75. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999;210:617-623.
76. Chan JH, Tsui EY, Luk SH, et al. MR diffusion-weighted imaging of kidney: differentiation between hydronephrosis and pyonephrosis. *Clin Imaging* 2001;25:110-113.
77. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:156-160.
78. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med* 2006;111:392-419.
79. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 1995;82:1297-1299.
80. Enker WE. Sphincter-preserving operations for rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:1673-1684, 1689; discussion 1690-1672.
81. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990;264:1444-1450.
82. McLeod RS. Symposium on rectal cancer: 2. Local recurrence after surgery for rectal cancer. *Can J Surg* 1997;40:353-357.
83. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84:1130-1135.

84. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
85. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45:895-903.
86. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
87. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:1372-1383.
88. Schild SE, Martenson JA, Jr., Gunderson LL, Dozois RR. Long-term survival and patterns of failure after postoperative radiation therapy for subtotally resected rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:459-463.
89. Kaminsky-Forrett MC, Conroy T, Luporsi E, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:935-941.
90. Greenhalgh DA, Parish JH. Effect of 5-fluorouracil combination therapy on RNA processing in human colonic carcinoma cells. *Br J Cancer* 1990;61:415-419
91. Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 1991;13:641-648.
92. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112.
93. Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-125.
94. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:79-85.
95. Thoeny HC, De Keyzer F, Chen F, et al. Diffusion-weighted MR imaging in monitoring the effect of a vascular targeting agent on rhabdomyosarcoma in rats. *Radiology* 2005;234:756-764.
96. Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1459-1467.
97. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
98. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdominal imaging* 1999;24:456-461.
99. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226:71-78.
100. Kim YC, Lim JS, Keum KC, et al. Comparison of diffusion-weighted mri and mr volumetry in the evaluation of early treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:570-576.
101. Kim NK, Baik SH, Min BS, et al. A comparative study of volumetric analysis, histopathologic downstaging, and tumor regression grade in evaluating tumor response in locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:204-210.

102. Sun YS, Zhang XP, Tang L, et al. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology*;254:170-178.
103. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet* 2002;360:307-308.
104. Lemaire L, Howe FA, Rodrigues LM, Griffiths JR. Assessment of induced rat mammary tumour response to chemotherapy using the apparent diffusion coefficient of tissue water as determined by diffusion-weighted ¹H-NMR spectroscopy in vivo. *Magma* 1999;8:20-26.
105. Kim SH, Lee JY, Lee JM, Han JK, Choi BI. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *European radiology* 2011;21:987-995.
106. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
107. Li W, Chu C, Cui Y, Zhang P, Zhu M. Diffusion-weighted MRI: a useful technique to discriminate benign versus malignant ovarian surface epithelial tumors with solid and cystic components. *Abdominal imaging*.
108. Sahin H, Harman M, Cinar C, et al. Evaluation of Treatment Response of Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma with Diffusion-Weighted Imaging on 3.0-T MR Imaging. *J Vasc Interv Radiol*.