

TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN
KEMORADYOTERAPİ SONRASI TAM YANITIN ÖNGÖRÜLMESİNDE
RADYOMİKS ANALİZİNİN KULLANILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GİZEM KAVAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. RABİA NERGİZ DAĞOĞLU SAKİN

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Öncelikle asistanlığında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve tezle birlikte her alanda danışmanım ve yol göstericim olan Sayın Doç. Dr. Nergiz Dağoğlu'na ve uzmanlık eğitiminin yanında tezimde de bana desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Şule Karaman ve Sayın Prof. Dr. Ethem Nezih Oral'a;

Asistanlık eğitimine yanında başladığım ve ilk bilgilerimi kendisinden öğrendiğim Sayın Prof. Dr. Musa Altun'a;

Ayrıca uzmanlık eğitimimde emeği olan sayın hocalarım rahmetli Prof. Dr. Mehmet Emin Darendeliler, Prof Dr. Rasim Meral, Prof. Dr. Seden Küçücük, Doç. Dr. Kamuran İbiş ve sayın uzmanlarım Öğretim Görevlisi Dr. Yavuz Dizdar, Uzm. Dr. Ayça İribaş Çelik, Öğretim Görevlisi Dr. Selnur Özkurt ve Öğretim Görevlisi Dr. Kübra Özkaya Toraman'a;

Tezimde esirgemediği yardımları için Sayın Doç. Dr. Merve Gülbiz Dağoğlu Kartal ve Sayın Uzm. Dr. Sena Azamat'a;

Asistanlık hayatını beraber eğlenceli kıldığımız arkadaşlarım Dr. Kübra Tülü, Dr. İrem Bünül, Dr. Deniz Yanık, Dr. Seda Güler ve Dr. Hüdai Aydın başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım boyunca her konuda güleryüzü ve sıcaklığıyla yardımcı olmuş olan Anabilim Dalı Sekreteri sevgili Saadet İncesoy Ablama;

Hayatım boyunca her zaman yanımda ve arkamda olan canım annem Gülay Kaval ve canım babam Fazlı Kaval'a, doğduğu günden beri en yakın arkadaşım olan kardeşim Yasemin Kaval'a ve benim için anlamını ifade edemeyeceğim canım yol arkadaşım Dr. Başak Kurtuldu'ya

teşekkürü borç bilirim.

Gizem Kaval

İÇİNDEKİLER

Teşekkür / Önsöz	i
İçindekiler	ii
Şekiller ve Çizelgeler	v
Kısaltmalar	vii
Özet	1
Abstract	3
I.Giriş	5
II.Genel Bilgiler	8
A.Rektum Kanseri	8
1.Rektumun Anatomisi ve Komşulukları	8
2.Rektum Kanserinde Etiyoloji ve Epidemiyoloji	9
3.Biyolojik, Karakteristik ve Prognostik Faktörler	10
4.Evreleme	11
5. Lokal İleri Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi ve Güncel	
Yaklaşımlar	13
6.Cerrahi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar	14
7.Organ Koruyucu Yaklaşım Kriterleri.....	15
8.Neoadjuvan Tedavi Yanıtını Değerlendirmede MR'ın yeri	15
9. İntratümöral Heterojenite, Peritümoral Etkileşimler ve Tedavide	
Bireyselleştirilmiş Yaklaşım.....	16
B.Radyomiks	17
1.Radyomiks Tanımı	18

2.Rektum Kanserinde Radyomiks Çalışmaları	18
IV.Amaçlar	18
A.Ana amaçlar	19
III.Materyal ve Metot	20
A.Etik Kurul Onayı	20
B.Materyal – Hastalar ve Dahil Edilme Kriterleri	20
C.Metot	20
1.Kemoradyoterapi	20
2.MR çekimi	22
3.Cerrahi ve ‘Bekle ve Gör’ Protokolü	22
4.Patoloji	23
5.Segmentasyon ve Nitelik Çıkarımı	23
6.Görüntülerin Ön İşlemesi, Nitelik Seçimi ve Makine Öğrenmesi	26
V.Bulgular	27
A.Hastaların Genel Özellikleri	27
B.Neoadjuvan Tedavi	28
C.Cerrahi ve ‘bekle ve gör’ Protokolü ve Patoloji Sonuçları	29
D.Adjuvan Tedavi Uygulamaları	33
E.Tedavi Yanıtının Radyomiks ile İncelenmesi	34
1. Tümör Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin Radyomiks Analizi ...	35
2. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin	
Radyomiks Analizi	37

3. Radyoterapi Hedef Volümü Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin

Radyomiks Analizi	40
F.Lokal Kontrol ve Sağkalım	43
VI.Tartışma	44
VII.Sonuç	47
VIII.Kaynaklar	48
IX.Ekler	53
X.Özgeçmiş	55

ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER

Şekil II.A.1.1. Rektum Anatomisi

Tablo II.A.4.1. Rektum Kanseri için AJCC 8. Baskı Evreleme Sistemi

Şekil IV.C.5.1. 3D Slicer Programında Tümör Segmentasyonu

Şekil IV.C.5.2. 3D Slicer Programında Mezorektum Segmentasyonu

Şekil IV.C.5.3. 3D Slicer Programında CTV-A Segmentasyonu

Şekil IV.C.6.1. Korelasyon Matriksi

Tablo V.A.1. Tanı Sırasında Hastaların Evreleri

Tablo V.A.2. Hastaların Demografik Özellikleri

Tablo V.B.1. Hastalara Uygulanan Radyoterapi Dozları

Tablo V.C.1. Cerrahi Yöntemler ve Regresyon Skorları

Tablo V.C.2. Tanı Sırasındaki Evre, Cerrahi Evre ve Dworak Skorları

Şekil V.E.1.1. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Şekil V.E.1.2. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Tablo V.E.1.1. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt Öngörme Değerleri

Şekil V.E.1.3 Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin Öğrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

Şekil V.E.2.1. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Şekil V.E.2.2. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Tablo V.E.2.1. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt  ng rme Değerleri

Şekil V.E.2.3. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin  ęrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

Şekil V.E.3.1. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Şekil V.E.3.2. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Tablo V.E.3.1. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt  ng rme Değerleri

Şekil V.E.3.3. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin  ęrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

Tablo V.E.1. Test Grubunda Farklı Segmentasyonların Radyomiks Analizinden Elde Edilen TY  ng rme Oranları Karşılaştırması

EK.1. Etik Kurul Onayı

EK.2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

KISALTMALAR

KRT: kemoradyoterapi

RT: radyoterapi

TME: total mezorektal eksizyon

pTc: patolojik tam cevap

kTc: klinik tam cevap

MR: manyetik rezonans

preKRT: KRT öncesi

postKRT: KRT sonrası

EAA: Eğri Altındaki Alan

CTV: Klinik Hedef Volüm

Lynch Sendromu: Herediter Nonpoliposis Koli

CEA: karsinoembriyogenik antijen

AJCC: American Joint Committee on Cancer

pT: primer tümör

pN: rejyonel lenf nodları

pM: uzak metastaz

5-FU: 5 Fluorourasil

DWI: difüzyon ağırlıklı görüntü

GTV: gross tümör volümü

PTV: planlama hedef volümü

Gy: Gray

Fr: fraksiyon

TSE T2: Turbo-spin-eco, T2 ağırlıklı

TR: iki darbe dizisi arasındaki zaman

TE: radyofrekans darbe ile eko arasındaki zaman

FOV: görüntü alanı

GLCM: gri seviye eş oluşum matrisi

GLDM: gri seviye bağıllık matrisi

GLRLM: gri seviye koşu uzunluğu matrisi

GLSZM: gri seviye bölge uzunluğu matrisi

LoG: Laplacian of Gaussian

SMOTE: Sentetik Azınlık Çoklu Örnekleme Tekniği

PPD: pozitif prediktif değer

NPD: negatif prediktif değer

ÖZET

Lokal İleri Rektum Kanserinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Cevap Değerlendirilmesinde Radyomiks Analizinin Kullanılması

Amaçlar

Lokal ileri rektum kanserinin (LİRK) tedavisi, ‘total neoadjuvan tedavi’ olarak adlandırılan neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) / radyoterapi (RT) ve konsolidasyon / indüksiyon KT'nin ardından total mezorektal eksizyon veya klinik tam cevap (kTc) izlenen hastalarda ‘Bekle ve Gör’ organ koruyucu yaklaşımdır. Radyomiks, hastalıkların patofizyolojileri ve tümöral heterojenitenin medikal görüntülemelerdeki yansımalarından daha fazla bilgi sağlanabilmesini hedefleyen ve LİRK’de bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yol gösterebilecek bir yöntemdir. Bugüne kadar bildirilen LİRK’de patolojik tam cevap (pTc) öngörüsünün incelendiği radyomiks çalışmalarında çoğunlukla preKRT MR’dan tümör bölgesinin segmentasyonuna odaklanılmış, ilk kez 2020’de yapılan bir çalışmada tümör dokusu ve çevresindeki mezorektumun segmentasyonu karşılaştırılmıştır. RT hedef volümü (CTV) içinde olan ve nodal metastazların izlendiği pelvik ekstremitöz mezorektal bölgenin de pTc öngörüsünü etkileyecek bilgi barındırıyor olması olasıdır. Bu nedenle sadece tümör, tümör ve çevresindeki mezorektum bölgesi ve CTV alanlarının segmentasyonlarından elde edilecek niteliklerin tam cevap öngörü oranlarını karşılaştırmayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntemler

2012-2019 yılları arasında kurumumuza LİRK tanısı ile başvuran ve KRT uygulanan 93 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastalar tam cevap olanlar ve olmayanlar olarak iki kolda incelendi. preKRT MR görüntülerinin T2 sekansında tümör bölgesi, tümör ile mezorektum bölgesi ve CTV alanları segmente edildi. Elde edilen nitelikler ile tam cevap öngörüsü için 15 makine öğrenmesi modelinden en iyi eğri altındaki alan (EAA) sonucunu veren modeller karşılaştırıldı.

Bulgular

Doksan üç hastanın on üçünde pTc, on ikisinde kTc olmak üzere 25 hastada (%26,8) tam cevap izlendi. Sadece tümör bölgesi, tümör ile mezorektum ve CTV segmentasyonları için sırasıyla eğitim setinde EAA: 0.8442, 0.8069, 0.7719, test setinde EAA: 0.8458, 0.8254 ve 0.7211 değerleri elde edildi; sensitivite için test setinde %76,19, %90,48, %76,19 ve spesifite için test setinde %71,43, %66,67 ve %61,9 oranları hesaplandı.

Sonuçlar

Çalışmamızda en yüksek EAA sonucu tümör segmentasyonu ile elde edildi. Bununla beraber, sonuçlar tümör ile mezorektum segmentasyonundan en yüksek etkinlik ve sensitivitenin saptandığını ve mezorektum dokusunun tam yanıt öngörme açısından önemli bilgiler içeriyor olabileceğini ortaya koymaktadır. CTV segmentasyonu ile en düşük sonuç elde edildi. LİRK’de KRT ile tam cevap öngörü değerlendirmesinde mezorektum ve pelvik nodal bölgelerin segmentasyon alanına dahil edildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

Radiomics Analysis for Evaluating Treatment Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectum Cancer

Objective

Treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) is 'total neoadjuvant therapy', which is a combination of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) / radiotherapy (RT) and consolidation / induction chemotherapy, followed by a 'Watch and Wait' organ-preserving approach for patients with clinical complete response (cTc) or total mesorectal excision. Radiomics is a method that aims to provide more information from medial imaging through reflections of pathophysiology and tumoral heterogeneity and guide individualized treatment approaches in LARC. Up to date, radiomics studies examining pathological complete response (pCr) prediction in LARC are mostly focused on segmentation of the tumor region from preCRT MR. In 2020, segmentation of the tumor tissue and surrounding mesorectum was compared for the first time. The pelvic extramesorectal region included in RT clinical target volume (CTV), where nodal metastases are observed occasionally, may be containing information that will affect the prediction of complete response. Regarding the issue, we aimed to compare predictive rates of radiomics analysis with features extracted from tumor region, tumor and the surrounding mesorectal region and CTV segmentations.

Patients and Methods

Ninety-three LARC patients who underwent CRT in our institution between 2012 - 2019 were retrospectively scanned. The patients were divided into complete response and non-complete response groups. Tumor region, tumor and mesorectum and CTV areas were segmented on T2 preCRT MR images. Extracted features were compared for the best area under the curve (AUC) of complete response (CR) prediction with 15 machine learning models.

Results

CR was observed in 25 patients (26.8%), of whom 13 had pCr and 12 had cCr. For tumor region, tumor and mesorectum and CTV segmentations, AUC were 0.8442, 0.8069, 0.7719 in the training set and 0.8458, 0.8254 and 0.7211 in the test set respectively; sensitivity and specificity for the test set were 76.19%, 90.48%, 76.19% and 71.43%, 66.67% and 61.8% respectively.

Conclusions

Although the highest AUC result was obtained from tumor region segmentation, the highest efficiency and sensitivity were detected with tumor and mesorectum segmentation and this indicates that the mesorectum contain important information for prediction of complete response. The lowest result was obtained with CTV segmentation. More studies with mesorectum and pelvic nodal regions included in the segmentation are needed when examining preCRT MR based radiomics analysis for prediction of complete response in LARC.

I. GİRİŞ

Kolorektal kanserler; tüm kanserler içinde üçüncü en sık, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci en sık görülen kanser türüdür. 2020 yılında yaklaşık 1.900.000 yeni kolorektal kanser vakası görülmüştür ve bu vakaların yaklaşık % 40'ı rektum kanseridir. [1]

Türkiye’de 2009 yılında kolorektal kanser tanısı alan yaklaşık 1000 hastanın incelendiği değerlendirmede rektum kanseri hastalarının %64’ünün tanı sırasında lokal ileri evrede olduğu görülmüştür. [2]

Lokal ileri rektum kanserinin tedavisi K R T sonrası cerrahi olarak kabul ediliyordu. Son dönemlerde ise önerilen tedavi ‘total neoadjuvan tedavi’ olarak adlandırılan neoadjuvan KRT / RT ve genel durumu uygun hastalarda konsolidasyon veya indüksiyon KT, ardından total mezorektal eksizyon (TME)’dur. [3-6] Hastaların %50-60’ında tümörde regresyon görülür. %15-30 oranında ise pTc izlenir ve bu hastalarda daha iyi lokal kontrol ve sağkalım bildiren çalışmalar vardır. [7]

Habr-Gama, 2004’teki çalışmasında neoadjuvan tedaviden sonra klinik tam cevap (kTc) izlenen hastalarda, cerrahisiz yakın takip uygulandığında 5 yıllık lokal kontrolün % 87 ve sağkalımın % 93 olduğunu ve uygun hastalarda organ koruyucu yaklaşım olan ‘bekle ve gör’ protokolünün uygulanabileceğini bildirmiştir. 5 yıllık sağkalımın % 90’ın üstünde olduğu başka çalışmaların da yayınlanması ile bu yaklaşım neoadjuvan tedavi sonrasında kTc izlenen hastalarda cerrahiye bir alternatif olarak ele alınmaya başlanmıştır. [8-10]

Cerrahi olacak hastalarda uygun cerrahi yöntemi seçmek için regresyon durumunu değerlendirmek ve 'bekle ve gör' protokolü için kTc olan hastaları belirleyip takipleri sağlıklı yapabilmek için endoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedaviden 6-8 hafta sonra yanıt değerlendirmesi yapılır ve regresyon durumuna göre cerrahi ya da uygun hasta grubunda organ koruyucu yaklaşım uygulanır. [11]

Manyetik Rezonans (MR), iyonize radyasyon içermemesi ve yumuşak dokuyu yüksek rezonans ile gösterebiliyor oluşu itibari ile rektum kanserinde en uygun görüntüleme yöntemidir. Yanıt değerlendirmede en sık kullanılan yöntemler olan endoskopi ve MR görüntülemenin bir takım limitasyonları mevcuttur. Endoskopik yöntemler ile kTc’ı belirleme

oranı yaklaşık %85'tir ve ekstraluminal lezyonlar değerlendirilememektedir. [12] MR görüntülemesinde ise KRT sonrası tümörde fibrozis gelişmesi durumunda fibrotik skarın altında kalan canlı tümör dokusu bazı hastalarda saptanamamakta ve bu nedenle difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin de yanıt değerlendirmesine eklenmesi önerilmektedir. Ancak difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesinde değerlendirilecek alan seçiminin okuyucu ilişkili olarak farklı olabileceği ve bunun tekrarlanabilirliği etkileyebileceği bir tartışma konusudur. [13, 14]

Tedavi yanıtlarında görülen farklılıklar bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ihtiyacını doğurmaktadır. [15] Neoadjuvan KRT'nin yan etkileri ve tedavi sırasında geçen zaman gibi faktörlerin varlığında KRT'ye yanıtız veya daha sensitif olacak hastaları gösterecek prediktif belirteçlerin geliştirilmesi önemlidir. KRT'ye olası bir direnç mekanizması olarak değerlendirilen tümöral heterojenite aynı ortak atadan köken alan neoplastik hücrelerin, sonrasında farklı mutasyonlar geçirmesi sonucunda tümör içinde farklı altgrupların oluşması ile meydana gelir ve rektum kanserinde de görülmektedir. [16] Rektum kanseri hastalarında tanı sırasında alınan biyopsi örneklerinden değerlendirilen mutant-allel tümöral heterojenite skorlarının neoadjuvan KRT cevabı için prediktif bir belirteç olabileceği gösterilmekle beraber [17], tümörden alınan tek bir biyopsi örneğinde izlenen gen mutasyonlarının tümörde var olan mutasyonların tamamını yansıtmıyor olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. [18] Tümör hücrelerinin peritümöral doku ve mezorektumdaki adipositler ile de moleküler etkileşimleri olduğu ve bu etkileşimlerin tümör progresyonu ve metastaz gelişimini desteklediği düşünülmektedir. [19, 20]

Mevcut tanısal yöntemler ve görüntüleme teknikleri, tümör davranışını etkileyen intratümöral heterojenite ve peritümöral etkileşimlerin değerlendirilmesi ve klinik yaklaşımda yol gösterici olarak kullanılmasına olanak sağlayamamaktadır.

Günümüzde değerlendirme yöntemlerinin hassasiyeti, 'bekle ve gör' protokolünün tanınması ile organ koruyucu yaklaşımla takip edilecek kTc olan hastaların özenle seçilmesi gerektiğinden çok daha önemli hale gelmiştir ve mevcut yöntemlerin limitasyonları göz önüne alınarak yapılacak gelişmelere ihtiyaç vardır. [9]

Radyomiks, hastalıkların altta yatan patofizyolojik özelliklerinin ve tümöral heterojenitenin medikal görüntülemelerde oluşturduğu yansılardan klinik yaklaşımı etkileyebilecek daha fazla bilgi sağlanabilmesi hedefi ile geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu

yöntemde, gelişen teknoloji ve bilgi işlem sistemleri sayesinde medikal görüntülerinden bilgisayar tabanlı sayısız veri elde edilebilmektedir. Bu verilerin analiz edilmesi ile medikal görüntülemenin klinik yaklaşımda yol göstermek üzere analiz edilebilir kantitatif veri olarak kullanılabilmesi sağlanmaktadır. [21]

Rektum kanserinde radyomiks çalışmaları, KRT öncesi (preKRT) veya KRT sonrası (postKRT) MR görüntüleri veya her ikisinin birden incelenmesi ile pTc (bazı çalışmalarda kTc da dahil) olan hastaların noninvaziv olarak belirlenmesi veya öngörülmesi, lenf nodu tutulumunun öngörülmesi, K-RAS mutasyonu veya mismatch tamir gen durumunun öngörülmesine yoğunlaşmıştır. [22]

pTc öngörüsünün değerlendirildiği birçok çalışmada radyomiks analizi sadece tümör dokusunun segmente edilmesiyle yapılmıştır. İki bin yirmi yılında bir çalışmada tümör, sadece mezorektum ve tümör ile mezorektum segmente edilerek sonuçlar karşılaştırılmış ve en yüksek sonuçlar tümörde regresyon skorlaması için tümör ile mezorektum (EAA: 0.80), pTc içinse sadece mezorektum segmentasyonundan (EAA:0.80) elde edilmiştir. İki bin yirmi iki yılında yapılan diğer bir çalışmada sadece mezorektal yağlı dokunun segmentasyonu incelenmiş ve EAA 0.89 olarak hesaplanmıştır. [23, 24]

Bu iki çalışmayla mezorektum dokusunun radyomiks incelemesinin pTc için bilgi verici olduğu görülmektedir. Shaish ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışma, şimdiye kadar mezorektum dokusu ve tümör dokusunun segmentasyonunun pTc için öngörü oranının karşılaştırıldığı tek çalışmadır. Bu çalışmada mezorektum bölgesi sadece kraniokaudal tümör alanı boyunca segmente edilmiştir ancak mezorektal dokunun tamamının tümör davranışı ile ilgili bilgi içeriyor olması olasıdır. Sırf mezorektal bölge değil, nodal metastazların izlendiği ve pelvik RT hedef bölgesi olan pelvik ekstremezorektal bölgenin de de pTc öngörüsünü etkileyecek bilgi barındırıyor olması olasıdır.

Bu nedenle sadece tümör, tümör ve çevresindeki mezorektum bölgesi ve CTV bölgelerini ayrı ayrı segmente ederek bu üç segmentasyonun radyomiks nitelikleri ile elde edilecek pTc ve kTc öngörü oranlarını karşılaştırmayı hedefledik.

II. GENEL BİLGİLER

II.A. Rektum Kanseri

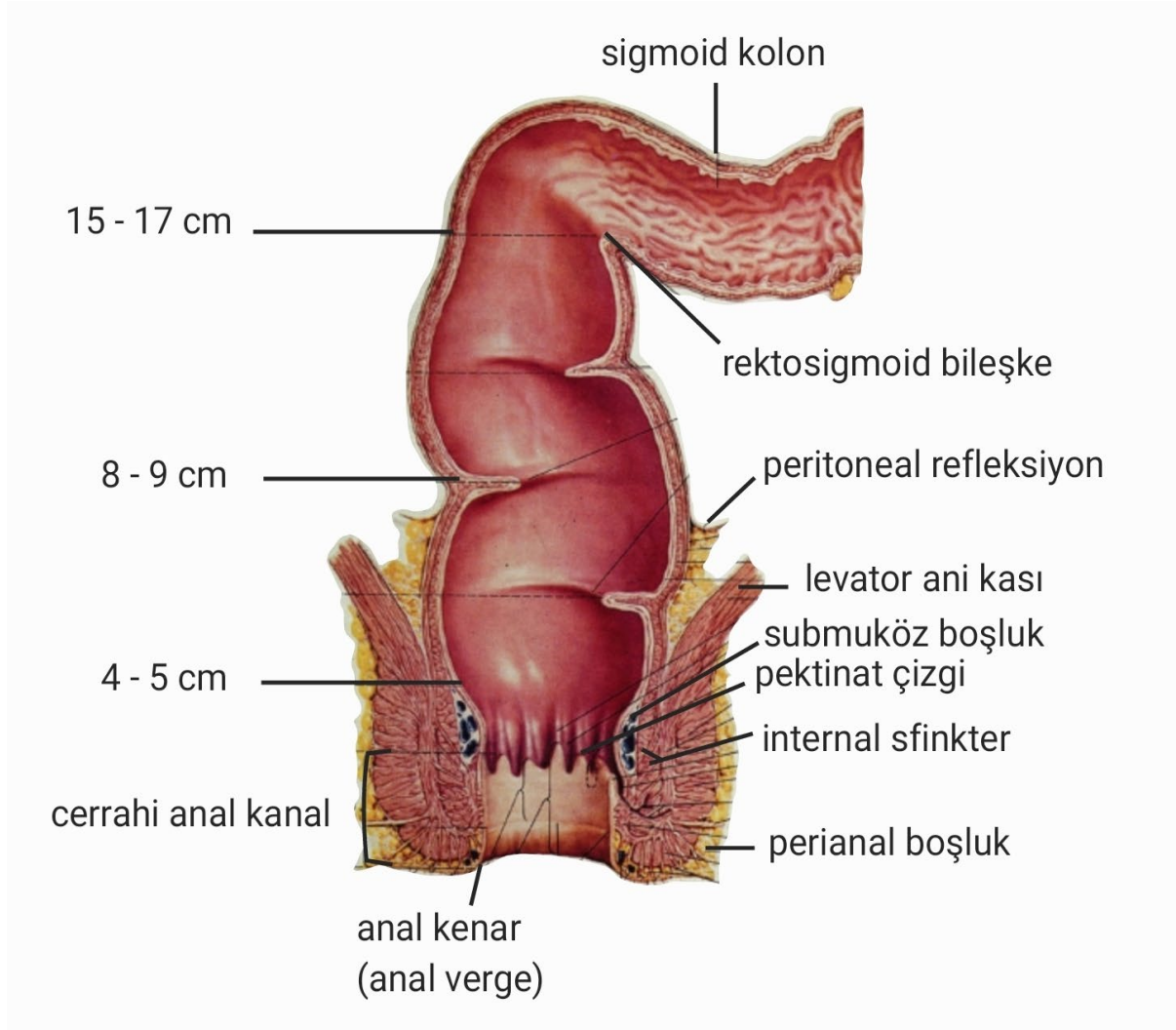
II.A.1. Rektumun Anatomisi ve Komşulukları

Rektum kolonun son segmentidir ve sigmoid kolon ile anal kanal arasında yer alır. Rektosigmoid bileşkeden başlayarak sakral konkaviteyle uyumlu bir şekilde ilerler ve anorektal bileşkede sonlanır. 12 - 16 cm uzunluğundadır ve üst, orta ve alt rektum olmak üzere üç bölümde incelenir. Anal girimden itibaren 0 - 5 cm arası alt rektum, 6 - 10 cm arası orta rektum ve 10 - 15 cm arası üst rektum olarak kabul edilir. Rektum, mezorektum olarak adlandırılan ve damarlar, lenf nodları ve yağlı dokular içeren kapalı bir kompartman içerisinde yer almaktadır.

Rektum içten dışa doğru mukoza, submukoza, muscularis propria ve adventisya tabakalarından oluşmaktadır. Üst ve orta rektum anterior yüzde periton ile örtülmektedir, alt 1/3 rektum ise tamamen ekstraperitonealdir. (Şekil II.A.1.1.)

Rektumun posterior komşulukları sakral vertebralar, koksiks, medyan sakral damarlar ve sakral venöz pleksus, lumbosakral pleksus, koksigeal, priformis ve levator ani kasları ile ve her iki cinsten aynıdır. Anterior komşulukları ise her iki cinsten farklıdır. Erkeklerde mesane, prostat, seminal veziküller, ductus deferensler ve üreterin alt kısımları ile komşudur. Kadınlarda ise vajen üst kısmı, uterusun posterior yüzü ve rektouterin boşluğu dolduran ince barsak kıvrımları ile komşuluk içindedir.

Rektum, perirektal, presakral, obturator ve internal iliak lenf nodlarına drene olmaktadır. Distalde inferior rektal, eksternal iliak ve inguinal lenf nodlarına da drenaj mevcuttur ve distal yerleşimli tümörlerde bu bölgelerde lenf nodu tutulumu görülme ihtimali artar.



Şekil II.A.1.1. Rektum Anatomisi

II.A.2. Rektum Kanserinde Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler; tüm kanserler içinde üçüncü en sık, kansere bağlı ölümlerde ise ikinci en sık görülen kanser türüdür. 2020 yılında %40'ı rektum kanseri olmak üzere yaklaşık 1.900.000 yeni kolorektal kanser vakası ve üçte biri rektum kanseri nedeni olmak üzere 935,000'den fazla kolorektal kansere bağlı ölüm görülmüştür. [1, 25]

İnsidansın en yüksek olduğu yerler erkeklerde 11-17/100,000, kadınlarda 7-9/100,000 oranında olmak üzere Avrupa, Doğu Asya, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'dır.

Afrika'nın birçok bölgesi ve Orta Asya'da insidans düşüktür. [1, 26] 2020 yılında Türkiye'de rektum kanseri insidansı erkeklerde 11/100,000, kadınlarda ise 6/100,000'dir. [27]

Kolorektal kanserde insidans ülkenin sosyoekonomik düzeyiyle paralellik göstermektedir ve gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelere göre yaklaşık 3 kat daha fazladır. Gelişmiş ülkelerde insidans daha fazla olsa da, mortalite oranları benzerdir. Doğu Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da birçok ülkede yıllar içinde sosyoekonomik düzey artışı ile birlikte insidans da artmakta iken, Kanada ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ise insidans sabit kalmakta veya azalmaktadır. [1, 26]

Alkol, kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri, obezite ve inaktif yaşam tarzı kolorektal kanserin başta gelen risk faktörleridir. Sigara da risk faktörü kabul edilmektedir. Kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu gösterilmiş besinler ise tam tahıllar, süt ürünleri, kalsiyum takviyesi ve diyetel liflerden zengin besinlerdir. [28-31]

Familyal Adenomatöz Polipozis ve Herediter Nonpolipozis Koli (Lynch Sendromu) gibi genetik kalıtmıllı sendromlar ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıkları da etiolojide yer almaktadır. [32, 33]

Gelişmekte olan ülkelerdeki insidans artışı, sedanter hayat tarzına geçiş, artmış yağ, şeker, hayvansal gıda tüketimi ve bunlara bağlı obezite artışı gibi değışen hayat tarzı ve diyet alışkanlıklarına dayandırılabilir. Gelişmiş ülkelerdeki azalan insidans ve mortalite oranları ise daha sağlıklı yaşam ve diyet tercihleri ve 2 dekattan beri tarama yöntemlerinin uygulanıyor oluşu ile açıklanabilir. [26, 34]

II.A.3. Biyolojik Karakteristik ve Prognostik Faktörler

Lokal kontrol ve sağkalımda en önemli prognostik faktör TNM evrelemesidir. Bu evrelemede; T tümörün bağırsak duvarına olan invazyon derinliğini, N lenfatik tutulumu ve M uzak metastaz varlığı bilgilerini göstermektedir. [35, 36]

‘p’ ve ‘yp’ örnekleri sırasıyla patolojik ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik değerlendirme için, ‘k’ ise görüntüleme ve endoskopik yöntemlerle klinik olarak belirlenen evre için kullanılmaktadır. [36]

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %30’u tanı sırasında 3. ve 4. evredir. [37] Türkiye’de 2009 yılında kolorektal kanser tanısı alan yaklaşık 1000 hastanın incelendiği değerlendirmede rektum kanseri hastalarının %39’unun tanı sırasında 3. evre, %25’inin 4. evre olduğu bildirilmiştir. [2]

Önemli negatif prognostik faktörler, tanı sırasında karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesinin 5 ng/ml’den, CA 19-9 seviyesinin 37 U/mL’den yüksek olması , lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi sonrası rezidü tümör varlığı (AJCC evreleme sisteminde R sınıflaması) , yüksek grad ve nadiren görülen taşlı yüzük hücre histolojik alt tiptir. [35, 38, 39]

CEA değerinin tanı sırasında normal sınırlardan yüksek olmasının neoadjuvan tedaviye yanıt ihtimalini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda serum albümin değerinin 3.5 mg/dL’den yüksek olması ve nötrofil / lenfosit oranının 5’ten düşük olmasının pTc için olumlu prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. [40, 41]

Yüksek derece mikrosatellit instabilitesi varlığı ve heterozigot 18q kaybı da kötü prognoz ilişkilidir. [35]

Orta ve alt rektum tümörlerinde artmış lateral lenf nodu metastazı riski ve dolayısıyla lokal nüks ve sistemik yayılım oranları üst ve orta rektum tümörlerinden fazladır. [42]

II.A.4. Evreleme

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2019’da güncellenen 8. baskı TNM sistemi kullanılmaktadır. [36] (Tablo II.A.4.1.)

Primer Tümör (pT)

TX: primer tümör saptanamamış

T0: primer tümör bulgusu yok

Tis: karsinoma in situ, intramukozal karsinoma (muskularis mukozaya uzanım olmadan lamina propria tutulumu)

T1: submukoza tutulumlu tümör (muskularis propriaya uzanım olmadan muskularis mukoza tutulumu)

T2: muskularis propria tutulumlu tümör

T3: muskularis propriayı aşır ve perikolorektal dokulara uzanan tümör

T4a: viseral peritonu aşan tümör (tümör nedeniyle barsak perforasyonu dahil)

T4b: komşu doku ve organların direkt tutulumu

Rejyonel Lenf Nodları (pN)

NX: rejyonel lenf nodu saptanamamış

N0: rejyonel lenf nodu tutulumu yok

N1: 1 - 3 rejyonel lenf nodu metastazı

N1a: 1 rejyonel lenf nodu metastazı

N1b: 2 rejyonel lenf nodu metastazı

N1c:subserozal , mezenterik veya nonperitonize perikolik/perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti

N2: >4 rejyonel lenf nodu metastazı

N2a: 4-6 rejyonel lenf nodu metastazı

N2b: >7 rejyonel lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (pM)

M0: klinik ve görüntüleme bulguları ile uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var

M1a: periton tutulumu yokluğunda 1 organ veya sahaya sınırlı uzak metastaz

M1b: periton tutulumu yokluğunda 2 veya daha fazla organ veya sahada uzak metastaz

M1c: tek başına ya da başka organ veya saha metastazı ile birlikte periton tutulumu

Tablo II.A.4.1. Rektum Kanseri için AJCC 8. Baskı Evreleme Sistemi

II.A.5. Lokal İleri Rektum Kanserinde Neoadjuvan Tedavi ve Güncel Yaklaşımlar

Rektum kanserinin standart tedavisi 1985 yılına kadar tek başına TME cerrahisi idi. 1985'de lokal ileri rektum kanserinde (T3-4 / N+) eşzamanlı 5-Fluorourasil (5-FU) ile birlikte 40-48 Gy pelvik RT uygulanarak yapılan postoperatif KRT'nin lokal kontrol ve genel sağkalıma katkısının olduğu gösterilmiştir. [43] Preoperatif ve postoperatif KRT'yi karşılaştıran prospektif çalışmalar sonucunda preoperatif KRT'nin postoperatif tedaviye üstünlükleri gösterilmiş ve lokal ileri rektum kanserinde preoperatif KRT ve ardından TME cerrahisi standart tedavi yaklaşımı olmuş ve seçili hastalarda postoperatif KT önerilmiştir. [6] TME ve neoadjuvan tedaviler neticesinde yıllar içerisinde lokal rekürrens oranı %5-10'a gerilemiştir. [44] Eşzamanlı KT olmadan kısa dönem hipofraksiyone RT bazı çalışmalarda araştırılmış ve seçili hastalarda KRT alternatifi olarak kabul görmüştür. [45, 46] İki bin on altı ve sonrasında çıkan 'Total neoadjuvan tedavi' çalışmalarıyla neoadjuvan dönemde kısa dönem RT/KRT'ye ek olarak 12-16 hafta KT uygulanmasının, postoperatif KT'ye kıyasla aynı veya daha etkin olduğunun gösterilmesiyle birlikte standart neoadjuvan tedavi yaklaşımı genel durumu uygun olan hastalarda kısa dönem RT/KRT ve konsolidasyon/indüksiyon KT olmuştur. [3-5]

Neoadjuvan tedavide, tümörün yerleşimi ve ek özellikleri ile hastanın genel durumu gibi faktörler göz önüne alındığında hastaya göre şekillenen bir yaklaşım mevcuttur. Eşzamanlı KT (oral kapesitabin veya infüzyonal 5-FU) ile birlikte 45-54 Gy/25-27 fr uzun dönem KRT veya 25 Gy/5 fr kısa dönem RT sıklıkla uygulanan güncel dozlardır. Pelvik RT hedef bölgesi, sıklıkla common iliak lenf nodu seviyesinden başlayarak aşağıda en az pelvik tabana kadar olmak suretiyle tümörün 2 cm inferioruna kadar uzanır ve perirektal, presakral ve internal iliak lenf nodu bölgelerini içerir. [47]

Neoadjuvan tedavi sonrasında tümörde hiç regresyon görülmemesinden pTc elde edilmesine kadar değişen skalada cevap görülmektedir. Hastaların %50-60'ında tümörde regresyon görülür ve bu regresyon negatif cerrahi sınırdaki artış sağlaması nedeniyle prognostik önem taşır. pTc ise %15-27 oranında izlenir ve bu hastalarda daha iyi lokal kontrol ve sağkalım bildiren çalışmalar vardır. [7] Daha iyi pTc elde edebilmek için yapılmış ve devam etmekte olan çok sayıda RT doz eskalasyonu çalışması mevcuttur.

II.A.6. Cerrahi ve Organ Koruyucu Yaklaşımlar

Rektum kanserinin standart cerrahi yöntemi olan TME, 1982'de Heald tarafından tanımlanmıştır. [48, 49] TME'de sadece rektum değil, çevresindeki mezorektum da beraber eksize edilir. Hastalara, tümör yerleşim yerine ve sfinkter tutulum durumuna göre eksternal sfinkterin eksizyon materyaline dahil edildiği abdominopelvik rezeksiyon veya edilmediği aşağı anterior rezeksiyon yöntemlerinden biri seçilerek uygulanır. Sfinkter tutulumu olan hastalarda neoadjuvan tedavi uygulandıktan sonra regresyon durumuna göre sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Bu nedenle neoadjuvan tedavi sonrası tümörün regresyon durumu ve sfinkter tutulumu olan hastalarda tutulumun devam edip etmediğinin bilinmesi cerrahi yaklaşım için önem arz etmektedir.

Habr-Gama 2004 yılında yayınladığı çalışmada, neoadjuvan KRT'den sonra endoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile kTc izlenen hastalarda, lokal nüks saptandığında hemen cerrahi uygulanmak üzere cerrahisiz yakın takip uygulandığında 5 yıllık lokal kontrolün % 87 ve sağkalımın % 93 olduğunu ve uygun hastalarda organ koruyucu yaklaşım olan 'bekle ve gör' protokolünün uygulanabileceğini bildirmiştir. 5 yıllık sağkalımın % 90'ın üstünde olduğu başka çalışmaların da yayınlanması ile bu yaklaşım neoadjuvan tedavi sonrasında kTc izlenen hastalarda cerrahiye bir alternatif olarak ele alınmaya başlanmıştır. [8-10] 2022'de yayınlanan OPRA çalışmasında, lokal ileri rektum kanseri hastalarında total neoadjuvan tedavi sonrası 'bekle ve gör' protokolüne göre 3 yıllık cerrahisiz takip oranı % 53 olarak bildirilmiştir. [50]

Cerrahi olacak hastalarda uygun cerrahi yöntemi seçmek için regresyon durumunu değerlendirmek ve 'bekle ve gör' protokolü için kTc olan hastaları belirleyip takipleri sağlıklı yapabilmek için endoskopi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrasında tümörde meydana gelen regresyonun değerlendirilmesi için beklenmesi gereken optimal süre ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve önerilen süre 6 - 8 haftadır. [51]

Neoadjuvan tedaviden 6-8 hafta sonra endoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile yanıt değerlendirmesi yapılır ve regresyon durumuna göre uygun cerrahi türü ya da uygun hasta grubunda organ koruyucu yaklaşım uygulanır. [11]

II.A.7. Organ Koruyucu Yaklaşım Kriterleri

Neoadjuvan KRT uygulanan bir hastanın kTc kabul edilmesi için 2011’de önerilen ve klinik yaklaşımda kabul gören kriterler şunlardır:

- 1- Rezidü tümör olmaması veya sadece rezidüel fibrozis olması (difüzyon ağırlıklı görüntüde (DWI) düşük sinyal ile)
- 2- MR’da şüpheli LN olmaması
- 3- Endoskopide rezidü tümör olmaması ya da sadece rezidü eritematöz ülser veya skar olması
- 4- Skar dokusu görülmesi veya skar dokusu yoksa eski tümör lokalizasyonundan alınmış negatif biyopsi sonucu
- 5- Tanı sırasında dijital rektal muayenede palpabl olan bir tümörün nonpalpabl hale gelmiş olması [9]

Cerrahi için ideal süre genel olarak 6-8 hafta olarak kabul görse de, kTc için 16-18 hafta beklenmesinin ideal olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. [52]

II.A.8. Neoadjuvan Tedavi Yanıtını Değerlendirmede MR'ın Yeri

Rektum kanserinde görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve uygun yöntemler konusunda birçok araştırma yapılmıştır. MR, iyonize radyasyon içermemesi ve yumuşak dokuyu yüksek rezonans ile gösterebiliyor oluşu itibari ile rektum kanserinde en uygun görüntüleme yöntemidir. Neoadjuvan KRT sonrası MR regresyon skorunun prognostik önemi olduğunu ve ‘bekle ve gör’ protokolünde kTc’ı belirlemede ve takipte MR kullanımının yol gösterici olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [9, 53, 54]

Yanıt değerlendirilmede en sık kullanılan yöntemler olan endoskopi ve MR görüntülemenin bir takım limitasyonları mevcuttur. Endoskopik yöntemler ile kTc’ı belirleme oranı yaklaşık %85’tir ve ekstraluminal lezyonlar değerlendirilememektedir. [12] MR görüntülemede ise KRT sonrası tümörde fibrozis gelişmesi durumunda fibrotik skarın altında kalan canlı tümör dokusu bazı hastalarda saptanamamakta ve bu nedenle difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin de yanıt değerlendirmesine eklenmesi önerilmektedir. Ancak difüzyon ağırlıklı

MR görüntülemeye değeriendirilecek alan seçiminin okuyucu ilişkili olarak farklı olabileceğı ve bunun tekrarlanabilirliğı etkileyebileceğı bir tartışma konusudur. [13, 14]

II.A.9. İntratümöral Heterojenite, Peritümöral Etkileşimler ve Tedavide Bireyselleştirilmiş Yaklaşım

Neoadjuvan tedaviler, cerrahi teknikler ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ışığında lokal kontrol ve sağkalımda artış görülmekle birlikte tedavi yanıtlarında görülen farklılıklar bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ihtiyacını doğurmaktadır. [15]

Bazı hastalarda neoadjuvan tedaviye az yanıt görülməsi ya da hiç yanıt olmaması gibi bir sonuçla karşılaşılabilir. Neoadjuvan KRT'nin yan etkileri ve tedavi sırasında geçen zaman gibi faktörlerin varlığında KRT'ye yanıtsız veya olağandan duyarlı olacak hastaları gösterecek prediktif belirteçlerin geliştirilmesi önemlidir.

KRT'ye olası bir direnç mekanizması olarak değeriendirilen tümöral heterojenite aynı ortak atadan köken alan neoplastik hücrelerin, sonrasında farklı mutasyonlar geçirmesi sonucunda tümör içinde farklı altgruplar oluşması ile meydana gelir ve rektum kanserinde de görülmektedir. [16] 2019 yılında Greenbaum, rektum kanseri hastalarında tanı sırasında alınan biyopsi örneklerinden değeriendirilen mutant-allel tümöral heterojenite skorlarının neoadjuvan KRT cevabı için prediktif bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur. [17] Bettoni ve arkadaşları ise rektum tümöründen alınan tek bir biyopsi örneğinde izlenen gen mutasyonlarının tümörde var olan mutasyonların tamamını yansıtmıyor olabileceğini göstermiştir. [18]

Tümör hücrelerinin peritümöral ve hatta mezorektumdaki adipositler ile de moleküler etkileşimleri olmaktadır. Peritümöral stromal dokudan inflamatuvar adipokinler ve anjiyojenik faktörlerin salınıyor olduğu ve bu moleküler etkileşimlerin tümör progresyonu ve metastaz gelişimini desteklediğı düşünülmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada peritümöral adiposit dokunun mezenkimal değişim geçirerek daha az diferansiye bir dokuya dönüştüğü gösterilmiş ve bu nedenle peritümöral stromal dokunun yeni bir terapötik ajan bulunmasına hizmet edebilecek moleküler ajanlar açısından çalışmalarda değeriendirilmesi önerilmiştir. [19, 20]

Mevcut tanısal yöntemler ve görüntüleme teknikleri tümör davranışını etkileyen intratümoral heterojenite ve peritümoral etkileşimler gibi özelliklerin değerlendirilmesi ve klinik yaklaşımda yol gösterici olarak kullanılmasına olanak sağlayamamaktadır. Günümüzde değerlendirme yöntemlerinin hassasiyeti, organ koruyucu yaklaşımla takip edilecek kTc olan hastaların özenle seçilmesi gerektiğinden ‘bekle ve gör’ protokolünün tanınmasından sonra çok daha önemli hale gelmiştir ve mevcut yöntemlerin limitasyonları göz önüne alınarak yapılacak gelişmelere ihtiyaç vardır. [9]

II.B Radyomiks

II.B.1 Radyomiks tanımı

Radyomiks, hastalıkların altta yatan patofizyolojik özelliklerin ve tümöral heterojenitenin medikal görüntülemelerde oluşturduğu yansılardan klinik yaklaşımı etkileyebilecek daha fazla bilgi sağlanabilmesi hedefi ile geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntemde, gelişen teknoloji ve bilgi işlem sistemleri sayesinde medikal görüntülerinden bilgisayar tabanlı sayısız veri elde edilebilmektedir. Bu verilerin makine öğrenmesi kullanılarak analiz edilmesi ile medikal görüntülemenin klinik yaklaşımda yol göstermek üzere analiz edilebilir kantitatif veri olarak kullanılabilmesi sağlanmaktadır. [21]

Radyomiks yönteminde öncelikle radyografik görüntüleme yöntemleri ile medikal bir görüntüleme elde edilir. Bu görüntüleme üzerinden incelenecek bölge seçilir ve bu bölgenin sınırları belirlenip üç boyutlu hacmi olan bir alan oluşturmak üzere segmentasyon işlemi yapılır. Segmente edilen görüntülerin hem morfolojik özelliklerinden (semantik nitelikler), hem de voksel ve gri yoğunluk seviyelerinin matematiksel ve çok basamaklı istatistiksel ilişkilerine kadar birçok değişken (agnostik nitelikler) üzerinden radyomik veri çıkarımı yapılır. Sonraki aşamada, edinilmiş olan oldukça çok sayıdaki veriyle, oluşturulacak modelin öngörmesi istenen klinik özellikler istatistiksel inceleme ve makine öğrenme yöntemleri ile ilişkilendirilerek bir radyomiks modeli oluşturulur. Bu modellerin diagnostik, prognostik, cevap değerlendirme ve takip protokollerinde yol gösterici olması ve radyolojik bir belirteç olması hedeflenmektedir. [21]

Radyomiks, ön planda onkoloji alanında çalışılmıştır. Prognoz ve sağkalım özellikleri ile korele edilerek onkolojide bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında yol gösterici olması hedeflenmektedir. [21, 55]

II.B.2 Rektum Kanserinde Radyomiks Çalışmaları

Rektum kanserinde daha önce belirtildiği üzere tümör heterojenitesi neoadjuvan tedavi yanıtı için prediktif bir belirteç olma potansiyeli taşımaktadır ancak biyopsiler tüm tümörün heterojenitesini göstermede yetersiz kalmaktadır. Radyomiks ise tüm tümör alanını noninvaziv olarak değerlendirilebildiği için tümör heterojenitesi ile ilgili bilgi verebilen bir yöntemdir. [56]

Rektum kanserinde radyomiks çalışmaları, preKRT veya postKRT MR görüntüleri veya her ikisinin birden incelenmesi ile pTc (bazı çalışmalarda kTc da dahil) olan hastaların noninvaziv olarak belirlenmesi veya öngörülmesi, lenf nodu tutulumun öngörülmesi, K-RAS mutasyonu veya mismatch tamir gen durumunun öngörülmesine yoğunlaşmıştır. [22]

Bir çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası çekilen MR'larda radyomiks analizi ile pTc olacak hastaların değerlendirilmesi, 2 deneyimli radyolog hekimin konsensusundan daha iyi sonuç vermiştir. [57]

Birçok çalışmada preKRT çekilmiş olan MR'lara uygulanan radyomiks analizi ile pTc olacak hastaların öngörülebildiği gösterilmiş [58-64], incelemelere multimodal radyomiks analizleri ve klinik verilerin de eklendiği çalışmalarla %60 - %95 arasında değişen öngörü oranları bildirilmiştir. [65-71]

pTc öngörüsünün değerlendirildiği birçok çalışmada radyomiks analizi sadece tümör dokusunun segmente edilmesiyle yapılmıştır. İki bin yirmi yılında bir çalışmada tümör, sadece mezorektum ve tümör ile mezorektum segmente edilerek sonuçlar karşılaştırılmış ve en yüksek sonuçlar tümörde regresyon skorlaması için tümör ile mezorektum (EAA:0.80), pTc içinse sadece mezorektum segmentasyonundan (EAA:0.80) elde edilmiştir. İki bin yirmi iki yılında yapılan diğer bir çalışmada sadece mezorektal yağlı dokunun segmentasyonu incelenmiş ve EAA 0.89 olarak hesaplanmıştır. [23, 24]

Bu iki çalışmayla mezorektum dokusunun radyomiks incelemesinin pTc için bilgi verici olduğu görülmektedir. Shaish ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışma, şimdiye kadar mezorektum dokusu ve tümör dokusunun segmentasyonunun pTc için öngörü oranının karşılaştırıldığı tek çalışmadır. Bu çalışmada mezorektum bölgesi sadece kraniokaudal tümör alanı boyunca segmente edilmiştir ancak mezorektal dokunun tamamı tümör davranışı ile ilgili bilgi içeriyor olabilir. Sırf mezorektal bölge değil, nodal metastazların izlendiği ve pelvik RT hedef bölgesi olan pelvik ekstremezorektal bölgenin de pTc öngörüsünü etkileyecek bilgi barındırıyor olması olasıdır.

Bu nedenle sadece tümör, tümör ve çevresindeki mezorektum bölgesi ve radyoterapi klinik hedef volümünü segmente ederek bu üç segmentasyonun radyomiks nitelikleri ile elde edilecek pTc ve kTc öngörü oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

III. AMALAR

III.A. Ana Amaçlar

Lokal ileri rektum kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi uygulayabilmek amacıyla neoadjuvan KRT ile kTc ve pTc görülecek hastaları tedavi öncesinde öngörebilmek için tümör bölgesinin değerlendirildiği birçok çalışma olmakla birlikte, mezorektum dokusunun değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. [23, 24] Bugüne kadar pelvik radyoterapi hedef volümünün radyomiks analizinin incelendiği bir çalışma bildirilmemiştir. Çalışmamızda, merkezimizde KRT uygulanmış olan lokal ileri rektum kanseri hastalarının preKRT MR görüntülerinden, T2 sekansında tümör, tümör ile mezorektum ve CTV segmentasyonlarından elde edilen radyomiks analizlerinin pTc ve kTc öngörü oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

IV. MATERYAL VE METOT

IV.A. Etik Kurul Onayı

Çalışma için gerekli izinler İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun 838282 sayılı ve 06.04.2022 tarihli onayı ile alındı. Etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu ekler bölümünde paylaşıldı.

IV.B. Materyal - Hastalar ve Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamızda 2012-2019 yılları arasında kurumumuza histopatolojik olarak verifiye edilmiş rektum kanseri tanısı ile başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı. Endoskopik ve radyolojik değerlendirme ile lokal ileri evrede saptanıp KRT uygulanmış olan hastaların neoadjuvan tedavi öncesi çekilen MR görüntüleri PACS sisteminden retrospektif tarandı ve bu hastalardan neoadjuvan tedavi sonrası opere edilen veya 'bekle ve gör' modalitesine göre günümüze kadar nüksüz takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Uygun protokol görüntüleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Patolojik evresi ypT0N0 olan hastalar pTC, 'bekle ve gör' kTC kriterlerine uyan ve 4 yıl boyunca nüks izlenmeden takip edilen hastalar kTC kabul edildi ve bu hastalar tam cevaplı olarak değerlendirildi.

Hastalar tam cevap olanlar ve olmayanlar olarak iki kolda incelendi ve tam cevap olan hastalar '1', olmayan hastalar '0' olarak gruplandı.

IV.C. Metot

IV.C.1. Kemoradyoterapi

Klinik protokolümüzde rektum kanseri neoadjuvan RT planlaması için rutin olarak 0.3 cm kesit aralığı ile simülasyon BT çekilmektedir. Bu simülasyon BT ile tedavi planlaması yapılmakta ve tedavi hacimleri Varian ve Eclipse tedavi planlama sisteminde RTOG

kontürleme atlasına uygun olarak belirlenmektedir. [47] Gros Tümör Volümü (GTV) çizimi için MR ile birlikte değerlendirme yapılmakta ve radyoloji bölümü ile konsültasyon yapılmaktadır.

Reçete edilen radyoterapi dozlarının uygulanacağı bölgeleri belirlemek için yapılan kontürleme şu şekildedir:

GTV: tümör bölgesi

CTV-A :

longitudinal planda üst sınır promontorium alt sınır tümör bölgesinin 2 cm inferioru aksiyel planda tüm mezorektum ve perirektal, presakral, internal iliak lenf nodları

CTV-B: eksternal iliak lenf nodları

CTV-C: inguinal lenf nodları

PTV (Planlama Hedef Volümü) pelvik: CTV A (genitoüriner invazyonu veya eksternal iliak lenf nodu tutulumu olan hastalarda CTV B; inguinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda CTV C dahil edilerek) + 0.5 cm marjin

PTV-boost: GTV + 0.3 cm marjin

RT, PTV-pelvik bölgesine 45 Gy (Gray) / 25 fr (Fraksiyon) ve ardışık olarak PTV-boost bölgesine 5,6 Gy / 3 fr olarak uygulandı. RT tekniği olarak üç boyutlu konformal radyoterapi veya yoğunluk ayarlı radyoterapi yöntemleri kullanıldı.

Tedavi sırasında Siemens Oncor Lineer Hızlandırıcı ve Varian DHX Lineer Hızlandırıcı (Rapid Arc®) cihazları kullanıldı. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda port görüntüleri ile alan kontrolü rutin olarak sağlandı ve hastalar tedavi süresince haftalık poliklinik kontrolü ile toksisite gelişimi açısından değerlendirildi.

Tüm hastalara eşzamanlı kapasitabin (perioral yolla günlük iki dozda toplam 825 mg/m², haftanın her günü) veya port yerleştirilerek 5-fluorourasil (infüzyon ile günlük doz 200-225

mg/m²) uygulandı. Cerrahi sonrasında hastalar medikal onkoloji polikliniklerinde değerlendirildi ve adjuvan KT kararı patoloji sonucuna göre verildi.

IV.C.2. MR Çekimi

MR görüntüleri İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 1,5 Tesla (Philips Achieva; Philips Medical Systems, Hollanda ve Symphoni, Siemens, Erlangen, Almanya) MR cihazlarından elde edildi. MR çekiminde kullanılan standart parametreler şu şekildedir: Turbo-spin-eco, T2 ağırlıklı (TSE T2) sekanslar aksiyel planda iki darbe dizisi arasındaki zaman (TR) / radyofrekans darbe ile eko arasındaki zaman (TE) 3000 /100 msec, görüntü matriksi 348x278, görüntü alanı (FOV) 210x228 ve kesit kalınlığı 3 mm. MR çekimi sırasında hastalara 0.2 ml/kg dozunda ioheksol kontrast etken maddesi uygulandı.

IV.C.3. Cerrahi ve 'bekle ve gör' Protokolü

Hastalar İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na neoadjuvan tedaviden 6-8 hafta sonra endoskopik yöntemler ve MR sonuçları ile değerlendirilip, 6 - 18 hafta içinde opere edildi. kTc olarak değerlendirilen hastalarda aşağıda belirtilen kriterler gözetildi:

- 1- Rezidü tümör olmaması veya sadece rezidüel fibrozis olması (DWI'da düşük sinyal ile)
- 2- MR'da şüpheli LN olmaması
- 3- Endoskopide rezidü tümör olmaması veya sadece rezidü eritematöz ülser / skar olması
- 4- Skar dokusu veya skar dokusu yoksa eski tümör lokalizasyonundan alınmış negatif biyopsi sonucu
- 5- Tanı sırasında dijital rektal muayenede palpabl olan bir tümörün nonpalpabl hale gelmiş olması [9]

IV.C.4. Patoloji

Cerrahi sonrası hastaların materyalleri İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi ve tümör regresyonunu değerlendirmek için Dworak Regresyon Skorlaması kullanıldı. [72]

Grad 0: regresyon yok

Grad 1: fibrozis ve vaskülopati varlığında baskın tümör kitlesi

Grad II : baskın fibrozis ve az sayıda tümör hücresi

Grad III: baskın fibrotik zeminde mikroskopik zor bulunan çok az sayıda tümör hücresi

Grad IV: yalnızca fibrozis, tümör hücresi yok (tam yanıt)

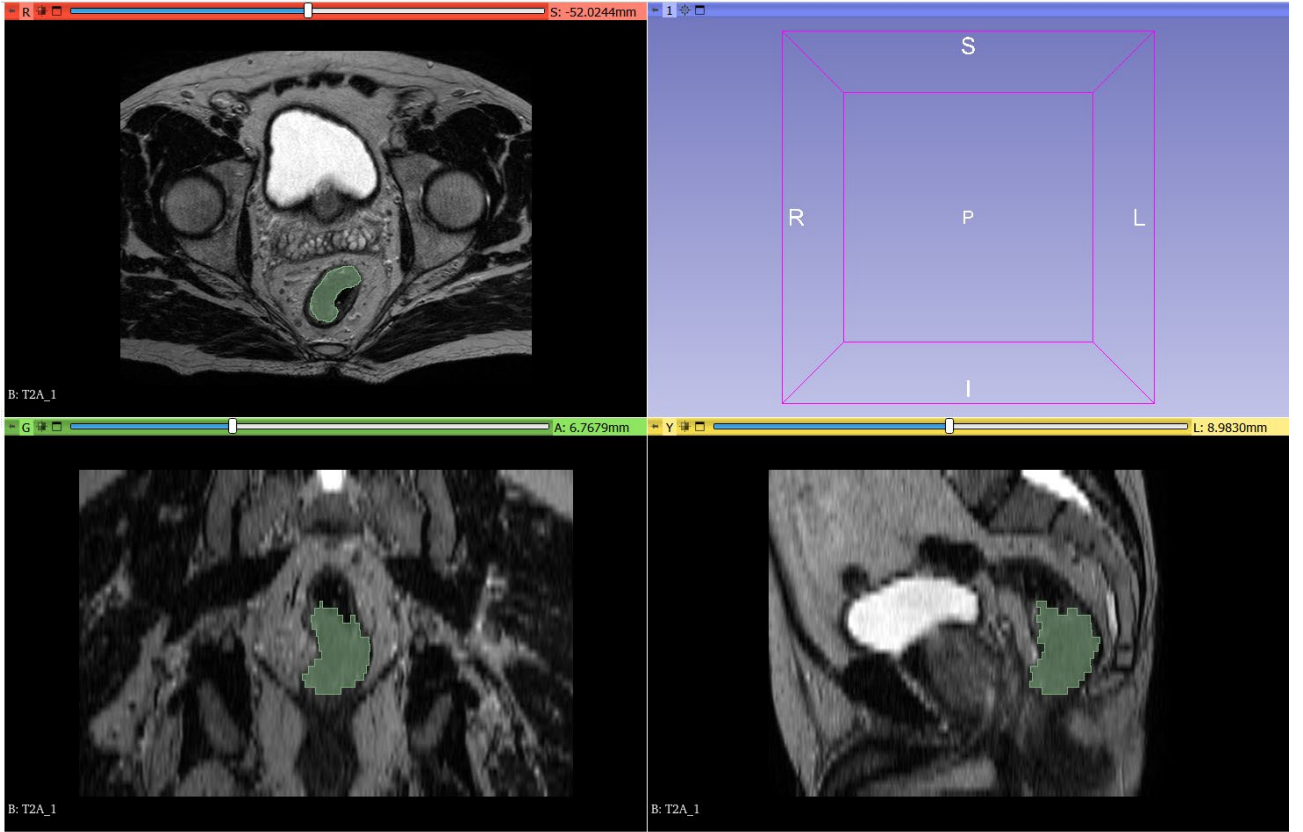
IV.C.5. Segmentasyon ve Nitelik Çıkarımı

PreKRT dönemde iki MR cihazında çekilmiş olan 93 adet kontrastlı batın MR görüntüsünün T2 sekansları DICOM formatıyla MRICron programına hastalar anonim tutularak yüklendi ve 'nii.gz' formatına dönüştürüldü.

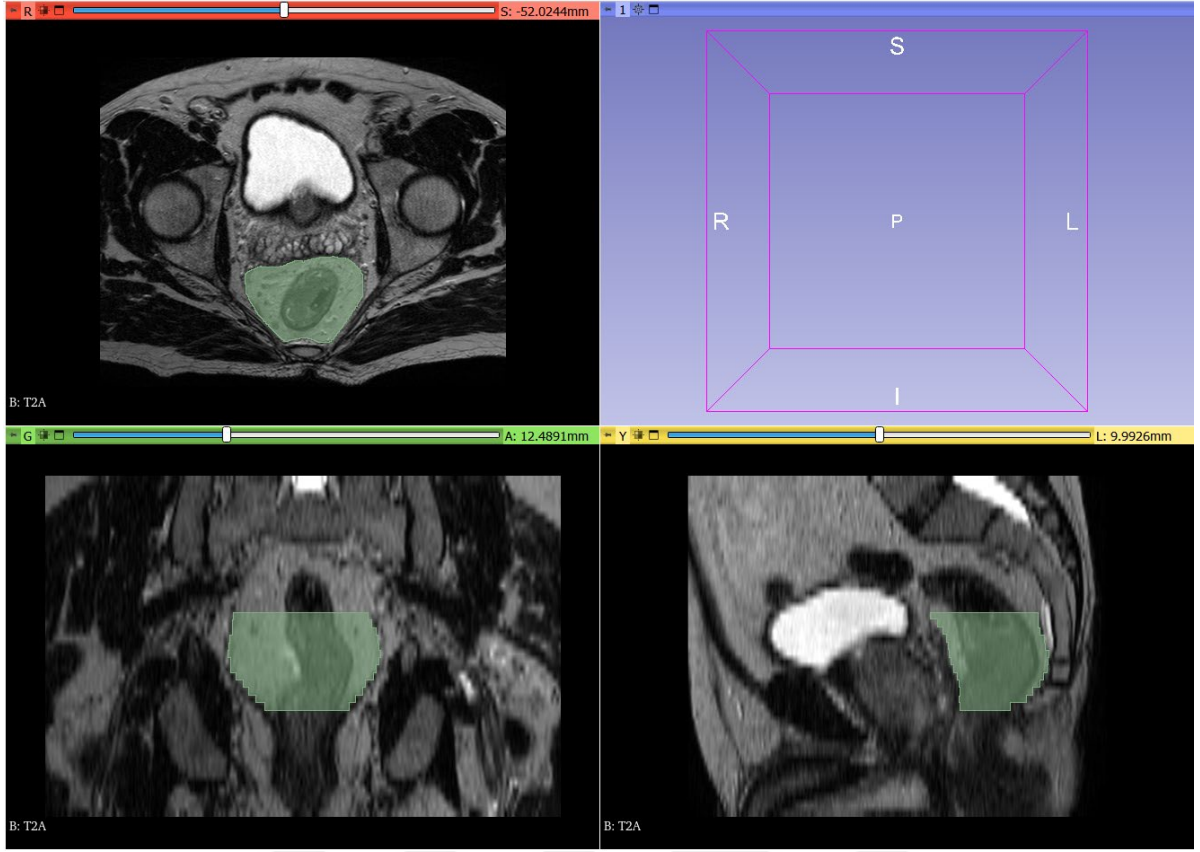
Segmentasyon işlemi manuel olarak 3D Slicer programında radyasyon onkolojisi asistanı (G.K.) ve doçent doktor radyolog (G.D.K.) tarafından uygulandı. (Şekil IV.C.5.1., IV.C.5.2. ve IV.C.5.3.) Tümör bölgesi aksiyel kesitler üzerinden, tümörün 3 boyutlu yapısı korunarak vasküler yapılar, kalsifikasyon ve hava dansitesi içermeyecek şekilde bütün hacmiyle T2 sekanslarında segmente edildi. Mezorektum bölgesi kraniokaudal tümör uzanımı boyunca diğer organlar alan içine dahil edilmeden rektum ve çevresindeki mezorektum olarak segmente edildi. Radyoterapi hedef volümü olarak CTV-A hedef volümü diğer organlar alana dahil edilmeden segmente edildi.

Nitelik çıkarımı açık kaynaklı Phyton programının uzantısı olan PyRadyomiks 2.2.0. (<http://radyomiks.io/pyradyomiks.html>) kullanılarak yapıldı. N4 yanlışlık düzeltilmesi (N4 bias correction) uygulandı. Segmentasyonlardan ortalama gri değer seviyesi, entropi, standart sapma, çarpıklık (ortalama etrafındaki asimetri seviyesinin ölçüsü) ve basıklık (histogram düzlüğünün ölçüsü, kurtosis) parametrelerinin incelendiği birinci derece nitelikler ve gri seviye eş oluşum matrisi (GLCM) , gri seviye bağıllık matrisi (GLDM), gri seviye koşu uzunluğu

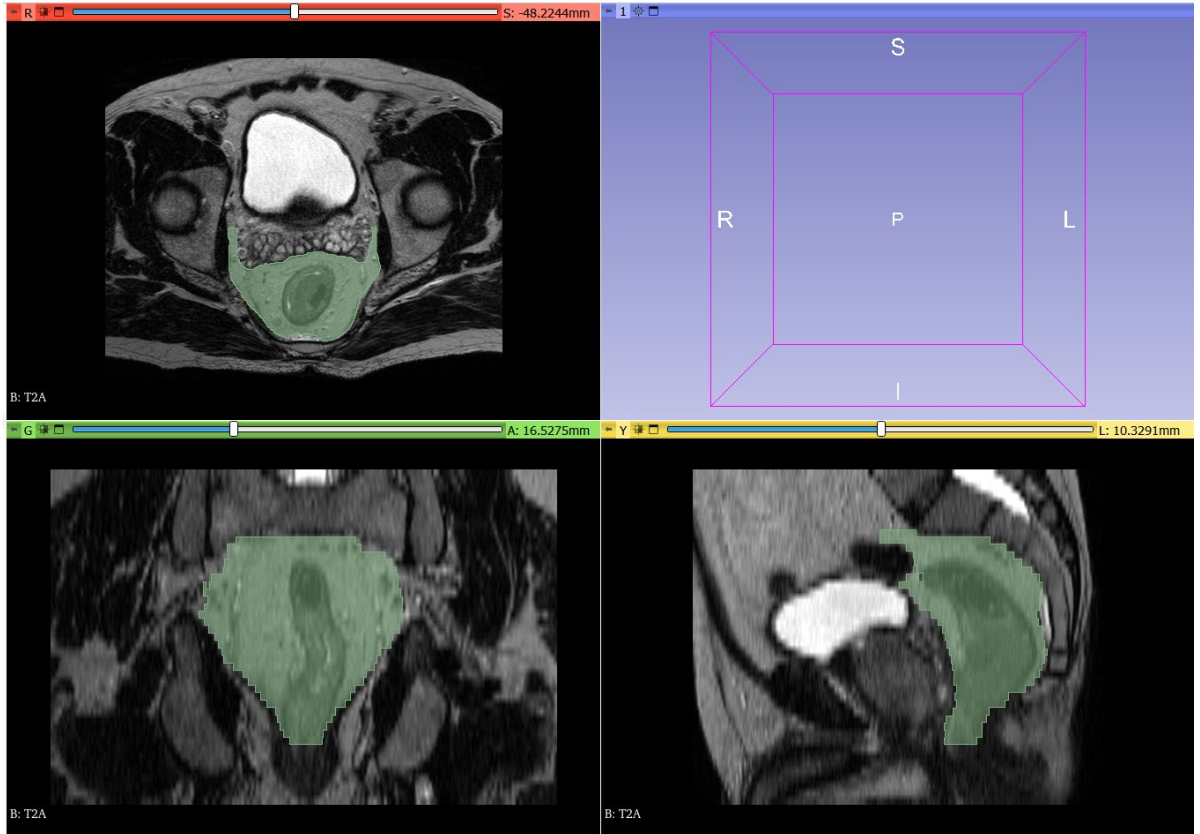
matriksi (GLRLM), gri seviye bölge uzunluğu matriksi (GLSZM), dalgacık (wavelet filter) ve LoG (Laplacian of Gaussian) filtreleri kullanılarak üst dereceli nitelikler çıkartıldı. Görüntü ayırıklaştırma birim genişliği 5, voksel sıra kayması 300, normalizasyon skalası 100, yeniden örnekleme ise 3x3x3 mm ölçülerinde yapıldı.



Şekil IV.C.5.1. 3D Slicer Programında Tümör Segmentasyonu



Şekil IV.C.5.2. 3D Slicer Programında Mezorektum Segmentasyonu



Şekil IV.C.5.3. 3D Slicer Programında CTV-A Segmentasyonu

Şekil IV.C.6.1. Korelasyon Matrisi

V. BULGULAR

V.A. Hastaların Genel Özellikleri

01.2012 – 12.2018 tarihleri arasında rektum kanseri tanısı ile kliniğimize başvurmuş olan hastalar retrospektif değerlendirildi.

Tanı sırasında histopatolojisi rektum adenokarsinomu olan, evreleme amaçlı alt batin MR'ı İTF Radyoloji Anabilim Dalı'nda çekilmiş olan, kliniğimizde neoadjuvan KRT uygulandıktan sonra İTF Genel Cerrahi tarafınca TME uygulanmış olan 81 hasta ve İTF Gastrointestinal Tümörler Konseyi'nde 'bekle ve gör' için klinik tam cevap kriterlerine tam uyan ve günümüze kadar nüksüz takipte olan 12 hasta incelemeye alındı.

Tanı Sırasında MR ve kolonoskopi ile belirlenen evreler ve hastaların genel özellikleri paylaşıldı. (Tablo V.A.1 ve Tablo V.A.2.) Hastaların 23'i kadın (%25), 70 (% 75)'i erkektir. Medyan yaş 58, medyan takip süresi 70 (8 – 125) aydır.

Evre	kN0	kN1	kN1c	kN2
kT2	0	6	0	0
kT3a	9	5	0	9
kT3b	2	7	0	14
kT3c	2	4	2	16
kT3d	0	0	0	1
kT4a	1	2	1	2
kT4b	1	2	1	5

Tablo V.A.1. Tanı Sırasında Hastaların Evreleri

	n=93	%
Medyan Yaş	58 (26 – 80)	
Erkek	70	75
Kadın	23	25
Tümör Yerleşimi		
Distal	41	44
Orta	42	45
Proksimal	10	11
kT		
T2	7	7
T3a	23	25
T3b	23	25
T3c	24	26
T3d	1	1
T4a	6	6
T4b	9	10
kN		
N0	15	16
N1	26	28
N1c	4	4
N2	48	52
CRM		
negatif	62	66
pozitif	31	34

Tablo V.A.2. Hastaların Demografik Özellikleri

V.B. Neoadjuvan Tedavi

93 hastaya neoadjuvan KRT uygulandı. Eşzamanlı KT uygulaması RT süresince günde ikiye bölünerek 1600 mg/m²/gün oral Kapasitabin olarak uygulandı. RT cihazlarındaki arızalar ve resmi tatil günleri dışında hiçbir hastada tedaviye ara verilmedi. Hastalara uygulanan pelvik RT ve boost dozları Tablo V.B.1.'de paylaşıldı.

Tm Boost Dozu Pelvis Dozu	0	5.4 Gy (3 x 1,8 Gy)
45 Gy (25 x 1,8 Gy)	5	84
50.4 Gy (28 x 1,8 Gy)	4	

Tablo V.B.1. Hastalara Uygulanan Radyoterapi Dozları

V.C. Cerrahi ve ‘bekle ve gör’ Protokolü ve Patoloji Sonuçları

81 hasta neoadjuvan tedavi sonrasında opere edildi. 64 hastaya LAR, 17 hastaya APR uygulandı. Opere edilen hastaların 13’inde (%16) pCR izlendi. Tablo V.C.1.’de uygulanan cerrahi yöntemler, cerrahi süreleri ve patoloji sonuçları verildi.

12 hasta İTF Gastrointestinal Tümörler Konseyi’nde MRI, PET/BT ve kolonoskopi sonuçlarıyla değerlendirildi ve ‘bekle ve gör’ protokolüne uygun görülerek takip edildi. Takip edilen hastalara 3 ayda 1 dijital rektal muayene, 6 ayda 1 kolonoskopi ve MRI ile kontrol uygulandı. Bu hastaların 4 yıllık takiplerinde herhangi bir nüks izlenmedi. Tüm hastaların %26,88’inde pTc veya kTc olmak üzere tam cevap izlendi.

Tüm hastaların başvuru tarihlerine göre sıralı olarak tanı sırasındaki evreleri, uygulanan cerrahi tipi, postoperative patoloji sonuçları ve Dworak Skorları ise Tablo V.C.2.’de paylaşıldı.

	Hasta Sayısı n=81	%
Cerrahi Tipi		
LAR	64	69
APR	17	31
Cerrahi Süresi	4 – 16	
< 8 hafta	2	2
8 – 16 hafta	79	98
ypT		
ypT0	13	16
ypT1	5	6
ypT2	16	20
ypT3	46	57
ypT4	1	1
ypN		
ypN0	55	68
ypN1a	4	5
ypN1b	12	15
ypN1c	5	6
ypN2a	3	4
ypN2b	2	2
Dworak Skoru		
0	3	4
1	18	22
2	33	41
3	14	17
4	13	16

Tablo V.C.1. Cerrahi Yöntemler ve Regresyon Skorları

Hasta	Evre	Cerrahi Tipi	Patoloji Evresi	Dworak Skoru
1	T3bN2	LAR	ypT0N0	4/4
2	T4aN1	LAR	ypT2N0	3/4
3	T3bN1	APR	ypT3N0	2/4
4	T3bN2(CRM+)	LAR	ypT0N0	4/4
5	T2N1	LAR	ypT2N0	3/4
6	T3aN2(CRM+)	LAR	ypT2N0	2/4
7	T3bN2(CRM+)	LAR	ypT3N0	1/4
8	T3cN2	LAR	ypT3N1b	1/4
9	T3cN2(CRM+)	LAR	ypT3N1c	2/4
10	T2N1	LAR	ypT3N0	1/4
11	T3bN2	APR	ypT0N0	4/4
12	T3bN1	LAR	ypT3N1b	2/4
13	T2N1	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
14	T4bN1(CRM+)	LAR	ypT2N0	2/4
15	T3aN0	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
16	T3cN2	LAR	ypT3N2a	2/4
17	T3aN1	LAR	ypT3N0	3/4
18	T3bN2	LAR	ypT3N1b	3/4
19	T3aN0	LAR	ypT1N0	2/4
20	T4aN1c	LAR	ypT3N0	3/4
21	T3aN2	LAR	ypT2N0	3/4
22	T4aN2	LAR	ypT3cN1c	2/4
23	T4bN2(CRM+)	LAR	ypT3N0	1/4
24	T3bN1	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
25	T3bN0	APR	ypT0N0	4/4
26	T3bN2	LAR	ypT4bN0	0/4
27	T3aN0	LAR	ypT1N0	2/4
28	T3cN2	LAR	YpT3N0	1/4
29	T3aN1	LAR	ypT0N0	4/4
30	T3bN2	APR	ypT3N1b	2/4
31	T3bN1	LAR	ypT0N0	4/4
32	T3aN2(CRM+)	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
33	T3bN2	APR	ypT2N1a	1/4
34	T4aN0(CRM+)	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
35	T3cN2(CRM+)	LAR	ypT2N0	2/4
36	T3cN2	LAR	ypT3N1c	1/4

37	T2N1	LAR	ypT0N0	4/4
38	T3cN0	LAR	ypT3N0	2/4
39	T3cN1(CRM+)	LAR	ypT3N1a	1/4
40	T3aN2	LAR	ypT1N0	0/4
41	T4aN1(CRM+)	LAR	ypT1N0	1/4
42	T3aN2	LAR	ypT3N2b	2/4
43	T3bN1	LAR	ypT0N0	4/4
44	T3cN2(CRM+)	LAR	ypT3N0	2/4
45	T3aN0	LAR	ypT3N0	2/4
46	T3dN2(CRM+)	LAR	ypT0N0	4/4
47	T4bN1(CRM+)	APR	ypT3N0	2/4
48	T3cN1	APR	ypT0N0	4/4
49	T3cN2(CRM+)	LAR	ypT3N0	2/4
50	T3aN2	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
51	T3aN0	LAR	ypT2N1a	2/4
52	T3cN2	LAR	ypT3N0	2/4
53	T3cN2	LAR	ypT0N0	4/4
54	T3cN1c(CRM+)	LAR	ypT3N2a	2/4
55	T3bN2	LAR	ypT3N0	2/4
56	T3cN0(CRM+)	APR	ypT3N1b	1/4
57	T4bN2(CRM+)	APR	ypT3N1c	3/4
58	T3cN1(CRM+)	LAR	ypT3N1b	1/4
59	T3cN2	LAR	ypT3N2b	2/4
60	T3bN2(CRM+)	APR	ypT2N0	3/4
61	T2N1	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
62	T3bN2	LAR	ypT2N0	3/4
63	T3aN2	LAR	ypT0N0	4/4
64	T3aN2	LAR	ypT2N0	2/4
65	T3aN0	LAR	ypT3N0	1/4
66	T4bN2(CRM+)	APR	ypT3N0	1/4
67	T3aN2	LAR	ypT2N0	3/4
68	T4aN2(CRM+)	LAR	ypT3N1b	1/4
69	T3aN1	APR	ypT3N1b	0/4
70	T3cN1c(CRM+)	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
71	T3cN2	LAR	ypT3N0	1/4
72	T3aN1	LAR	ypT1N0	3/4
73	T2N1	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör

74	T3cN2	LAR	ypT3N1a	2/4
75	T3bN0	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
76	T3bN2	LAR	ypT3N1c	2/4
77	T3bN2	LAR	ypT2N0	3/4
78	T3cN2(CRM+)	LAR	ypT3N1b	2/4
79	T3cN2(CRM+)	APR	ypT3N0	1/4
80	T3bN1	LAR	ypT2N0	2/4
81	T3aN0(CRM+)	APR	ypT3N0	1/4
82	T3aN1	LAR	ypT3N1b	2/4
83	T4bN2(CRM+)	APR	ypT3N0	3/4
84	T3aN0	LAR	ypT0N0	4/4
85	T4bN0(CRM+)	LAR	ypT2N0	2/4
86	T3bN1	LAR	ypT2N0	2/4
87	T4bN1c(CRM+)	LAR	ypT3N1b	2/4
88	T3aN0	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
89	T2N1	bekle ve gör	bekle ve gör	bekle ve gör
90	T3cN2(CRM+)	APR	ypT3N0	3/4
91	T4bN2(CRM+)	LAR	ypT3N0	2/4
92	T3bN2	APR	ypT3N1b	1/4
93	T3cN1	LAR	ypT3N2a	2/4

Tablo V.C.2. Tanı Sırasındaki Evre, Cerrahi Evre ve Dworak Skorları

V.D. Adjuvan Tedavi Uygulamaları

19 hastaya adjuvan 6-8 kür Xelox, 49 hastaya 8 kür FOLFOX, 4 hastaya ise 12 kür FOLFOX verildi. 20 hastaya adjuvan KT uygulanmadı.

‘Bekle ve gör’ protokolüne alınan tüm hastalarda 8 kür FOLFOX rejimi uygulandı.

V.E. Tedavi Yanıtının Radyomiks ile İncelenmesi

Tüm hastalarda preKRT MR görüntülerinin T2 sekansında tümör, tümör ile mezorektum ve radyoterapi CTV-A volümü segmentasyonlarından elde edilen nitelikler, anlamlı nitelik seçimi yapılarak 15 farklı modelde tam yanıt (ypT0N0 ve kTY) öngörme oranları açısından değerlendirildi.

Seçilen modellerde EAA ve saptanan gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri üzerinden sensitivite, spesifite, pozitif olasılık oranı, negatif olasılık oranı, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve etkinlik hesaplandı ve hepsi için ayrı ayrı tablo olarak paylaşıldı.

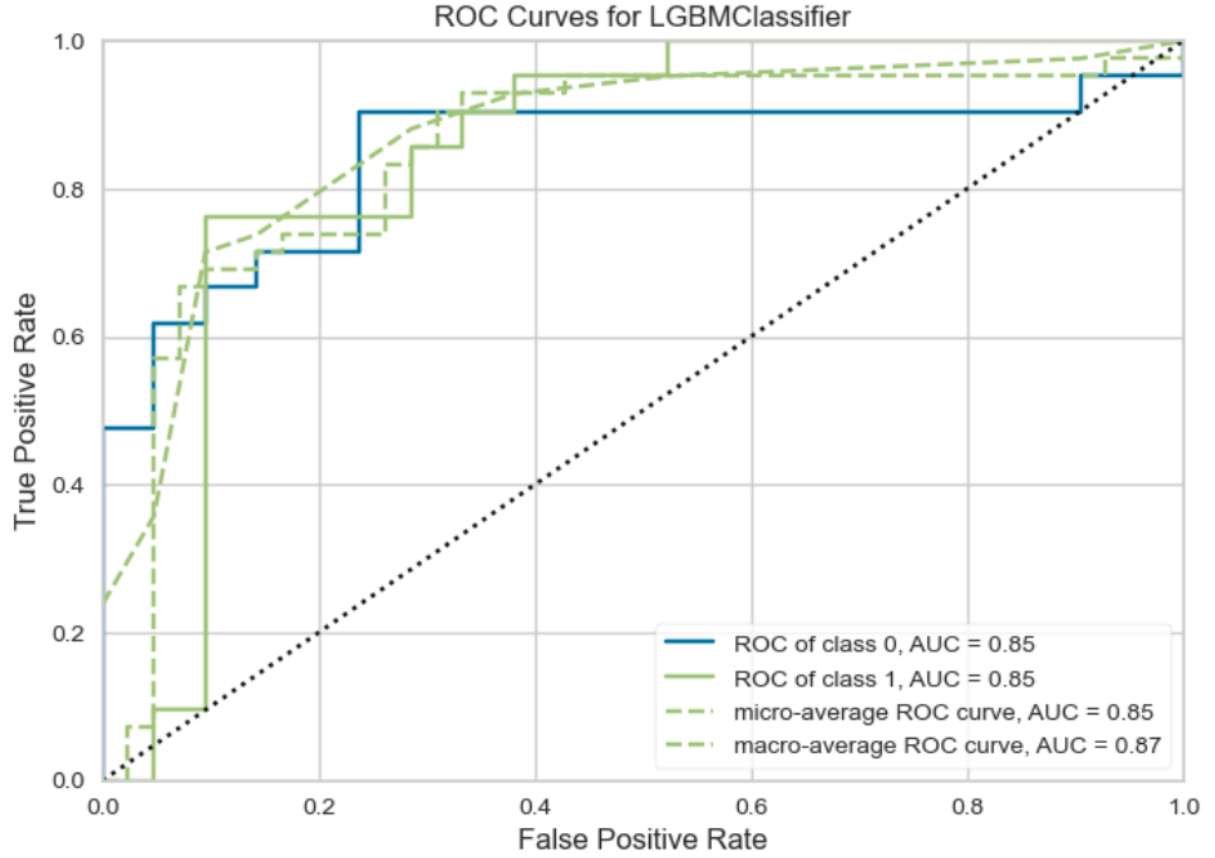
3 segmentasyondan elde edilen EAA ve saptanan gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri üzerinden sensitivite, spesifite, pozitif olasılık oranı, negatif olasılık oranı, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve etkinlik değerlerinin karşılaştırması Tablo V.E.1.'de paylaşıldı.

V.E.1. Tümör Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin Radyomiks Analizi

Eğitim setinde en yüksek EAA 'Light Gradient Boosting Machine Classifier' modeli ile hesaplandı. (Şekil V.E.1.1) Test setinde elde edilen EAA grafiği ve etkinlik sonucu Şekil V.E.1.2'de paylaşıldı. Modelin öğrenme eğrisi ve önemli saptanan nitelikler Şekil V.E.1.3'te paylaşıldı. Test setinde gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri Tablo V.E.1.1'de paylaşıldı.

Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
lightgbm Light Gradient Boosting Machine	0.7653	0.8442	0.7756	0.7727	0.7688	0.5303	0.5385	7.4640

Şekil V.E.1.1. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy:Etkinlik, AUC:EAA, Recall: sensitivite, Prec: PPD)

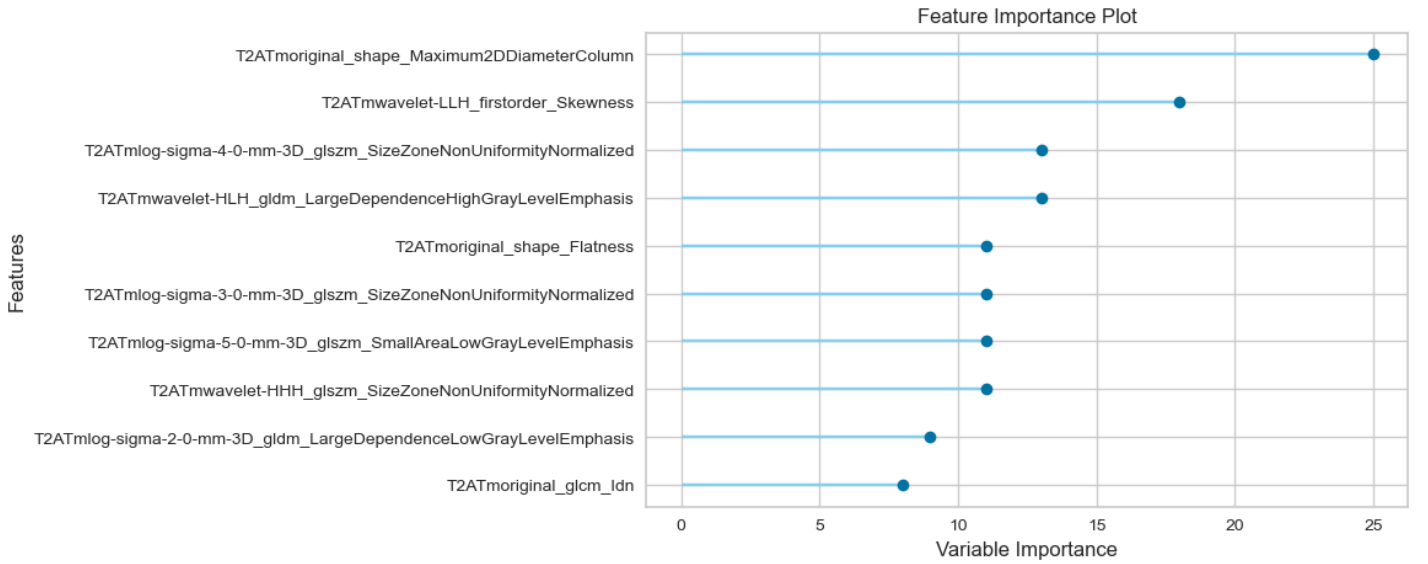


	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC
0	Light Gradient Boosting Machine	0.7381	0.8458	0.7619	0.7273	0.7442	0.4762	0.4767

Şekil V.E.1.2. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan Grafiği ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: Sensitivite, Prec: PPD)

Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yalancı Pozitif	Yalancı Negatif
16	15	6	5

Tablo V.E.1.1. Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt Öngörme Değerleri



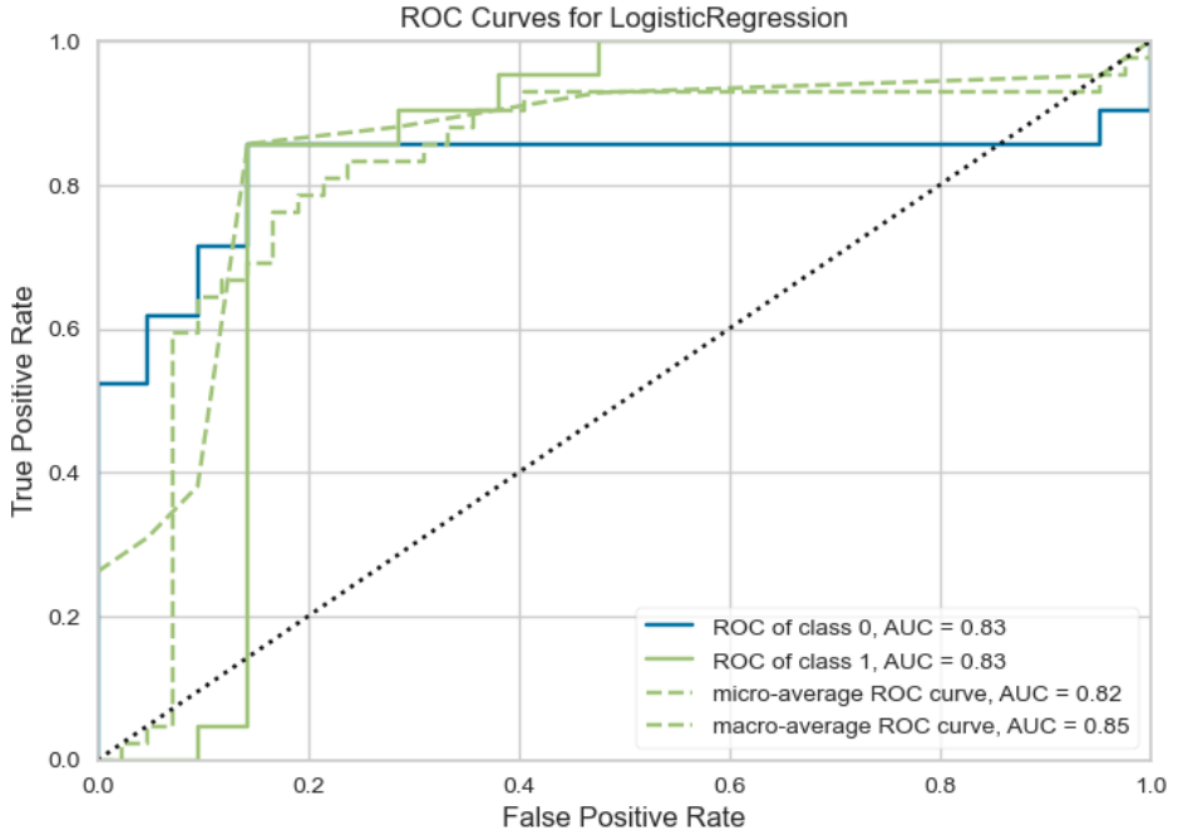
Şekil V.E.1.3 Tümör Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin Öğrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

V.E.2 Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin Radyomiks Analizi

Eğitim setinde en yüksek EAA ‘Logistic Regression’ modeli ile hesaplandı. (Şekil V.E.2.1) Test setinde elde edilen EAA grafiği ve etkinlik sonucu Şekil V.E.2.2’de paylaşıldı. Modelin öğrenme eğrisi ve önemli saptanan nitelikler Şekil V.E.2.3’te paylaşıldı. Test setinde gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri Tablo V.E.2.1’de paylaşıldı.

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
lr	Logistic Regression	0.7163	0.8069	0.8778	0.6731	0.7592	0.4316	0.4566	10.0580

Şekil V.E.2.1. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: sensitivite, Prec: PPD)

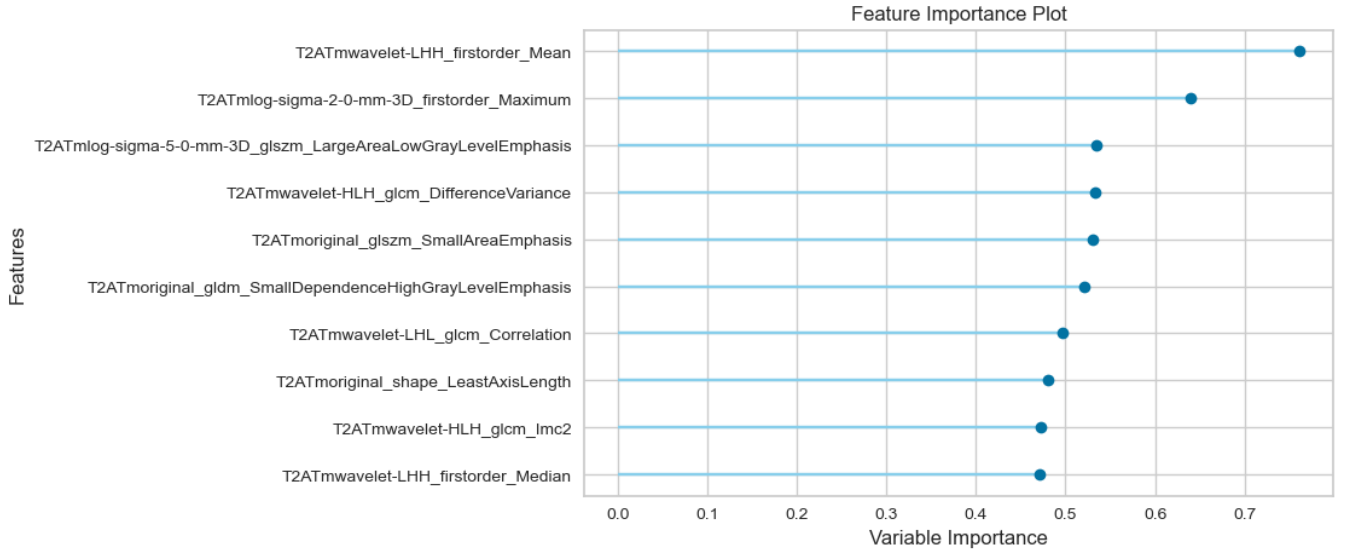


	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC
0	Logistic Regression	0.7857	0.8254	0.9048	0.7308	0.8085	0.5714	0.5883

Şekil V.E.2.2. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan Grafiği ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: sensitivite, Prec: PPD)

Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yalancı Pozitif	Yalancı Negatif
19	14	7	2

Tablo V.E.2.1. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt Öngörme Değerleri



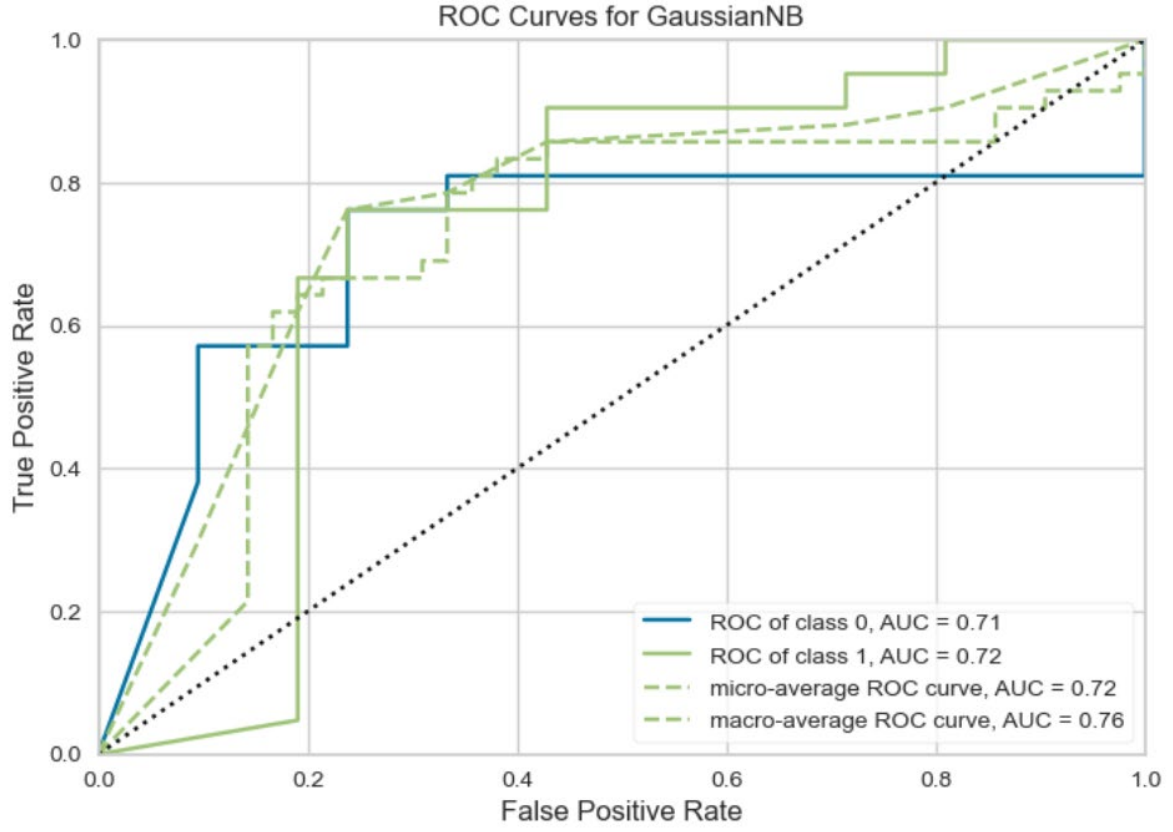
Şekil V.E.2.3. Tümör ile Mezorektum Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin Öğrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

V.E.3 Radyoterapi Hedef Volümü Segmentasyonundan Elde Edilen Niteliklerin Radyomiks Analizi

Eğitim setinde en yüksek EAA ‘Gaussian Naive Bayes’ modeli ile hesaplandı. (Şekil V.E.3.1) Test setinde elde edilen EAA grafiği ve etkinlik sonucu Şekil V.E.3.2’de paylaşıldı. Modelin öğrenme eğrisi ve önemli saptanan nitelikler Şekil V.E.3.3’te paylaşıldı. Test setinde gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik değerleri Tablo V.E.3.1’de paylaşıldı.

	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC	TT (Sec)
nb	Naive Bayes	0.7063	0.7719	0.7356	0.6942	0.7118	0.4128	0.4163	7.5000

Şekil V.E.3.1. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Eğitim Setinde Eğri Altındaki Alan ve Etkinlik Sonucu (Accuracy:Etkinlik, AUC:EAA, Recall: sensitivite, Prec: PPD)

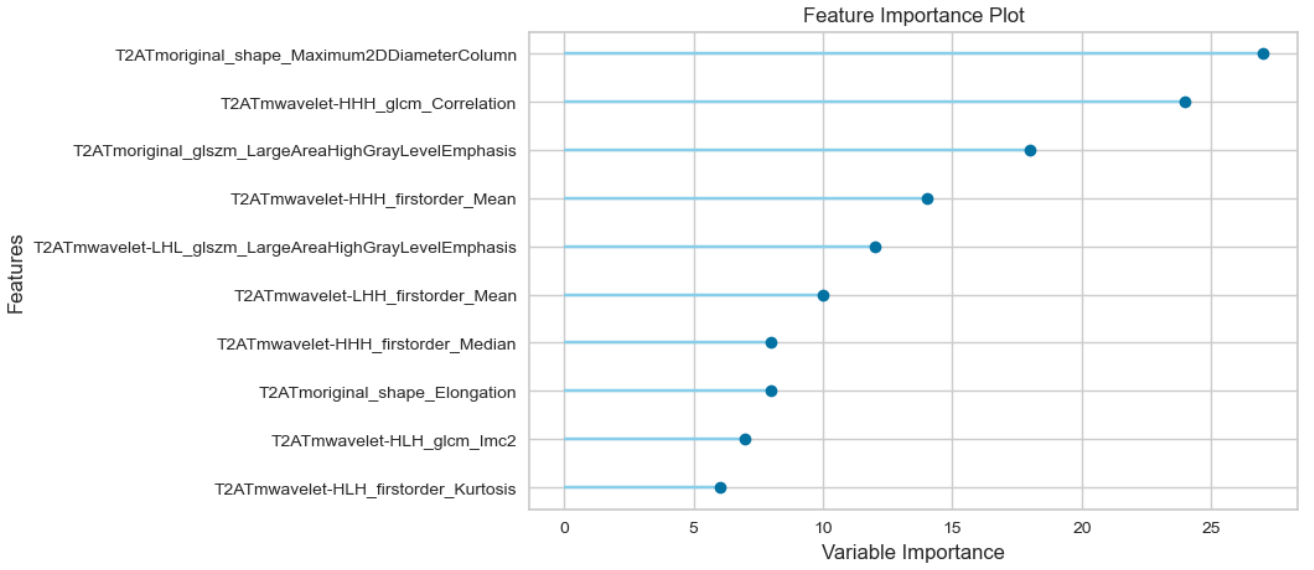
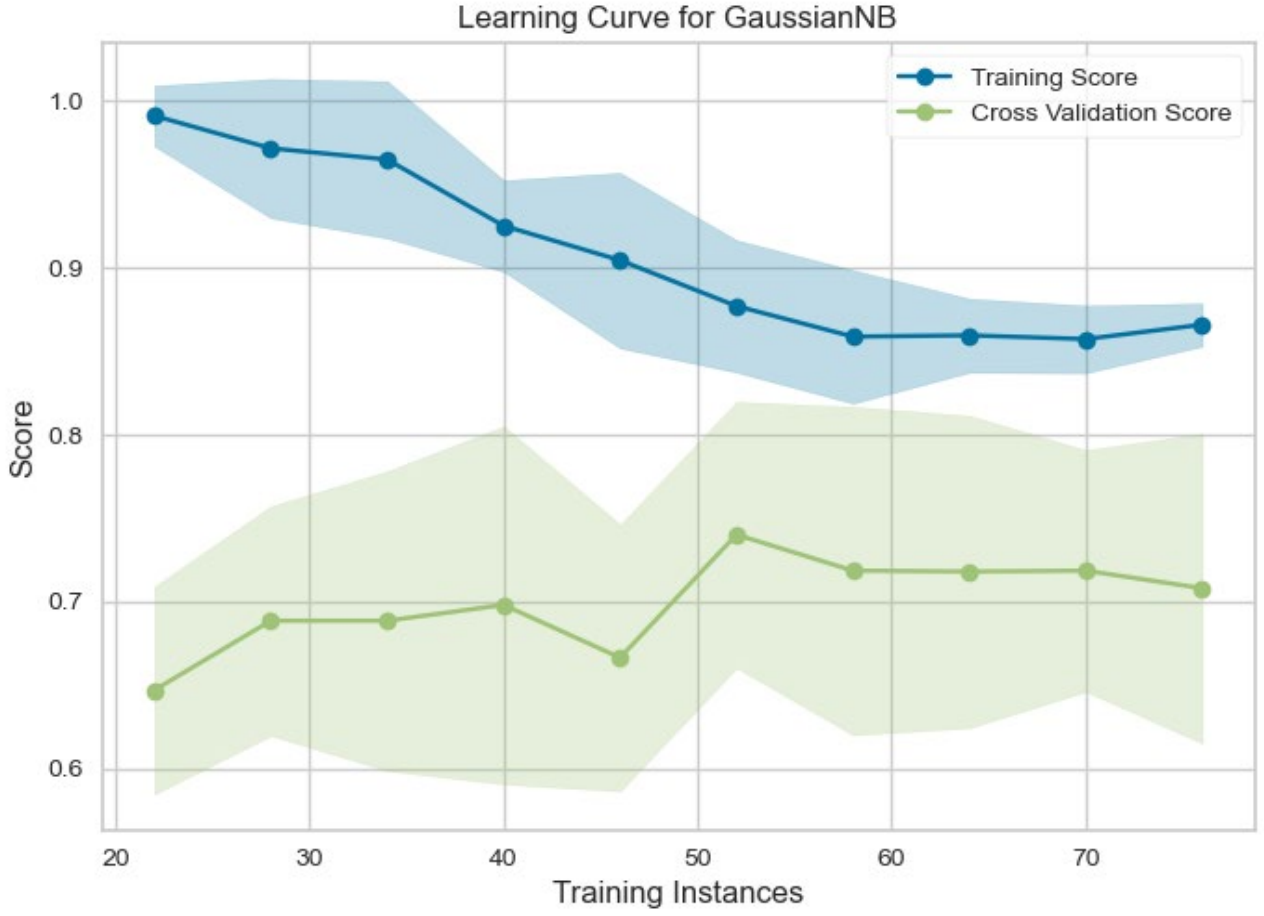


	Model	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Kappa	MCC
0	Naive Bayes	0.6905	0.7211	0.7619	0.6667	0.7111	0.3810	0.3849

Şekil V.E.3.2. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Eğri Altındaki Alan Grafiği ve Etkinlik Sonucu (Accuracy: Etkinlik, AUC: EAA, Recall: sensitivite, Prec: PPD)

Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yalancı Pozitif	Yalancı Negatif
16	13	8	5

Tablo V.E.3.1. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinin Test Setinde Tam Yanıt Öngörme Değerleri



Şekil V.E.3.3. CTV-A Segmentasyonundan Yapılan Radyomiks Analizinde En İyi Sonuç Veren Modelin Öğrenme Eğrisi ve Anlamlı Bulunan Nitelikler

	Eğri			Pozitif	Negatif			
	Altındaki	Sensitivite	Spesifite	Olasılık	Olasılık	PPD	NPD	Etkinlik
	Alan			Oranı	Oranı			
Tümör	0.8458	%76,19	%71,43	2,67	0,33	%72,73	%75	%73,81
Tümör ile mezorektum	0.8254	%90,48	%66,67	2,71	0,14	%73,08	%87,50	%78,57
RT Hedef Volümü	0.7211	%76,19	%61,9	2,00	0,38	%66,67	%72,22	%69,05

Tablo V.E.1. Test Grubunda Farklı Segmentasyonların Radyomiks Analizinden Elde Edilen TY Öngörme Oranları Karşılaştırması

V.F. Lokal Kontrol ve Sağkalım

93 hastada lokal kontrol ve genel sağkalım incelemesi yapıldı. 4 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %88 ve %72'dir. 48 aylık takip süresince median sağkalım süresi 69 aydır.

11 hastada lokal nüks, 16 hastada rejyonel nüks, 21 hastada uzak metastaz izlendi.

VI. TARTIŞMA

Neoadjuvan tedavi uygulanmış lokal ileri rektum kanseri hastalarında preKRT MR görüntülerinden patolojik ve klinik tam cevap elde edilen hastaların öngörülebilmesi amacıyla sadece tümör, tümör ile mezorektum ve CTV bölgelerinin segmentasyonlarından elde edilen radyomiks analizlerinin karşılaştırmasını yaptığımız çalışmamızda en iyi EAA sonucunu sadece tümör segmentasyonundan yapılan analiz ile saptadık. Sadece tümör bölgesi, tümör ile mezorektum ve CTV segmentasyonları için sırasıyla eğitim setinde EAA: 0.8442, 0.8069, 0.7719, test setinde EAA: 0.8458, 0.8254 ve 0.7211 değerleri elde edildi; sensitivite için test setinde %76,19, %90,48, %76,19 ve spesifite için test setinde %71,43, %66,67 ve %61,9 oranları hesaplandı.

Lokal ileri rektum kanserinin tedavisi ‘total neoadjuvan tedavi’ olarak adlandırılan neoadjuvan KRT / RT ve genel durumu uygun hastalarda konsolidasyon ya da indüksiyon KT, ardından total mezorektal eksizyon (TME)’dur. [3-6] Habr Gama’nın 2004’te bu konudaki ilk yayınından beri, kTc olan hastaların ameliyatsız takip edilmesi yaklaşımı uygulanmaktadır. [11] Bu organ koruyucu yaklaşım sayesinde tam cevap izlenen hastalar cerrahi morbiditeden korunmaktadır. Organ koruyucu yaklaşımla takip edilecek kTc olan hastaların özenle seçilmesi gerektiğinden görüntüleme yöntemlerinin hassasiyeti çok daha önemli hale gelmiştir.

Radyomiks bu anlamda rektum kanserinde birçok çalışmada değerlendirilmiştir. PreKRT ve/veya postKRT MR görüntülerinin kullanıldığı birçok çalışmada pTc, sağkalım ve rekürrens gibi prognostik faktörlerin öngörülmesine ilişkin modeller geliştirilmiştir. [22, 65-71, 73-77] Lokal ileri evrede bile uzun sağkalım izlenebilen rektum kanserinde yan etkiyi minimal tutarak en ideal tedaviyi uygulamak için bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları önerilmektedir ve bu bağlamda preKRT MR’dan elde edilecek pTc öngörüsü yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir.

Rektum tümörünün davranışı peritümoral stromal dokunun transformasyonu ve bu transformasyon sonucunda oluşan mikroçevredeki değişimlerden de etkilenmektedir ve bu nedenle mezorektum dokusunun hastalık ile ilgili önemli bilgiler içerdiği düşünülmektedir. [19, 20] Literatürde bugüne kadar bildirilen çalışmalarda çoğunlukla preKRT MR’dan tümör bölgesinin segmentasyonu ile pTC öngörüsüne odaklanılmıştır. Bununla beraber sadece iki çalışmada mezorektum da segmentasyona dahil edilmiştir. [23, 24] 2020 yılında Shaish ve arkadaşları sadece tümör, sadece mezorektum ve tümör ile mezorektum bölgelerini

segmente ederek radyomiks analiz sonuçlarını karşılaştırmış ve en yüksek EAA sonuçlarını tümör regresyon skorlaması için tümör ile mezorektum segmentasyonundan (EAA : 0.80), pTc içinse sadece mezorektum segmentasyonundan (EAA : 0.80) elde etmiştir. 2022 yılında Jayaprakasam ve arkadaşları sadece mezorektal yağlı dokunun segmentasyonunu incelenmiş ve EAA : 0.89 sonucunu bulmuşlardır.

Mevcut veri setimiz gibi düzensiz dağılan bir veri setinde sonuç değerlendirme için en sık kullanılan parametre EAA sonucudur, bu nedenle çalışmamızda da karşılaştırma için EAA sonuçları kullanıldı. Aynı zamanda recall (sensitivite) ve precision (PPV) değerlerinin daha önemli olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur. [78] Bu yüzden sonuçları bu değerleri de göz önünde bulundurarak yorumladık. EAA sonucuna göre en iyi sonuç hem eğitim hem test setinde tümör segmentasyonu ile elde edildi. Ancak tümör ile mezorektum segmentasyonu ile test setinde daha yüksek etkinlik, sensitivite ve PPD sonucu (tümör ile mezorektum segmentasyonu ile sensitivite: %90,48, etkinlik: %78,57, PPD: %73,08 ; tümör segmentasyonu ile sensitivite: %76,19, etkinlik %73,81, PPD: %72,73) elde edildiğinden dolayı, bundan sonra yapılacak lokal ileri rektum kanserinde cevap değerlendirmesi çalışmalarında mezorektumun segmentasyona katılmasının anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Organ koruyucu yaklaşım uygulayabilmek için kTc kriterleri ve kriterlerde kullanılan yöntemler, üstünde çalışılan güncel bir konudur. ‘Bekle ve gör’ protokolünde hastaların kTc olarak kabul edilebilmesi için MR’da negatif lenf nodu saptanması gerekmektedir ve bizim hasta serimizde olmasa da literatürde de bildirildiği üzere ypT0N1 olan hastalara rastlanmaktadır. [79] Neoadjuvan tedavi rejimi seçiminde olası bir görüntüleme kaynaklı biyobelirteç olarak araştırılan radyomiks incelemesinde tam cevap öngörüsü için sadece tümör segmentasyonu yapılması bu nedenle yetersiz olacaktır. Literatürde şimdiye kadar bir çalışmada preKRT MR’da lenf nodlarının segmentasyonu ile radyomiks analizi yapılmıştır ve EAA:0.908 sonucu elde edilerek nodal tam yanıtın preKRT MR’da yüksek doğruluk ile saptanabileceği gösterilmiştir. [80] Tümör ve pelvik lenf nod bölgelerini birarada içeren CTV segmentasyonunun bu nedenle anlamlı olabileceğini düşündük ancak EAA: 0.71 ile sadece tümör ve tümör ile mezorektum segmentasyonundan daha düşük bir sonuç elde edildi. Tek sekansta inceleme yapılmış olması ve segmentasyon alanına CTV alanı içinde kalan tüm rektum bölgesinin dahil edilmiş olması bu sonuca yol açmış olabilir. CTV alanından tümörsüz rektum dokusu çıkartılarak oluşturulacak segmentasyon alanı üzerinden başka çalışmalar ile de değerlendirme yapılmalıdır.

TME ve neoadjuvan tedaviler varlığında lokal rekürrens oranı %5-10 olarak görülmektedir. Bu rekürrenslerinin çalışmalara göre değişmekle birlikte önemli bir çoğunluğu ekstremezorektal lateral pelvik nodal bölgede izlenmektedir ve lateral pelvik nodal disseksiyon uygulaması literatürde tartışmalıdır. [81] Bu nedenle mezorektum incelemesi etkinlik ve sensitivite olarak en iyi sonucu vermiş olsa da, radyomiks yanıt değerlendirme çalışmalarında lateral pelvik nodal bölgenin de değerlendirilmesinin bireyselleştirilmiş tedaviler için yol gösterici olabileceği atlanmamalıdır.

Çalışmalar çoğunlukla sadece pTc olan hastaları içermekte, çok az çalışmada kTc izlenen hastalarda da çalışmaya dahil edilmektedir. Bu durum, tam cevap izlenen tüm hastaların değerlendirmeye alınmamasına yol açmaktadır. Çalışmamızda bu açıdan çelişki olmaması adına kTc ile şimdiye kadar nüks izlenmeden takip edilen hastalar da incelemeye dahil edildi. Ayrıca birçok çalışmanın aksine hastalar tek bir MR cihazından elde edilmedi ve heterojen MR datası ile radyomiks analizi yapılarak EAA:0.84 sonucu elde edildi.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar vardır. Öncelikle çalışmanın retrospektif karakterde oluşu bir limitasyon olarak görülebilir. Bununla birlikte hastaların değerlendirilmesi prospektif olarak yapılmıştır. Ayrıca segmentasyonların iki okuyucu tarafından konsensus halinde yapılmış olması ve okuyucu ilişkili farklılıkların ve farklı okuyucular tarafından tekrarlanabilirliğin değerlendirilmemiş oluşu da bir limitasyondur. Diğer taraftan belirtilmelidir ki mezorektum ve CTV-A gibi alanların sınırları tanımlıdır. Bu şekilde sınırları standardize olan alanlar için okuyucu ilişkili farklılığın tümör segmentasyonuna göre daha az olacağı düşünülebilir ve bu durum başka bir çalışma konusu olarak incelenebilir. Son olarak çalışmamızda elde edilen modeller bir eksternal validasyon setinde değerlendirilmemiştir. Eksternal validasyona ihtiyaç duyulmamasının en önemli nedeni bir model geliştirmekten ziyade farklı segmentasyonlardan elde edilecek sonuçları karşılaştırmanın amaçlanmasıdır.

VII. SONUÇ

Çalışmamızda preKRT MR görüntülerinin sadece tümör, tümör ile mezorektum ve CTV segmentasyonlarından elde edilen radyomiks analizleri karşılaştırıldığında en yüksek EAA sonucu tümör segmentasyonu ile elde edilmiş olsa da tümör ile mezorektum segmentasyonu ile en yüksek etkinlik ve sensitivitenin saptandığını ve mezorektum dokusunun tam yanıt öngörme açısından önemli bilgiler içeriyor olabileceğini mevcut diğer iki çalışmayla paralel şekilde ortaya koyduk. CTV segmentasyonu ile en düşük sonuç elde edildi. Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan tedavi ile tam cevap öngörü değerlendirmesinde, daha fazla hasta sayısı ve birden çok okuyucu varlığında, mezorektum ve pelvik nodal bölgelerin segmentasyon alanına dahil edildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Aykan, N.F., et al., *Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial)*. Turk J Gastroenterol, 2015. **26**(2): p. 145-53.
3. Jin, J., et al., *Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR)*. J Clin Oncol, 2022. **40**(15): p. 1681-1692.
4. Bahadoer, R.R., et al., *Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2021. **22**(1): p. 29-42.
5. Cisel, B., et al., *Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study*. Ann Oncol, 2019. **30**(8): p. 1298-1303.
6. Rolf Sauer, M.D., et al., *Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer*. The New England Journal of Medicine, 2004. **351**(17): p. 1731-1740.
7. Maas, M., et al., *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(9): p. 835-844.
8. Habr-Gama, A., et al., *Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(10): p. 1319-28; discussion 1328-9.
9. Maas, M., et al., *Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(35): p. 4633-40.
10. Creavin, B., et al., *Organ preservation with local excision or active surveillance following chemoradiotherapy for rectal cancer*. Br J Cancer, 2017. **116**(2): p. 169-174.
11. Habr-Gama, A., et al., *Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results*. Ann Surg, 2004. **240**(4): p. 309-316.
12. Maas, M., et al., *Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment*. Ann Surg Oncol, 2015. **22**(12): p. 3873-80.
13. Sassen, S., et al., *Locally advanced rectal cancer: is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy?* Eur Radiol, 2013. **23**(12): p. 3440-9.
14. Lambregts, D.M., et al., *Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability*. Eur Radiol, 2011. **21**(12): p. 2567-74.
15. Dattani, M., et al., *Session 4: Shaping radiotherapy for rectal cancer: should this be personalized?* Colorectal Dis, 2018. **20 Suppl 1**: p. 92-96.
16. Hardiman, K.M., et al., *Intra-tumor genetic heterogeneity in rectal cancer*. Lab Invest, 2016. **96**(1): p. 4-15.

17. Greenbaum, A., et al., *Tumor Heterogeneity as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer*. Clinical Colorectal Cancer, 2019. **18**(2): p. 102-109.
18. Bettoni, F., et al., *Intratumoral Genetic Heterogeneity in Rectal Cancer: Are Single Biopsies representative of the entirety of the tumor?* Ann Surg, 2017. **265**(1): p. e4-e6.
19. Chu, K., et al., *Brown adipose tissue and cancer progression*. Skeletal Radiol, 2020. **49**(4): p. 635-639.
20. Conti, G., et al., *Tumor and peritumoral adipose tissue crosstalk: De-differentiated adipocytes influence spread of colon carcinoma cells*. Tissue Cell, 2023. **80**: p. 101990.
21. Robert J. Gillies, P. and P.H.H. Paul E. Kinahan, MD, PhD, Dr(hc), *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*. Radiology, 2016. **278**(2): p. 563 - 577.
22. Miranda, J., et al., *The Role of Radiomics in Rectal Cancer*. J Gastrointest Cancer, 2023.
23. Shaish, H., et al., *Radiomics of MRI for pretreatment prediction of pathologic complete response, tumor regression grade, and neoadjuvant rectal score in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation: an international multicenter study*. Eur Radiol, 2020. **30**(11): p. 6263-6273.
24. Jayaprakasam, V.S., et al., *MRI radiomics features of mesorectal fat can predict response to neoadjuvant chemoradiation therapy and tumor recurrence in patients with locally advanced rectal cancer*. Eur Radiol, 2022. **32**(2): p. 971-980.
25. Siegel, R.L., et al., *Colorectal cancer statistics, 2020*. CA Cancer J Clin, 2020. **70**(3): p. 145-164.
26. Arnold, M., et al., *Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer*. Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 335-349 e15.
27. GLOBOCAN, *Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, rectum*. 2020, GLOBOCAN.
28. Fedirko, V., et al., *Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies*. Ann Oncol, 2011. **22**(9): p. 1958-1972.
29. Bouvard, V., et al., *Carcinogenicity of consumption of red and processed meat*. The Lancet Oncology, 2015. **16**(16): p. 1599-1600.
30. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
31. *Diet, Nutrition, Physical activity, and Colorectal Cancer. Continuous Update Project Expert Report*. 2018, World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research.
32. Keller, D.S., et al., *Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence*. Tech Coloproctol, 2019. **23**(1): p. 3-13.
33. Wells, K. and P.E. Wise, *Hereditary Colorectal Cancer Syndromes*. Surg Clin North Am, 2017. **97**(3): p. 605-625.
34. Schreuders, E.H., et al., *Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes*. Gut, 2015. **64**(10): p. 1637-1649.
35. Carolyn C. Compton, M., PhD, et al., *Prognostic Factors in Colorectal Cancer College of American Pathologists Consensus Statement Arch Pathol Lab Med*, 2000. **124**: p. 979 - 994.
36. MB, A., et al., *Colon and rectum*, in *AJCC Cancer Staging Manual 8th edition*. 2017, Springer.

37. Van Cutsem, E., C. Verslype, and I. Demedts, *The treatment of advanced colorectal cancer: where are we now and where do we go?* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002. **16**(2): p. 319-30.
38. Paul Hermanek, M.D., M.D. Irene Guggenmoos-Holzmann, and M.D. Franz P. Gall, *Prognostic Factors in Rectal Carcinoma, A Contribution to the Further Development of Tumor Classification.* Dis. Col. & Rect., 1989. **32**(7): p. 593 - 599.
39. Li, Z., et al., *Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study.* BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 962.
40. Krauthamer, M., et al., *A study of inflammation-based predictors of tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.* Oncology, 2013. **85**(1): p. 27-32.
41. Kim, T.G., et al., *Baseline neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy.* Tumori, 2019. **105**(5): p. 434-440.
42. Kusunoki, M. and Y. Inoue, *Current surgical management of rectal cancer.* Dig Surg, 2007. **24**(2): p. 115-9.
43. Group, G.T.S., *Prolongation of The Disease Free Interval In Surgically Treated Rectal Carcinoma.* The New England Journal of Medicine, 1985. **312**(23): p. 1465 - 1472.
44. Jean-François Bosset, M.D., Laurence Collette, Ph.D., Gilles Calais, M.D., and M.D. Laurent Mineur, Philippe Maingon, M.D., Ljiljana Radosevic-Jelic, M.D., Alain Daban, M.D., Etienne Bardet, M.D., Alexander Beny, M.D., and Jean-Claude Ollier, M.D., *Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer.* The New England Journal of Medicine, 2006. **355**(11): p. 1114-1123.
45. Ngan, S.Y., et al., *Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04.* J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3827-33.
46. Bujko, K., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* Br J Surg, 2006. **93**(10): p. 1215-23.
47. Myerson, R.J., et al., *Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(3): p. 824-30.
48. Heald, R.J. and R.D.H. Ryall, *Recurrence And Survival After Total Mesorectal Excision For Rectal Cancer.* The Lancet, 1986: p. 1479 - 1482.
49. Heald, R.J., M. Husband, and R.D.H. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence?* Br. J. Surg., 1982. **69**: p. 613 - 616.
50. Kim, J.K., et al., *Survival After Induction Chemotherapy and Chemoradiation Versus Chemoradiation and Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer.* Oncologist, 2022. **27**(5): p. 380-388.
51. Francois, Y., et al., *Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial.* Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(8): p. 2396 - 2402.
52. Habr-Gama, A., et al., *Achieving a Complete Clinical Response After Neoadjuvant Chemoradiation That Does Not Require Surgical Resection: It May Take Longer Than You Think!* Dis Colon Rectum, 2019. **62**(7): p. 802-808.

53. Patel, U.B., et al., *Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience*. J Clin Oncol, 2011. **29**(28): p. 3753-60.
54. Engelen, S.M., et al., *MRI after chemoradiotherapy of rectal cancer: a useful tool to select patients for local excision*. Dis Colon Rectum, 2010. **53**(7): p. 979-86.
55. Lambin, P., et al., *Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine*. Nat Rev Clin Oncol, 2017. **14**(12): p. 749-762.
56. Aerts, H.J., et al., *Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach*. Nat Commun, 2014. **5**: p. 4006.
57. Horvat, N., et al., *MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy*. Radiology, 2018. **287**(3): p. 833-843.
58. Petkovska, I., et al., *Clinical utility of radiomics at baseline rectal MRI to predict complete response of rectal cancer after chemoradiation therapy*. Abdom Radiol (NY), 2020. **45**(11): p. 3608-3617.
59. Antunes, J.T., et al., *Radiomic Features of Primary Rectal Cancers on Baseline T(2) - Weighted MRI Are Associated With Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiation: A Multisite Study*. J Magn Reson Imaging, 2020. **52**(5): p. 1531-1541.
60. Yi, X., et al., *MRI-Based Radiomics Predicts Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer*. Front Oncol, 2019. **9**: p. 552.
61. Shayesteh, S.P., et al., *Neo-adjuvant chemoradiotherapy response prediction using MRI based ensemble learning method in rectal cancer patients*. Phys Med, 2019. **62**: p. 111-119.
62. Dinapoli, N., et al., *Magnetic Resonance, Vendor-independent, Intensity Histogram Analysis Predicting Pathologic Complete Response After Radiochemotherapy of Rectal Cancer*. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, 2018. **102**(4): p. 765-774.
63. Cusumano, D., et al., *Fractal-based radiomic approach to predict complete pathological response after chemo-radiotherapy in rectal cancer*. Radiol Med, 2018. **123**(4): p. 286-295.
64. Nie, K., et al., *Rectal Cancer: Assessment of Neoadjuvant Chemoradiation Outcome based on Radiomics of Multiparametric MRI*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(21): p. 5256-5264.
65. Delli Pizzi, A., et al., *MRI-based clinical-radiomics model predicts tumor response before treatment in locally advanced rectal cancer*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 5379.
66. Liu, Y., et al., *Development of a Joint Prediction Model Based on Both the Radiomics and Clinical Factors for Predicting the Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer*. Cancer Manag Res, 2021. **13**: p. 3235-3246.
67. Cheng, Y., et al., *Multiparametric MRI-based Radiomics approaches on predicting response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with rectal cancer*. Abdom Radiol (NY), 2021. **46**(11): p. 5072-5085.
68. Zhang, Z., et al., *Radiomics signature as a new biomarker for preoperative prediction of neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer*. Diagn Interv Radiol, 2021. **27**(3): p. 308-314.
69. Song, M., et al., *MRI radiomics independent of clinical baseline characteristics and neoadjuvant treatment modalities predicts response to neoadjuvant therapy in rectal cancer*. Br J Cancer, 2022. **127**(2): p. 249-257.

70. Mbanu, P., et al., *Clinical and radiomics prediction of complete response in rectal cancer pre-chemoradiotherapy*. Physics and Imaging in Radiation Oncology, 2022. **23**: p. 48-53.
71. Cui, Y., et al., *Radiomics analysis of multiparametric MRI for prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer*. Eur Radiol, 2019. **29**(3): p. 1211-1220.
72. O. Dworak, L.K., A. Hoffmann, *Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy*. International Journal of Colorectal Disease 1997. **12**: p. 19-23.
73. Xie, F., et al., *Establishment and validation of novel MRI radiomic feature-based prognostic models to predict progression-free survival in locally advanced rectal cancer*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 901287.
74. Staal, F.C.R., et al., *Radiomics for the Prediction of Treatment Outcome and Survival in Patients With Colorectal Cancer: A Systematic Review*. Clin Colorectal Cancer, 2021. **20**(1): p. 52-71.
75. Nie, K., et al., *Incremental Value of Radiomics in 5-Year Overall Survival Prediction for Stage II-III Rectal Cancer*. Front Oncol, 2022. **12**: p. 779030.
76. Meng, Y., et al., *Novel radiomic signature as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer*. J Magn Reson Imaging, 2018.
77. Liu, Z., et al., *Predicting distant metastasis and chemotherapy benefit in locally advanced rectal cancer*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 4308.
78. Saito, T. and M. Rehmsmeier, *The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets*. PLoS One, 2015. **10**(3): p. e0118432.
79. Kim, S.H., et al., *What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy?* Cancer Research and Treatment, 2016. **48**(3): p. 998-1009.
80. Zhang, S., et al., *Development and validation of a radiomics model based on lymph-node regression grading after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023.
81. Otero de Pablos, J. and J. Mayol, *Controversies in the Management of Lateral Pelvic Lymph Nodes in Patients With Advanced Rectal Cancer: East or West?* Front Surg, 2019. **6**: p. 79.