

Lokal İleri Evre Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Yanıt Değerlendirmede Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü

The Role of Magnetic Resonance Imaging in The Evaluation of Response of The Locally Advanced Rectal Cancer to The Chemoradiotherapy

Şehnaz Evrimler¹, Zümrüt Arda Kaymak², Hanefi Diler¹, Emine Elif Özkan²

Öz

Amaç: Lokal ileri evre rektum kanseri hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) yanıtının değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) özelliklerinin rolünü araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: KRT sonrası 6-8 hafta içinde 2015-2020 yılları arasında total mezorektal eksizyon uygulanan 24 lokal ileri evre rektum kanseri olgunun KRT öncesi ve sonrası T2-Ağırlıklı ve Diffüzyon Ağırlıklı Görüntülemeleri (DAG) retrospek tif olarak değerlendirildi. Radyolojik olarak kitle morfolojisi, lokalizasyonu, boyut, mrT, mrN evrelemesi ve ektramural vasküler invazyon (EMVI) açısından değerlendirildi. Post-KRT görüntülemelerde rezidü skorlaması; 0: rezidüel kitle yok, 1: fibrotik duvar kalınlaşması var, belirgin rezidü kitle izlenmemekte, 2: rezidüel kitle var şeklinde yapıldı. Regresyon derecelendirmesi ise şu şekildeydi; 1: Tümör yok, 2: İyi yanıt, çoğunlukla fibrozis, 3: %50'den fazla fibrozis ve musin, 4: Zayıf yanıt, 5: Yanıt yok.

Bulgular: KRT sonrası tümör kraniokaudal uzunluğunda anlamlı gerileme ve Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ortalamalarında artış izlendi (p=0,001). Histopatolojik T (pT) ile post-KRT mrT evresi anlamlı, kuvvetli korelasyon gösterdi (r=0,54, p=0,006). Pre-KRT EMVI ile perinöral invazyon (PNI) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu (r=0,53, p=0,008). Rezidü skorlaması ile regresyon derecelendirmesi (r=0,6; p=0,001), pT (r=0,48; p=0,02) ve tümör uzunluğu (r=0,51; p=0,01) arasında anlamlı ve kuvvetli korelasyon saptandı. Regresyon derecesi ise EMVI (r=0,43, p=0,036), PNI (r=0,46, p=0,02), pT (r=0,41; p=0,048), pN (r=0,55; p=0,006) ve metastatik/total lenf nodu oranı (r=0,46; p=0,02) ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Sonuç: Lokal ileri evre rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrası MRG postoperatif patolojik değerlendirme ile kuvvetli korelasyon göstermektedir. MRG primer evrelemede olduğu gibi KRT sonrası evrelemede de baş arıdır. MRG regresyon derecelendirmesi ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi cerrahi plana katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kemoradyoterapi, rektum kanseri, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Aim: Investigate the role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the evaluation of response of the locally advanced rectal cancer to the chemoradiotherapy (CRT).

Patients and Methods: T2-weighted and Diffusion Weighted Imaging (DWI) of 24 cases with locally advanced rectal cancer who have undergone total mesorectal excision 6-8 weeks following the CRT between 2015 and 2020 were evaluated retrospectively. The evaluated radiological parameters were as follows; Tumor morphology, localization, length, mrT/mrN stages, and extramural vascular invasion (EMVI). Post-CRT MRI residue scoring was performed (0: No residual tumor, 1: No significant residual tumor, fibrotic wall thickening, 2: Residual tumor present). Regression grading was as follows; 1: No tumor, 2: Good response, mostly fibrosis, 3: Fibrosis and mucin more than 50%, 4: Slight response, 5: No response.

Results: There was a significant decrease in the craniocaudal length of tumor and a significant increase in the mean ADC of tumor after CRT (p=0.001). A significant and high correlation was observed between histopathological T (pT) and post-CRT mrT (r=0.54, p=0.006). There was a significant correlation between pre-CRT EMVI and perineural invasion (PNI) (r=0.53, p=0.008). A significant correlation was found between residue scoring and regression grading (r=0.6; p=0.001), pT (r=0.48; p=0.02), and tumor length (r=0.51; p=0.01). There was a significant correlation between regression grading and EMVI (r=0.43, p=0.036), PNI (r=0.46, p=0.02), pT (r=0.41; p=0.048), pN (r=0.55; p=0.006), and metastatic/total lymph node ratio (r=0.46; p=0.02).

Conclusion: Post-CRT MRI is highly correlated with postoperative pathological evaluation of the locally advanced rectal cancer. MRI is highly successful in re-staging as well as primary staging. The evaluation of treatment response by MRI regression grading may contribute to the surgical planning.

Key words: Chemoradiotherapy, rectal cancer, magnetic resonance imaging

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

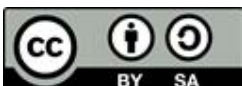
Address correspondence to: Şehnaz Evrimler, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
e-mail: drsehnaz@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12 Nisan 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 27 Temmuz 2021

Atf Yapmak İçin: Evrimler S, Arda Kaymak Z, Diler H, Özkan EE. Lokal İleri Evre Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Yanıt Değerlendirmede Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü. Selcuk Med J 2021;37(3): 209-217

Açıklama: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkarı ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.



"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Kolorektal kanser erkeklerde üçüncü kadınlarda ise ikinci en sık görülen tümördür (1). Lokal ileri evre (T3c-d, T4, N1ve N2) rektal kanser tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) sonrası total mezorektal eksizyon (TME) standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (2, 3). Mezorektal yağlı doku invazyonu ve sirkumferensiyel rezeksiyon sınırının (SRM) pozitifliği rektal kanserin prognozunu olumsuz etkileyen en önemli patolojik özelliklerdir (4). Hastaların yarısında KRT ile hastalığın evresinin düşürüldüğü ve üçte birinde de tam yanıt gözlendiği rapor edilmiştir (5, 6). Rektal muayene ve endoskopi ile sadece luminal değerlendirme yapılabilirken, MR ile diğer duvar komponentleri, perirektal yağlı doku ve organlar da değerlendirilebilir. Bu yüzden MR inceleme hem tedavi öncesi evrelemede hem de KRT sonrası değerlendirmede önemli role sahiptir (7). MRG sadece evrelemede değil, ayrıca ektramural vasküler invazyon (EMVİ), musin içerik, mezorektal fasya (MRF) tutulumu gibi kötü prognostik faktörlerin saptanması ile tedavinin planlamasına, uygulanacak operasyonun belirlenmesine de katkı sağlar (8, 9). Rektal kanser MR değerlendirmesinde ağırlıklı olarak T2-ağırlıklı görüntü (T2AG) ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kullanılmaktadır (9).

Rektal kanserin KRT sonrası yanıt değerlendirmesinin en iyi MRG ile yapılmasının diğer nedenleri MRG'nin yüksek yumuşak doku kontrastı, multiplanar görüntüleme ve fonksiyonel değerlendirmeye olanak sağlamasıdır (10). Tedavi bitiminden 6-8 hafta sonra yapılan MRG değerlendirmesine göre cerrahi veya takip kararı alınır. KRT sonrası tam yanıt alınan olgularda 3 aylık aralıklarla klinik muayene, rektoskopi ve MRG ile takip şeklinde 'İzle ve bekle' yaklaşımı uygulanabilir (11). Neoadjuvan KRT uygulanmayan, SRM pozitifliği, EMVİ saptanan, anal verje yakın yerleşimli, cerrahi sırasında tümör perforasyonu veya sonrasında anastomoz kaçağı gelişen, ileri evre ve kötü differansiye tümör olan hastalar ise lokal rekürrens açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (12). Çalışmamızın amacı lokal ileri evre rektum kanseri hastalarında neoadjuvan KRT yanıtının değerlendirilmesinde T2AG ve DAG MRG özelliklerinin rolünü araştırmaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar ve tedavi özellikleri

Bu çalışma 17.02.2021 tarih ve 89 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı ile onaylandı. Merkezimizin

Radyasyon Onkolojisi kliniğinde, 2015-2020 yılları arasında histopatolojik olarak rektum kanseri tanısı almış, radyolojik olarak T3-4 ve/veya tutulu lenf nodu (LN) olup lokal ileri evre kabul edilerek neoadjuvan KRT uygulanmış hastaların verileri geriye dönük incelendi. Neoadjuvan KRT'si tamamlanmış, kliniğimizde, başlangıçta evreleme amaçlı, neoadjuvan KRT sonrası yanıt değerlendirme amacıyla alt abdomen MRG çekilen, KRT sonrası küratif cerrahi uygulanan ve düzenli takip verileri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların histopatolojik verileri (adenokarsinom diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon (LVİ), perinöral invazyon (PNİ), patolojik T (pT) ve N (pN) evreleri, metastatik LN/ çıkarılan toplam LN sayısı oranı) hasta veri tabanından elde edildi.

Radyoterapi 180cGy/fraksiyon dozu ile 28 fraksiyonda toplam 50,4Gy, internal iliak, obturator, presakral lenf nodları ve tüm mezorektum bölgesine 3 boyutlu konformal radyoterapi veya yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri ile uygulandı. Primer tümörün evresinin T4 olması durumunda eksternal iliak lenf nodları da alana dahil edildi. Tüm hastalara RT ile eş zamanlı 825mg/m² günde iki kez oral kapasitabin haftada 5 gün (13, 14), veya 24 saatlik intravenöz devamlı infüzyon şeklinde 5-florourasil haftada 5 gün (15) uygulandı. Tüm hastalara KRT bitiminden 6-8 hafta sonra transabdominal total mezorektal eksizyon cerrahisi yapıldı.

Alt abdomen MRG protokolü

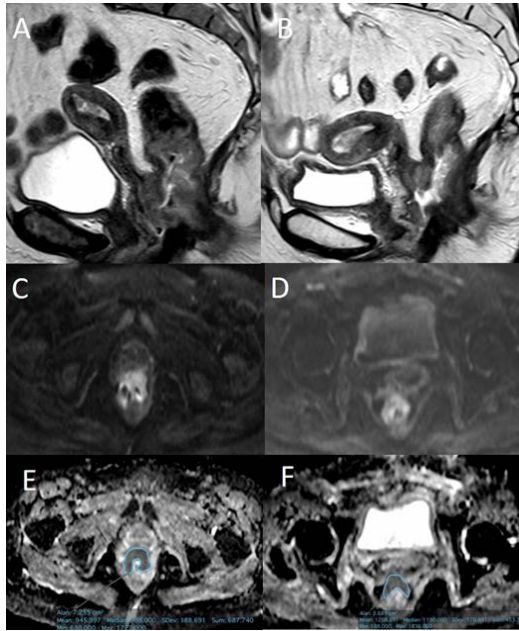
Hastalar 1.5 T MR cihazında (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) 8-kanallı pelvik koil kullanılarak tarandı. Aksiyel T2 ağırlık görüntüleme (T2AG) parametreleri; TR/TE=4370/128 ms, FOV=230x230 mm², matriks=195x320, kesit kalınlığı=2,5mm, averaj=3(NEX), echo train length=15, gap=0 ve görüntüleme süresi=7 dk. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) parametreleri; TR/TE=5200/72 ms, FOV=400x400 mm², matriks=128x192, kesit kalınlığı=6mm, gap=0 ve görüntüleme süresi=3 dk 38 sn.

Görüntü Analizi

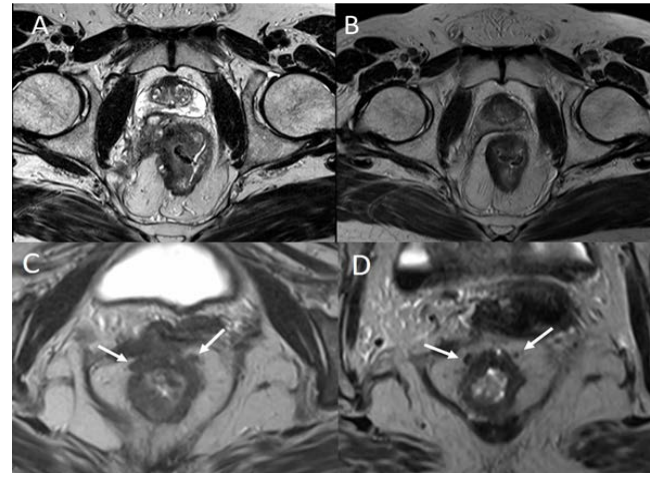
MR görüntüleri Picture Archiving and Communication System (PACS), OsiriX MA v12 (UCLA, Pixmeo), lisanslı, FDA onaylı DICOM viewer ile Mac OS X radyoloji iş istasyonunda değerlendirildi. Hastalar, kitle morfolojisi açısından, KRT öncesi çekilen alt Abdomen MR tetkikinde T2AG sekansları üzerinden polipoid, semi/anüler ve musinöz şeklinde gruplandırıldı. KRT önce ve sonrası alınan MRG'de

kitle T2 sinyal intensitesi ve ADC değerleri (mm^2/sn) kitlenin tamamının tüm kesitlerde manuel segmentasyon yöntemi ile sınırları çizilerek ölçüldü (Şekil 1). İki radyolog arasında randomize seçilen hastalarda kitle segmentasyonu açısından yüksek oranda uyum sağlanınca ölçümler tek radyolog tarafından devam ettirildi.

KRT önce ve sonrası alınan MRG'de kitlenin kraniakaudal uzunluğu ölçüldü. Kitle lokalizasyonu, kitlenin anorektal bileşmeye mesafesine göre; üst (10-15cm), orta (5-10cm) ve alt (<5cm) şeklinde sınıflandırıldı. Radyolojik T (mrT) evrelemesi; T1: mukozal yerleşim, T2: mural yerleşim, T3a/b: mezorektal yağlı dokuya uzanımı $\leq 5\text{mm}$, T3c/d: mezorektal yağlı dokuya uzanımı $>5\text{mm}$, T4: Komşu organ invazyonu şeklindedir. Hastalar, mezorektal fasyaya (MRF) mesafe $>2\text{mm}$ ise MRF tutulumu yok, MRF'ye mesafe $\leq 2\text{mm}$ ise MRF tutulumu var olarak değerlendirildi (Şekil 2). Kısa aks çapı $\geq 9\text{ mm}$, kısa aks çapı 5-8mm ve ≥ 2 şüpheli morfolojik özellik, kısa aks çapı $< 5\text{ mm}$ ve 3 şüpheli morfolojik özellik (sferik



Şekil 1. Pre-KRT sagittal T2AG (A) ve post-KRT sagittal T2AG'de (B) rektum alt kesimde yerleşim gösteren T3 evre rektum kanserinin boyutlarında tedavi sonrası belirgin gerileme ve musinöz dejenerasyona sekonder gelişen lumen içi yüksek T2 intensitesi izlenmektedir. Pre-KRT aksiyel DAG (C), ADC (D) ve post-KRT DAG (E), ADC (F) görüntülerinde rezidü kitle izlenmekte olup regresyon derecesi 4 olarak değerlendirildi. Manuel segmentasyon yöntemi ile ölçülen ADC değerinde tedavi sonrası artış izlendi.



Şekil 2. Pre-KRT aksiyel T2AG'de rektal kitlenin sağ MRF tutulumu (A) izlenirken, post-KRT aksiyel T2AG'de (B) MRF tutulumu izlenmemektedir. Pre-KRT aksiyel T2AG'de EMVİ'ye ait kitleye komşu vasküler yapılara kitlenin uzanımı ile vasküler genişleme mevcut iken (C) tedavi sonrası görüntülerde (D) vasküler yapılar doğal görünümündedir

şekil/irregüler kenar/ heterojen sinyal) ve musinöz lenf nodları şüpheli lenf nodu kriterleri olarak değerlendirildi. Bu kriterlere göre radyolojik N evrelemesi (mN) şu şekilde yapıldı; N0: şüpheli lenf nodu yok, N1: şüpheli lenf nodu sayısı 1-2, N2: şüpheli lenf nodu sayısı >4 LN (2). Rektal kitleye komşu vasküler yapı içerisinde kitle ile benzer intensite, vasküler genişleme, tümörün damara uzanımı saptanan olgular ektramural vasküler invazyon (EMVİ) pozitif olarak değerlendirildi (16) (Şekil 2). Neoadjuvan KRT sonrası çekilen MR tetkikinde rezidü skorlaması, rezidüel kitle yok:0, fibrotik duvar kalınlaşması var, belirgin rezidü kitle izlenmemekte:1, rezidüel kitle var:2 şeklinde yapıldı. Regresyon derecelendirmesi ise; 1: tümör yok, 2: iyi yanıt, çoğunlukla fibrozis, 3: %50'den fazla fibrozis ve musin, 4: zayıf yanıt, 5: yanıt yok şeklinde derecelendirildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların yaş, cinsiyet ve tümörün radyolojik ve patolojik özellikleri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile sunulmuştur. Kategorik veriler oran; sayısal veriler ise normal dağılım izlenmemesi sebebiyle ortanca (aralık) ile tanımlanmıştır. KRT öncesi ve sonrası MRG bulgularından kategorik özellikte olanlar Mc Nemar-Bowker testi ile; sayısal olan verilerin ortancaları ise Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Histopatolojik parametreler ile radyolojik parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. Rezidü

saptamada parametrelerin analizi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı, AUC (Area Under Curve) hesaplandı. Rezidü için prediktörlerin değerlendirilmesi için Lojistik Regresyon Analizi uygulandı. Verilerin analizi IBM SPSS 21.0 versiyonu ile yapılmıştır. p-değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Klinikopatolojik özellikler

Ortanca yaşları 61,5 (47-83) olan, 8 (%33,3) kadın ve 16 (%66,7) erkek olmak üzere toplam 24 hasta verisi değerlendirildi. Tümör histopatolojisi çoğunlukla adenokarsinom (%83,3), radyolojik morfolojisi ise anüler/semianüler (%83,3) tipteydi. Morfolojik tip ile T ve N evrelemeleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Histopatolojik ve MRG bulguları Tablo 1'de ayrıntılı gösterilmiştir. KRT bitiminden cerrahiye

Tablo 1. Tümörlerin genel patolojik ve radyolojik özellikleri

	Hasta sayısı (n=24)	Oran (%)
Histopatoloji		
Adenokarsinom	20	83,3
Müsinöz adenokarsinom	4	16,7
Adenokanser diferansiyasyonu(n=20)		
İyi	9	37,5
Orta	9	37,5
Kötü	2	8,3
Lenfovasküler invazyon		
Var	6	25
Yok	18	75
Perinöral invazyon		
Var	6	25
Yok	18	75
Tümör Lokalizasyonu		
Proksimal	10	41,66
Orta	10	41,66
Distal	4	16,66
Radyolojik mezorektal fasyaya mesafe		
>2mm	18	75
≤2mm	6	25
Radyolojik morfoloji		
Polipoid	0	0
Anüler/semianüler	20	83,3
Müsinöz	4	16,7
KRT sonrası radyolojik rezidü		
Yok	0	0
Var	18	75
Fibrotik duvar kalınlaşması	6	25
KRT sonrası tümörün regresyonu		
Tümör yok	0	0
Fibrozisin belirgin olduğu iyi cevap	10	41,7
%50'den fazla fibrotik müsin	5	20,8
Hafif cevap	7	29,2
Cevap yok	2	8,3
Patolojik T evresi		
T1	1	4,2
T2	10	41,7
T3	13	54,2
Patolojik N evresi		
N0	13	54,2
N1a	5	20,8
N1b	5	20,8
N1c	1	4,2
Total çıkarılan lenf nodu sayısı (ortanca-aralık)	9 (2-27)	

KRT, kemoradyoterapi

Tablo 2. Pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümör özelliklerinin karşılaştırılması (n=24)

	Pre-KRT MRG	Post-KRT MRG	p
ARB'ye mesafe (cm)*	1,3 (0-7,2)	1,7 (0-5,5)	0,051
Tümör uzunluk(cm)*	6,65 (2,7-10,2)	5,8 (2,8-8,8)	0,001
Sfinkter tutulumu**			
Yok	22 (%91,7)	23 (%51,1)	NA
İnternal	1 (%4,2)	1 (%4,2)	
Eksternal	1 (%4,2)	0	
İnternal+Eksternal	0	0	
Tümör evresi**			
T1-2	6 (%25)	10 (%41,7)	NA
T3ab	9 (%37,5)	9 (%37,5)	
T3cd	3 (%12,5)	0	
T4a	3 (%12,5)	1 (%4,2)	
T4b	3 (%12,5)	4 (%16,7)	
Şüpheli lenf nodu**			
Yok	1 (%4,2)	2 (%8,3)	0,112
1-3	6 (%25)	11 (%45,8)	
≥4	17 (%70,8)	11 (%47,8)	
EMVi**			
Var	20 (%83,3)	21 (%87,5)	0,317
Yok	3 (%12,5)	2 (%8,3)	
Şüpheli	1 (%4,2)	1 (%4,2)	
ADC ortalaması(mm ² /sn)*	1053,82 (755,18-1775,62)	1489,86 (1036,88-1965,73)	0,001
T2 ortalaması*	337,22 (236,79-617,88)	379,29 (227,33-6113,19)	0,427

ADC, Apparent Diffusion Coefficient; ARB, anorektal bileşke; EMVi, ektramuskuler vasküler invazyon; KRT, kemoradyoterapi; MRG, Manyetik Rezonans Görüntüleme;

*ortancalar arasındaki fark Wicoxon testi ile karşılaştırıldı. **oranlar arasındaki fark McNemar-Bowker testi ile karşılaştırıldı.

kadar geçen ortanca 8,8 (5,8-11,8) haftadır. Cerrahi sonrası patolojik incelemede hiçbir olguda tam yanıt görülmedi. Ortanca 39,6 ay (3,22-67,35) takip süresi sonunda 19 hasta (%79,2) hayattaydı. Hastaların 3-yıllık HS ve GS %95,5, 4-yıllık GS ise %64,6 olarak hesaplanmıştır.

KRT öncesi ve sonrası MRG bulgularının karşılaştırılması

Tümörün anorektal bileşkeye mesafesi pre-KRT MR görüntülerinde ortanca 1,5cm iken post-KRT MR görüntülerinde ortanca 1,7cm olarak bulundu; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,051). Tümörün ortanca kraniokaudal uzunluk değeri post-KRT MRG'de istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmış bulundu (sırasıyla 6,65cm ve 5,8cm,

p=0,001). Tümörün pre-KRT ve post-KRT MRG'deki ortalama ADC değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (pre-MRG: 1076,08 ve post-MRG: 1516,96; p=0,001). T2 ortalamaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,72). mrT ve mrN evrelerinde KRT öncesi ve sonrası görüntülemeler arasında anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla p=0,03 ve p=0,05). Pre-KRT ve post-KRT MRG'de değerlendirilen tümör özellikleri Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. MRF tutulumu ile sadece mrT evrelemesi ile arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,002).

Patolojik bulgular ile MRG bulgularının korelasyonu

Hastaların pT evresi ile post-KRT mrT evresi,

Table 3. Patolojik T evresi ile radyolojik tümör özellikleri arasındaki korelasyon sonuçları

	Korelasyon Katsayısı	p
Post-KRT MRG'de T evresi	0,54	0,006
Radyolojik regresyon derecesi	0,36	0,08
Post-KRT MRG'de rezidü	0,41	0,049
Pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümör ADC ortalamalarının oranı	-0,43	0,11
Pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümör T2 ortalamalarının oranı	-0,10	0,73

ADC, Apparent Diffusion Coefficient; KRT, kemoradyoterapi; MRG, Manyetik Rezonans Görüntüleme

radıyolojik regresyon derecesi, post-KRT MRG'de rezidü durumu, pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümör ADC ortalamalarının oranı, pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümör T2 ortalamalarının oranı arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelendi. pT ile post-KRT MRG'deki T evresi istatistiksel olarak anlamlı korele bulundu ($r=0,54$, $p=0,006$). Ayrıca post-MRG'de rezidü durumu ile pT arasındaki korelasyon da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,049$). Bunların dışında pT ile anlamlı ilişkisi saptanan bir parametre bulunmadı (Tablo 3). Pre-KRT ve post-KRT MRG'deki EMVİ durumu ile patolojik LVİ ve PNI arasındaki korelasyona bakıldığında, yalnızca pre-KRT EMVİ ile PNI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,526$, $p=0,008$).

Pre-KRT ve post-KRT MRG'de tümörün ADC ve T2 ortalamaları ile pT, pN, LVI, PNI, tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

KRT yanıt değerlendirilmesi

ROC analizine göre rezidü mevcudiyeti saptamada sadece tümör uzunluğu (AUC: 0,81, %95 Güven Aralığı: 0,58-1,00, $p=0,036$) anlamlı bulundu. Kesme değeri %74 duyarlılık ve %80 özgüllük ile 5,85 bulundu. Lojistik regresyon analizine göre uzunluk rezidü için anlamlı prediktör olarak hesaplandı (OR: 2,88, $p=0,038$). Rezidü olan grup ile fibrotik duvar kalınlaşması olan grup arasında yapılan karşılaştırmada ADC ve T2 açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Rezidü skorlaması ile regresyon derecelendirmesi ($r=0,6$; $p=0,001$), pT ($r=0,48$; $p=0,02$) ve tümör uzunluğu ($r=0,51$; $p=0,01$) arasında anlamlı ve kuvvetli korelasyon saptandı. Regresyon derecelendirmesi PNI ($r=0,46$; $p=0,02$), pT ($r=0,41$; $p=0,048$), pN ($r=0,55$; $p=0,006$), EMVİ ($r=0,43$; $p=0,036$) ve metastatik LN oranı ($r=0,46$; $p=0,02$) ile anlamlı ve kuvvetli korelasyon gösterdi.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre KRT sonrası tümör kraniokaudal uzunluğunda anlamlı gerileme ve ADC ortalamalarında artış izlendi. Postoperatif pT ile post-KRT mrT evresi anlamlı korelasyon gösterdi. MRF tutulumu ile mrT evrelemesi arasında anlamlı ilişki bulundu. Post-KRT MRG'de rezidü durumu ile pT arasında ve pre-KRT MRG'de EMVİ ile PNI arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Tümör uzunluğu rezidü varlığının saptanması ve tahmininde tek anlamlı parametre olarak bulundu. Rezidü skorlaması ile regresyon derecesi arasında kuvvetli

korelasyon mevcuttu. Regresyon derecesi, pT, pN, metastatik LN oranı ve EMVİ ile anlamlı korelasyon gösterdi. Müsinöz tümörler daha yüksek oranda metastatik olup genelde tanı anında daha yüksek evrelidir (17). Çalışmamızda da kitlelerin morfolojik özelliklerine göre değerlendirdik. Ancak literatürün aksine müsinöz tümör ile diğer morfolojik tipler arasında evre açısından anlamlı farklılık saptamadık. T1 ve T2 tümörlerin ayırımında MRG sadece submukozal tabakanın korunduğu ve izlenebildiği T1 vakalarda başarılı sonuçlar vermekte, bunun dışındaki vakalarda endorektal US daha doğru bilgi sağlamaktadır (18). Biz de bu yüzden çalışmamızda MR evrelemesine göre T1 ve T2 hastaları aynı grupta değerlendirdik. Çalışmamızda hastaların %25'i bu grupta yer almaktadır. T2 tümörler bazen dezmozplastik reaksiyon nedeniyle yanlışlıkla T3 evre olarak yorumlanabilmektedir. Dezmozplastik reaksiyon T2AG'de düşük sinyal özelliği gösterirken tümör nodüller kontur veya geniş tabanlı orta-yüksek sintonal intensite özelliği gösterir (9). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi MRG evrelemesine göre yarısını T3 evre tümörler oluşturmaktaydı. KRT öncesi ve sonrası mrT evresi arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışmamızda tümörün kraniokaudal uzunluk ortancalarını post-KRT MRG'de tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulduk. pT ile post-KRT mrT evresi kuvvetli korelasyon gösterdi.

Primer N evrelemesinde LN'ları boyut ve morfolojik açıdan değerlendirilirken (heterojenite, irregular kenar, sferik şekil), KRT sonrası evrelemede tedaviye bağlı morfolojik değişiklikler olacağından sadece boyut ile değerlendirme yapılmasının daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (19, 20). Biz de çalışmamızda N evrelemesini bu şekilde değerlendirdik. DAG'nin LN met açısından KRT sonrası değerlendirmede yeri belirsizdir, T2AG'ye ek katkı sağlamadığı belirtilmiştir (21). Çalışmamızda N evresinde KRT sonrasında öncesine göre anlamlı gerileme izlendi. Pozitif SRM lokal rekürrens ve kötü prognoz için en önemli prediktördür. SRM değerlendirmesi MRG'de MRF tutulumuna göre yapılır (22). Önceki bir çalışmada MRG'de T ve N statusunu pozitif SRM için anlamlı prediktör olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada anal verje 4cm'den yakın tümör yerleşiminin SRM tutulumu için 3-4 kat daha fazla risk taşıdığı; ancak ek risk faktörünün olmaması halinde SRM tutulum riski %4 olarak belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda bu açıdan anlamlı bir ilişki gözlenmezken MRF tutulumu ile mrT evrelemesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

EMVİ, tümörün mezorektumdaki venlerin içine uzanımı olup, vasküler duvar irregülaritesi, çap artışı ve/veya damar içerisinde orta-yüksek sinyal ile izlenir (24). Çeşitli çalışmalarda EMVİ lokal tumor rekürrensi, metakron LN, uzak metastaz ve mortalite için bağımsız bir prediktör olarak rapor edilmiştir (24-26). Ancak RT'ye sekonder fibrozis ve venlerin destrüksiyonu yanlış negatif değerlendirmelere yol açabilir. MRG ile tüm rektum değerlendirilebileceği için histopatolojiye göre daha fazla oranda EMVİ saptanabilir (27). Post-KRT MR'da EMVİ'de %50'den fazla fibrozis gelişmesi daha iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (28). Biz de çalışmamızda pre-KRT EMVİ ile PNİ arasında anlamlı kuvvetli korelasyon bulduk. Ancak, post-KRT EMVİ ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bunun sebebi KRT sonrası sinyal değişikliklerinin yanlış negatif değerlendirmeye yol açması olabilir.

KRT sonrası MRG ile tekrar evrelemenin doğruluğu primer evrelemeden düşüktür (7). Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesindeki yanıltıcı durumlardan biri tedaviye sekonder gelişen ödemdir ve yanlış pozitif olarak yorumlamalara neden olabilir. Tedavi sonrası tümör önceki MR tetkikindeki ile benzer şekilde, T2-AG'de orta-yüksek sinyal ile prezente olabileceği gibi, fibroze sekonder düşük sinyal veya non-musinöz tümörde musin cevabına bağlı sinyal artışı gösterebilir (29). Ancak, tuzaklar nedeniyle ve skar içerisinde yer alabilecek rezidü nedeniyle sadece T2-AG ile ayırım yapmak zor olabilir. Bu yüzden özellikle tedavi sonrası değerlendirmede DAG büyük önem taşımaktadır (12). Biz de çalışmamızda bu nedenle radyolojik evreleme için T2AG ve DAG'yi kullandık.

T2AG sinyal intensite ve ADC ölçümlerini manuel segmentasyon yöntemi ile yaparak tümörün tüm alanından ölçüm yapmayı ve ölçümlerdeki subjektiviteyi azaltmayı hedefledik. T2 sinyal intensite ölçümlerinde KRT öncesi ve sonrası anlamlı farklılık izlemedik. Ancak, önceki bir çalışmada geniş T2A sinyal intensitesi dağılımının morfolojik heterojeniteyi gösterdiği ve tedavi sonrası fibroze sekonder daha uniform hale geldiği bildirilmiştir. Yazarlar bulgularını 3D histogram analizinin patolojik komplet yanıtı belirlemede MR doğruluğunu artırdığı ve vizuel subjektiviteyi azalttığı şeklinde yorumlamıştır (30). KRT sonrasındaki ADC ölçümlerinde öncesine göre anlamlı artış saptadık. T2 sinyalinde anlamlı farklılık saptanmamasının altında yatan neden tedaviye sekonder gelişen ödeme bağlı sinyal artışı olabilir. ADC'de farkın izlenmesi ise DAG'nin rezidü değerlendirmesinde ek katkı sağlayabileceğini göstermektedir. ADC değerleri tümör selülaritesi ile

ters orantılıdır (31). DAG diffüzyon kısıtlanmasını saptayarak rezidü tumor ile tedaviye sekonder değişiklik ayırımını ortaya koyabilir (12). DAG aynı zamanda komplet yanıt değerlendirmesi için yüksek negatif prediktif değere sahiptir (32-34). Tedavi öncesi MR'daki ADC değerinin komplet yanıt açısından prediktif önemini değerlendiren birkaç çalışmada patolojik komplet yanıt saptanan olgularda ADC değerlerinin daha yüksek olduğu saptanırken (35-37) diğer birkaç çalışmada bulgular bunu desteklememiştir (38-40). DAG'nin iki önemli limitasyonundan biri standart bir görüntüleme parametresi olmaması (10) diğeri ise yüksek ADC'ye sahip olan musinöz tip tümörlerde tedaviye yanıt değerlendirmesinde efektif olmamasıdır (41). Önceki bir çalışmada tedavi sonrası tümör boyutu ile ADC değerlerinin ters orantılı olduğu belirtilmiştir (42). Ancak, bizim çalışmamızda ADC ile tumor boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. KRT MRG yanıt değerlendirmesinde tümör regresyon derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu derecelendirmenin sağ kalım ile korele olduğu bildirilmiştir (8). Önceki çalışmalarda tümör uzunluğu, hacmi, tümör penetrasyon derinliği, N0 evre, EMVİ yokluğu ve musinöz komponent yokluğunun iyi yanıt ile korele olduğu bildirilmiştir (43-45). Bizim çalışmamızda da regresyon derecelendirmesi pT, pN, PNİ ve metastatik LN oranı gibi histopatolojik veriler ve EMVİ ile korele idi.

Çalışmamızda ayrıca uygulaması daha kolay olan rezidü skorlamasını kullandık. Rezidü skorlaması ve regresyon derecelendirmesi arasında kuvvetli korelasyon mevcuttu. Post-KRT rezidü tumor skorlaması pT ile korele idi. Bu yüzden günlük pratikte zaman etkinliği açısından bu skorlamanın kullanılabilirliğini düşünmekteyiz. KRT sonrası rezidü tahmininde pre-KRT MRG parametrelerinden sadece uzunluk anlamlı bir prediktör olarak hesaplandı. Ulaştığımız anlamlı sonuçlara rağmen hasta sayısının az olması ve retrospektif dizaynı nedeni ile histopatolojik ve radyolojik MRF tutulumu karşılaştırmasının yapılamaması çalışmamızın öne çıkan kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, lokal ileri evre rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrası MRG postoperatif patolojik değerlendirme ile kuvvetli korelasyon göstermektedir. Bu nedenle MRG primer evrelemede olduğu gibi yeniden evrelemede de başarılı bir yöntemdir. MRG regresyon derecelendirmesi tedavi yanıt değerlendirmesinde kullanılarak cerrahi planlamaya katkı sağlayabilir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Yazışma Adresi: Şehnaz Evrimler, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

e-mail: drsehnaz@gmail.com

Telefon: 0246 211 2000

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-E86.
2. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi81-vi8.
3. Network NCC. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
4. Nagtegaal I, Gaspar C, Marijnen C, et al. Morphological changes in tumour type after radiotherapy are accompanied by changes in gene expression profile but not in clinical behaviour. *J Pathol* 2004;204(2):183-92.
5. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711.
6. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835-44.
7. Chen CC, Lee RC, Lin JK, et al. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005;48(4):722-8.
8. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753-60.
9. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, et al. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(6):1827-35.
10. Kalisz KR, Enzerra MD, Paspulati RM. MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Radiographics* 2019;39(2):538-56.
11. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, et al. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):501-13.
12. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, et al. MRI of rectal cancer: Tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics* 2019;39(2):367-87.
13. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: Surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927.
14. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):579-88.
15. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *New Eng J Med* 1994;331(8):502-7.
16. Nougaret S, Jhaveri K, Kassam Z, et al. Rectal cancer MR staging: Pearls and pitfalls at baseline examination. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(11):3536-48.
17. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, et al. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000;73(2):70-4.
18. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018;28(4):1465-75.
19. Brown G, Daniels I, Richardson C, et al. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol* 2005;78(927):245-51.
20. 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(2):371-7.
21. Lambregts DM, Maas M, Riedl RG, et al. Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. *Eur Radiol* 2011;21(2):265-73.
22. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* 2011;253(4):711-9.
23. Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model. *Ann Surg* 2016;263(4):751-60.
24. Smith N, Barbachano Y, Norman A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(2):229-36.
25. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012;118(3):628-38.
26. McClelland D, Murray GI. A comprehensive study of extramural venous invasion in colorectal cancer. *PLoS One* 2015;10(12):e0144987.
27. Messenger DE, Driman DK, McLeod RS, et al. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2011;64(11):983-9.
28. Chand M, Swift R, Tekkis P, et al. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer* 2014;110(1):19-25.
29. Patel UB, Blomqvist LK, Taylor F, et al. MRI after treatment of locally advanced rectal cancer: How to report tumor response-the MERCURY experience. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(4):W486-W95.
30. Kluza E, Rozeboom ED, Maas M, et al. T2 weighted signal intensity evolution may predict pathological complete response after treatment for rectal cancer. *Eur Radiol*

- 2013;23(1):253-61.
31. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(2):172-8.
 32. Blazic IM, Lilic GB, Gajic MM. Quantitative assessment of rectal cancer response to neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy: Comparison of three methods of positioning region of interest for ADC measurements at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2017;282(2):418-28.
 33. Sassen S, De Booi M, Sosef M, 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):3440-9.
 34. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269(1):101-12.
 35. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):863-70.
 36. Intven M, Reerink O, Philippens M. Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer. Springer 2013.
 37. Lambrecht M, Deroose C, Roels S, et al. The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol* 2010;49(7):956-63.
 38. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Rectal cancer: Assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy-conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2011;260(3):734-43.
 39. Kim SH, Lee JY, Lee JM, et al. Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol* 2011;21(5):987-95.
 40. Barbaro B, Vitale R, Valentini V, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):594-9.
 41. Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, et al. Rectal carcinoma: MRI with histologic correlation before and after chemoradiation therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(2):442-51.
 42. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *The Lancet* 2002;360(9329):307-8.
 43. Stanley K, Tait D, Chau I, et al. MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy-implications for induction chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(3):505-11.
 44. Chang GJ, You YN, Park IJ, et al. Pre-treatment high-resolution rectal MRI and treatment response to neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2012;55(4):371.
 45. Oberholzer K, Menig M, Kreft A, et al. Rectal cancer: Mucinous carcinoma on magnetic resonance imaging indicates poor response to neoadjuvant chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):842-8.