

MAGNETIC RESONANCE VOLUMETRY AND HISTOGRAM ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

MAGNETNOREZONANTNA VOLUMETRIJA I HISTOGRAMSKA ANALIZA U DIJAGNOSTICI LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA REKTUMA

Aleksandra Janković^{1,2}, Jelena Kovač^{1,2}, Goran Barišić^{1,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu, Beograd, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, Beograd, Srbija

Correspondence: jankovicm.alex@gmail.com

Abstract

Rectal cancer, a subtype of colorectal cancer, represents a major global health concern. Prompt and precise diagnosis is essential for selecting the best treatment techniques and enhancing the result itself. Imaging tools, particularly magnetic resonance imaging (MRI), have significantly contributed to the diagnosis and stage of the illness in recent years. It offers a comprehensive visualization of rectal cancer and its adjacent structures due to its superior ability to capture fine details of soft tissues and generate images from several angles. When evaluating the response to neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) in patients with rectal cancer, it is crucial to acknowledge the significance of additional MRI parameters beyond those specified in the standard protocol. Volumetry and histogram analysis are sophisticated magnetic resonance imaging methods that show promise as additional tools for assessing tumor features and predicting therapeutic response. The paper aims to assess the significance of volumetric MRI and histogram analysis in diagnosing rectal cancer. It aims to clarify the specific benefits and limitations of each technique, thereby enhancing our understanding of their role and importance in the diagnosis of this disease

Keywords:

MRI,
volumetry,
histogram analysis,
rectal carcinoma

Sažetak

Ključne reči:

MR
volumetrija,
histogramska analiza,
karcinom rektuma

Karcinom rektuma predstavlja značajan zdravstveni problem širom sveta. Rana i precizna dijagnoza je od ključnog značaja za određivanje odgovarajućih strategija lečenja i dugoročnu prognozu pacijenata. Poslednjih godina imidžing tehnike, na prvom mestu magnetna rezonanca (MR), imaju ključnu ulogu u dijagnozi i određivanju stadijuma bolesti. Zbog dobrog prikaza mekotivnih struktura i multiplanarnog snimanja, MR može da pruži detaljan prikaz karcinoma rektuma i njegovih okolnih struktura. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, za procenu odgovora na neoadjuvantnu hemioradioterapiju (nHRT) kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma važno je prepoznati značaj i drugih parametara MR pregleda, osim onih koji su uključeni u standardni protokol. Među različitim naprednim tehnikama MR pregleda, volumetrija i histogramska analiza predstavljaju obećavajuće dodatne alate za procenu karakteristika tumora i predviđanje odgovora na terapiju. Cilj ovog rada je da utvrdi značaj volumetrijske i histogramske analize i njihov doprinos dijagnostici karcinoma rektuma, da razjasni detaljne prednosti i ograničenja svojstvena svakoj tehnici, doprinoseći razumevanju njihove uloge i značaja u dijagnostici ovog oboljenja.

Uvod

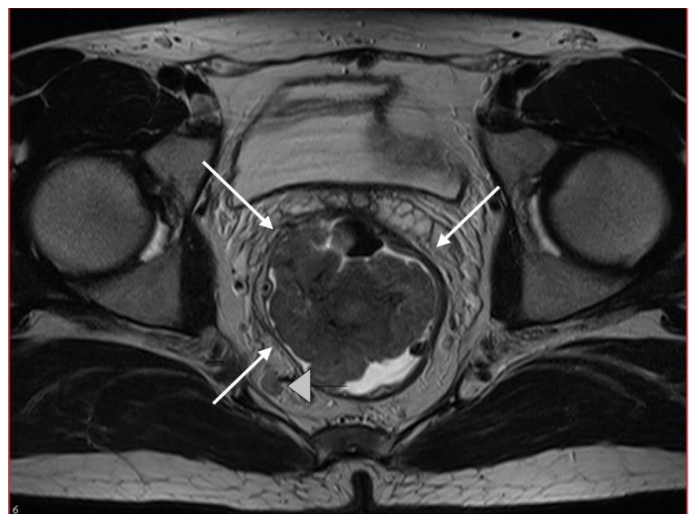
Karcinom debelog creva predstavlja treći najčešće dijagnostikovan karcinom i drugi vodeći uzrok smrti od raka u svetu (1). Globalno, procenjuje se da se kod 1,6 miliona pacijenata svake godine dijagnostikuje kolorektalni karcinom, pri čemu se oko 30% tumora nalazi u rektumu (1,2). Prevencija skriningom, zajedno sa značajnim napretkom u dijagnostici i trenutnim pristupima u lečenju ovog oboljenja, dovela je do ranijeg otkrivanja karcinoma i do produženog preživljavanja pacijenata sa karcinomom rektuma (3).

Lokalno uznapredovali karcinom rektuma (LARC) definiše se kao tumor kliničkog stadijuma T3/T4 ili tumor bilo kog stadijuma sa pozitivnim limfonodalnim statusom (**slika 1**) (4). Važno je istaći da, za razliku od ostalog dela debelog creva, rektum ne poseduje tuniku serozu koja čini spoljašnji omotač zida i dodatnu zaštitu, što značajno olakšava lokalno širenje tumorskih ćelija i čini ga agresivnijim. Iz gore navedenih razloga, mnogi pacijenti sa karcinomom rektuma već imaju lokalno uznapredovalu bolest u trenutku postavljanja dijagnoze. Totalna mezorektalna ekscizija (TME) standardna je hirurška procedura u lečenju ovih tumora (5). Međutim, primena TME kao jedinog modaliteta lečenja povezana je sa visokom stopom lokalnog recidiva tumora, koja se kreće i do 30% (6). Značajan napredak u lečenju pacijenata sa karcinomom rektuma postignut je kombinovanjem TME sa neoadjuvantnom hemioradioterapijom (nHRT), što je dovelo do smanjene učestalosti recidiva tumora na < 3% (6). Primena nHRT, kao inicijalne terapijske opcije, omogućava smanjenje tumorske mase, limfadenopatije i ekstramuralne venske invazije, koji su faktor visokog rizika za razvoj metastazne bolesti (5-7). Ova metoda suštinski podrazumeva primenu ciljane terapije zračenjem sa hemioterapijskom potencijacijom pre operacije, u nameri da se smanji veličina tumora, poboljša hirurški ishod i povećaju šanse za radikalnu resekciju.

Evropsko udruženje medicinske onkologije (engl. *The European Society of Medical Oncology* - ESMO)

preporučuje neoadjuvantnu terapiju u slučajevima uznapredovale bolesti (> T3), zahvaćenosti limfnih čvorova i u slučajevima gde je adekvatna TME upitna (preteče pozitivna CRM). Ovo udruženje preporučuje kraći ciklus (ukupno 25 Gy podeljenih u 5 Gy po frakciji u trajanju od nedelju dana) ili duži ciklus hemioradioterapije (45 - 50 Gy podeljenih u 25 - 28 frakcija), u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5-FU) (8).

Magnetna rezonanca (MR), kao standardna procedura u inicijalnom dijagnostičkom algoritmu za pacijente sa karcinomom rektuma, pruža brojne morfološke i funkcionalne podatke o samom tumoru (9). Pregled MR, koji uključuje sekvence visoke rezolucije, može da pruži detaljan prikaz karcinoma rektuma i njegovih okolnih struktura, kao i da pouzdano odredi lokalni stadijum tumora. Štaviše, funkcionalne tehnike snimanja i naknadna obrada (engl. *post-processing*) MR omogućavaju kvantitativnu analizu tumora (9-11). Određivanjem lokalnog stadijuma primarnog tumora, kao i zahvatanja lokoregionalnih limfnih čvorova, MR pregled igra ključnu ulogu u odabiru



Slika 1. Pregled magnetnom rezonancom, aksijalni presek u T2w sekvenci prikazuje vegetantnu tumorsku promenu u lumenu rektuma (duge strelice) sa limfadenopatijom u mezorektalnom masnom tkivu (kratka strelica). Nalaz govori u prilog lokalno uznapredovalom karcinomu rektuma lokalnog stadijuma T3aN1

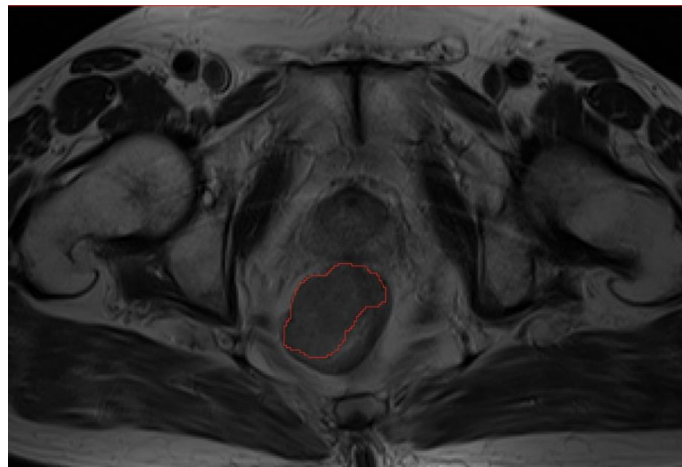
pacijenata koji bi mogli da imaju koristi od nHRT (12). Iz literature je poznato da različiti morfološki parametri karcinoma rektuma, uočeni MR pregledom, mogu poslužiti kao prediktivni i prognostički faktori. Tako se, na primer, infiltracija mezorektalne fascije (MRF) na inicijalnom, preterapijskom MR pregledu, smatra lošim prognostičkim faktorom kod karcinoma srednjeg i donjeg rektuma (13). Pored toga, prisustvo ektramuralne venske invazije (EMVI) takođe se smatra dodatnim faktorom rizika za širenje bolesti (14). Dodatno, pokazano je da prisustvo ektramuralne propagacije tumora u mezorektalno masno tkivo u dubinu više od 5 mm predstavlja nepovoljan prognostički faktor zbog povećanog rizika od nastanka recidiva tumora (15). S druge strane, rezultati mnogih istraživanja pokazali su da drugi morfološki parametri, kao što su dužina tumorske infiltracije i poprečni prečnik tumora, nisu od velikog značaja za budući tok bolesti (16).

Postterapijski MR pregled obično se radi šest do osam nedelja nakon primene nHRT i trebalo bi da tačno prikaže da li je došlo do smanjenja zapremine tumora, kao i da proceni odgovor na primenjenu terapiju, što dodatno utiče na odluku o hirurškom pristupu. Ovim pregledom utvrđuje se stepen regresije tumora po analogiji sa patohistološkim stepenom regresije tumora (engl. *tumor regression grade* - TRG) (17). Dosadašnja istraživanja pokazala su značajnu korelaciju mrTRG-a i pTRG-a, koji predstavlja zlatni standard. Odgovor na sprovedenu terapiju klasifikovan je na skali od TRG-1 (samo vidljiva fibroza, verovatno kompletan odgovor) do TRG-5 (bez fibroze, rezidualna bolest) (17, 18). Važno je napomenuti da, za razliku od izuzetne dijagnostičke pouzdanosti inicijalnog preterapijskog MR pregleda, pouzdanost MR pregleda nakon tretmana dramatično opada, pa se savremene studije fokusiraju na otkrivanje inovativnih metoda za poboljšanje ove statistike (19). Među različitim naprednim tehnikama magnetno-rezonantnog pregleda, volumetrija i histogramska analiza predstavljaju obećavajuće dodatne alate za procenu karakteristika tumora i predviđanje odgovora na terapiju.

Cilj ovog rada je da utvrdi značaj volumetrijske MR i histogramske analize i njihov doprinos dijagnostici karcinoma rektuma, da razjasni prednosti i ograničenja svojstvena svakoj tehnici, doprinoseći razumevanju njihove uloge i značaja u dijagnostici ovog oboljenja.

Magnetnorezonantna volumetrija

Jedna od naprednih MR tehnika je volumetrijska analiza, posebna softverska metoda analize tumora koja bi, iako još uvek nije detaljno testirana kod pacijenata sa karcinomom rektuma, mogla imati velike mogućnosti u predviđanju odgovora na primenjenu terapiju. Magnetnorezonantna volumetrija predstavlja kvantitativnu imidžing tehniku koja podrazumeva merenje zapremine tumora ili specifičnih regiona od interesa unutar tumora (**slika 2**). Analizom zapremine tumora mogu se dobiti vredne informacije o obrascima tumorskog rasta i njegovim karakteristikama. Ovi podaci su ključni za određivanje stadijuma bolesti i planiranje odgovarajućih strategija



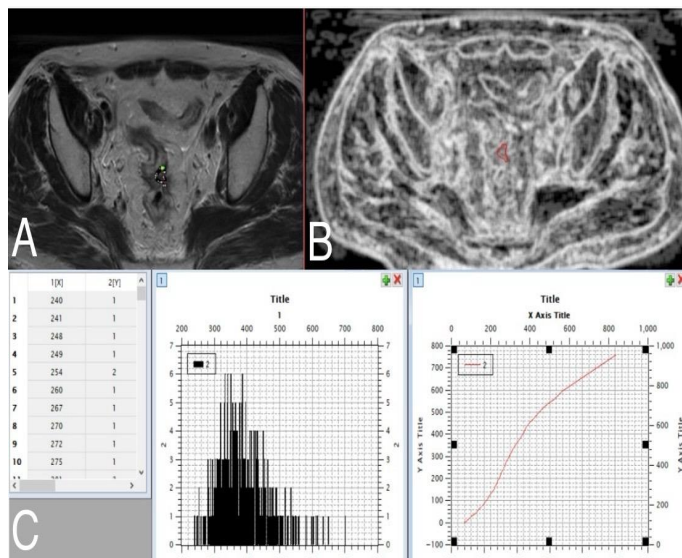
Slika 2. Aksijalni presek T2w sekvence MR pregleda sa označenim regionom od interesa (ROI) u sklopu obeležavanja volumena tumora na sukcesivnim preseccima

lečenja. Martens i saradnici (19) su u svom radu istakli značaj ove analize, pri čemu je volumetrijskom analizom pokazano da razlika u zapremini tumora između inicijalnog i postterapijskog MR pregleda ima veliki prediktivni potencijal, sa dijagnostičkom tačnošću u rasponu od 71% do 73%. Nugare (*Nougaret*) i saradnici (20) su u studiji, sprovedenoj u Francuskoj, pokušali da utvrde da li je MR volumetrija karcinoma rektuma reproducibilna metoda za procenu odgovora tumora i predviđanje ishoda kod pacijenata sa LARC, podvrgnutih hemioradioterapiji pre totalne mezorektalne ekscizije. Rezultati njihove studije pokazali su da su volumetrijska merenja pouzdani markeri prognoze karcinoma rektuma, omogućavajući predviđanje preživljavanja i stadijuma regresije tumora. Granica od 70% predstavljala je parametar koji se može koristiti kao surogat kako bi se predvideli stadijum regresije tumora i ishod. Takođe, u studiji sprovedenoj 2016. godine od strane Nerija i saradnika (21), čiji je cilj bio da se uporedi stopa smanjenja zapremine tumora (engl. *tumor volume regression grade* - TVRR) merena MR volumetrijom nakon preoperativne hemoradioterapije i patološkog stepena regresije tumora kod LARC, pokazano je da MR volumetrija predstavlja prognostički faktor za procenu odgovora tumora nakon preoperativne nHRT. Slično, Ksiao (*Xiao*) i saradnici (22) su procenjivali važnost TVRR-a u predviđanju efikasnosti same preoperativne hemoterapije kod pacijenta sa LARC-om koristeći 3D MR volumetriju na regiju od interesa (ROI). Rezultati njihove studije pokazali su da je viša vrednost TVRR parametra bila povezana sa boljom diferencijacijom tumora i predstavljala je prediktor povoljnog TRG-a, sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Prethodno objavljene studije ispitivale su značaj volumetrijske analize korišćenjem T2w sekvence MR pregleda za procenu odgovora nakon nHRT, ali su dobijeni kontradiktorni rezultati. Kang i saradnici (23) pokazali su značajnu povezanost stope smanjenja zapremine tumora veće od 75% sa kompletnim patološkim odgovorom. Nasuprot tome, Kim i saradnici (24) nisu pokazali nikakvu razliku u stopama smanjenja zapremine tumora između pacijenata sa kompletnim patološkim odgovorom i pacijenata sa rezidualnom bolešću. Rezultati studije iz 2023 (25) pokazali

su da bi kombinovanje parametara, kao što su procenat tumorske regresije i mrTRG mogli da doprinesu pouzdanijoj predikciji odgovora na primenjenu nHRT.

Magnetonrezonantna histogramska analiza

Histogramska analiza podrazumeva statističku analizu intenziteta signala piksela unutar slike dobijene MR pregledom, kojom se svaki vokal regije od interesa pretvara u histogram, čime se omogućava dobijanje informacija o homogenosti, odnosno heterogenosti tkiva (slika 3). Histogramskom analizom dobija se nekoliko parametara kao što su percentili, medijana, minimalni i maksimalni intenzitet signala, entropija, koeficijenti asimetrije i iskrivljenosti i drugi. Rezultati prethodnih studija pokazali su da navedeni parametri, a posebno entropija, značajno koreliraju sa histopatološkim karakteristikama tumora, kao što su Ki-67, gustina krvnih sudova, celularnost i veličina jedra (26).



Slika 3. Postupak dobijanja pojedinih parametara histogramske analize iz osnovne aksijalne T2w sekvence (A), sa određivanjem entropije (B) i histogramske krive (C)

Pregledom literature je pokazano da su neke od komponenti analize histograma povezane sa prognozom kod LARC. Ove komponente uključuju:

- **Koeficijent asimetrije** (engl. *skewness*): studije su pokazale da su veće pozitivne vrednosti iskrivljenosti duži kraj krive prema svetlijim intenzitetima piksela, što može ukazivati na povećanu vaskularnost i agresivnost tumora. Viša heterogenost u skewness mapi korelira sa većim benefitom od nHRT (27);

- **Kurtozis**: rezultati dosadašnjih studija pokazali su da su više vrednosti ovog koeficijenta povezane sa lošijom prognozom. Veća distribucija histograma ukazuje na viši stepen heterogenosti i može odražavati agresivniji fenotip tumora (28);

- **Entropija**: više vrednosti entropije, koje ukazuju na veću heterogenost u intenzitetima piksela, povezane su sa lošijom prognozom karcinoma rektuma. Povećana heterogenost može ukazivati na nekrozu tumora, hipoksiju

ili agresivniju biologiju tumora (29);

- **Aritmetička sredina** (engl. *mean*): srednji intenzitet predstavlja prosečan intenzitet piksela unutar tumorskog regiona. Ovaj parametar ukazuje na ukupnu osvetljenost ili tminu tumora. Kod karcinoma rektuma su veće srednje vrednosti intenziteta povezane sa lošijom prognozom, što ukazuje na agresivniji fenotip tumora (30, 31);

- **Medijana**: srednja vrednost intenziteta predstavlja srednju vrednost u distribuciji histograma. To je mera centralne tendencije i pruža informacije o tipičnom intenzitetu piksela unutar tumora. Utvrđeno je da je srednji intenzitet povezan sa prognozom karcinoma rektuma, pri čemu veće vrednosti ukazuju na lošiji ishod (30, 31);

- **5. i 95. percentil** predstavljaju određene tačke u distribuciji histograma, gde 5. percentil označava intenzitet piksela ispod kojeg pada 5% tumorskih voksel, dok 95. percentil označava intenzitet piksela ispod kojeg pada 95% tumorskih voksel. Ovi percentili pružaju informacije o širenju intenziteta piksela unutar tumora. Kod karcinoma rektuma, više vrednosti 5. percentila i niže vrednosti 95. percentila povezane su sa lošijom prognozom, što ukazuje na povećanu heterogenost i agresivnost tumora (30, 31).

Zaključak

Magnetonrezonantna volumetrija i analiza histograma pokazale su se kao značajni alati u dijagnostici i praćenju terapijskog efekta kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma. Ove kvantitativne tehnike snimanja pružaju ključne informacije o karakteristikama tumora, odgovoru na lečenje i prognozi pacijenata. Uključivanjem ovih tehnika u rutinsku kliničku praksu može se usavršiti donošenje odluka o lečenju, optimizovati ishod lečenja i poboljšati sveukupni terapijski pristup pacijentima sa lokalno uznapredovalim karcinomom rektuma.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(1):7-30.
2. Salem ME, Hartley M, Unger K, Marshall JL. Neoadjuvant combined modality therapy for locally advanced rectal cancer and its future direction. *Oncology (Williston Park).* 2016; 30:546-62.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
4. Mendis S, To YH, Tie J. Biomarkers in Locally Advanced Rectal Cancer: A Review. *Clin Colorectal Cancer.* 2022; 21(1):36-44.
5. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(7):414-29.
6. Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S. Prognostic factors of rectum carcinoma--experience of the German Multicentre Study SGCRC. *German Study Group Colo-Rectal Carcinoma. Tumori.* 1995; 81(3):60-4.
7. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010; 11(9):835-44.
8. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes, et al; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(4):iv22-40.

9. Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S, Palmer G, Lindholm J, Holm T, et al. The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World J Surg Oncol*. 2008; 6(1):89.
10. Schurink NW, Lambregts DMJ, Beets-Tan RGH. Diffusion-weighted imaging in rectal cancer: current applications and future perspectives. *Br J Radiol*. 2019; 92(1096):20180655.
11. Kalisz KR, Enzerra MD, Paspulati RM. MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Radiographics*. 2019; 39(2):538-56.
12. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(33):4850-69.
13. Son IT, Kim YH, Lee KH, Kang SI, Kim DW, Shin E, et al. Oncologic relevance of magnetic resonance imaging-detected threatened mesorectal fascia for patients with mid or low rectal cancer: A longitudinal analysis before and after long-course, concurrent chemoradiotherapy. *Surgery*. 2017; 162(1):152-63.
14. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A, Stamp GWH, Swift RI, Chau I, et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol*. 2014; 25(4):858-63.
15. Cho SH, Kim SH, Bae JH, Jang YJ, Kim HJ, Lee D, et al; Society of North America (RSNA). Prognostic stratification by extramural depth of tumor invasion of primary rectal cancer based on the Radiological Society of North America proposal. *AJR Am J Roentgenol*. 2014; 202(6):1238-44.
16. Meng Y, Wan L, Ye F, Zhang C, Zou S, Zhao X, et al. MRI morphologic and clinicopathologic characteristics for predicting outcomes in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019; 44(11):3652-63.
17. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73(11):2680-6.
18. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011; 29(28):3753-60.
19. Martens MH, van Heeswijk MM, van den Broek JJ, Rao SX, Vandecaveye V, Vliegen RA, et al. Prospective, Multicenter Validation Study of Magnetic Resonance Volumetry for Response Assessment After Preoperative Chemoradiation in Rectal Cancer: Can the Results in the Literature be Reproduced? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93(5):1005-14.
20. Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, Pierredon MA, Bibeau F, Azria D, et al. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2012; 263(2):409-18.
21. Neri E, Guidi E, Pancrazi F, Castagna M, Castelluccio E, Balestri R, et al. MRI tumor volume reduction rate vs tumor regression grade in the pre-operative re-staging of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy. *Eur J Radiol*. 2015; 84(12):2438-43.
22. Xiao J, Cai Z, Li W, Yang Z, Gong J, Huang Y, et al. Tumor Volume Reduction Rate Predicts Pathologic Tumor Response of Locally Advanced Rectal Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy alone: Results from a Prospective Trial. *J Cancer*. 2015; 6(7):636-42.
23. Kang JH, Kim YC, Kim H, Kim YW, Hur H, Kim JS, et al. Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(4):1018-25.
24. Kim YH, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Jeong SY, et al. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(3):761-8.
25. Jankovic A, Kovac JD, Dakovic M, Mitrovic M, Saponjski D, Milicevic O, et al. MRI tumor regression grade combined with T2-weighted volumetry may predict histopathological response in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy-a new scoring system proposal. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(20):3226.
26. Meyer HJ, Höhn AK, Hamerla G, Surov A. Histogram parameters derived from T2 weighted images are associated with histopathological findings in rectal cancer - a preliminary study. *Am J Transl Res*. 2018; 10(11):3790-6.
27. Coppola F, Mottola M, Lo Monaco S, Cattabriga A, Cocozza MA, Yuan JC, et al. The Heterogeneity of Skewness in T2W-Based Radiomics Predicts the Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(5):795.
28. Cui Y, Yang X, Du X, Zhuo Z, Xin L, Cheng X. Whole-tumour diffusion kurtosis MR imaging histogram analysis of rectal adenocarcinoma: Correlation with clinical pathologic prognostic factors. *Eur Radiol*. 2018; 28(4):1485-94.
29. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012; 3(6):573-89.
30. Babatürk A, Erden A, Geçim İE. Apparent diffusion coefficient histogram analysis for predicting neoadjuvant chemoradiotherapy response in patients with rectal cancer. *Diagn Interv Radiol*. 2022; 28(5):403-9.
31. Wang KX, Yu J, Xu Q. Histogram analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to predict extramural venous invasion in rectal cancer. *BMC Med Imaging*. 2023; 23(1):77.