



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLERİN YENİDEN EVRELEMESİNDE
F-18 FDG PET/BT’NİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alev ÇINAR

ANKARA 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSERLERİN YENİDEN EVRELEMESİNDE
F-18 FDG PET/BT’NİN ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alev ÇINAR

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. E. Arzu GENÇOĞLU

ANKARA 2012

TEŐEKKÖR

NÖkleeer Tıp ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi Şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi RektÖrÖ Sayın Prof. Dr. Kenan Araz olmak Özere, Başkent Üniversitesi Tıp FakÖltesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Haldun MÖderrisoğlu’na, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen NÖkleeer Tıp Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. AyŐe AktaŐ’a teŐekkÖrlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluŐmasında ve her aşamasında çok emeği olan, sağladığı yardım ve dayanışmadan dolayı tez danışmanım Sayın Doç. Dr. E. Arzu Gençoğlu’na, çok değerli katkılarından dolayı NÖkleeer Tıp Anabilim Dalı (Adana) Öğretim Üyeleri Sayın Doç. Dr. A. Fuat Yapar’a, Sayın Doç. Dr. Mehmet Reyhan’a, Sayın Dr. Gül Nihal Nursal’a ve Sayın Dr. NeŐe Torun’a en içten teŐekkÖrlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitimimin tamamlanmasında Önemli katkıları olan asistan arkadaşlarıma ve teknisyenlerimize, desteklerini hep yanımda hissettiğim eŐime çok teŐekkÖr ederim.

Dr. Alev ınar

ÖZET

Bu çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda, uygulanan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi sonrası takip döneminde hastalığın nüksünü düşündürür belirti ve bulgu varlığında nüksü doğrulamak ve hastalığın yayılım bölgelerini saptamak için yapılan yeniden evrelemede F-18 FDG PET/BT'nin öneminin saptanması amaçlanmıştır. Bunun için PET/BT görüntüleri, günümüzde onkolojik hastaların tanı ve takibinde rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT ile karşılaştırılmış ve serum CEA düzeyi ile görüntüleme yöntemlerinin uyumu incelenmiştir. Ayrıca, yeniden evrelemede patolojik bulgu saptanan hastalarda uygulanan tedavi sonrası tedaviye cevabın belirlenmesinde PET/BT'nin rolü de araştırılmıştır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, yaş ortalaması 65.81 ± 4.63 yıl olan, kolorektal kanser tanısı almış, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi uygulanmış, takiplerinde nüks şüphesi bulunan 39 erkek, 63 kadın toplam 102 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara yeniden evrelendirme amacıyla F-18 FDG ile PET/BT görüntülemesi yapılmış olup PET/BT sonuçları, eş zamanlı olarak yapılan BT, serum CEA düzeyi ve klinik, eğer varsa histopatolojik incelemenin sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmada, nüks şüphesi olan kolorektal kanserli olgularda, PET/BT'nin patoloji saptama oranı %98, BT'nin %64.7 olarak hesaplanmıştır. BT'de patoloji izlenmeyen 34 hastada PET/BT ile patolojik lezyonların görüntülenebildiği, serum CEA düzeyi normal olan 70 hastanın 68'inde PET/BT ile, 45'inde ise BT ile patolojik lezyonun lokalize edildiği görülmüştür. Yapılan değerlendirmede, nüks hastalığın saptanmasında PET/BT'nin BT'den daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Nüksün en sık rastlandığı karaciğerde lezyon belirlemede BT'nin sensitivitesi %80, spesifitesi %76; PET/BT'nin sensitivitesi %88, spesifitesi %92 bulunmuştur. Yeniden evreleme sonrası uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirildiği PET/BT çalışmasında, SUV değerlerindeki değişime göre hastaların %95'inin uygulanan tedaviye kısmi yanıt verdiği, %3.9'unun tam yanıt verdiği, %1'inin ise stabil olarak seyrettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu bilgiler ışığında, takip döneminde nüks şüphesi olan kolorektal kanserli olguların yeniden evrelemesinde ve sonrasında yapılan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde F-18 PET/BT'nin yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, PET/BT, BT, yeniden evreleme.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the impact of F-18 FDG PET/CT for restaging in colorectal cancer patients with suspected recurrence. For this aim, PET/CT findings were compared with CT results. Also the correlation of blood levels of CEA and PET/CT, CT findings was investigated. Additionally, the role of PET/CT in treatment response among patients who were treated after restaging was assessed.

In this retrospective study, a total of 102 patients with operated colorectal cancer (63 female, 39 male, mean age 65.81 ± 4.63 years) were studied. All patients were acquired F-18 FDG PET/CT. The results of PET/CT were compared with findings of concurrent CT and serum CEA levels.

In this study, success rates of detecting pathologic lesions in suspected recurrence for colorectal carcinoma cases were 98% for PET/CT and 64.7% for CT. In 34 cases, pathologic lesions were detected with PET/CT, however, CT findings showed no recurrence. In 70 patients with high CEA levels, lesions of 68/70 cases were localized with PET/CT, whereas in only 45/70 cases pathologic findings were observed with CT. PET/CT was considered successful than CT in detecting recurrent disease. In the liver where was the most detected lesion localization, sensitivity and specificity of PET/CT were 88% and 92%, while sensitivity and specificity of CT were 80% and 76% respectively. In PET/CT studies focusing on the treatment response after restaging, partial response was observed in 95% of patients, complete response was found in 3.9% of patients and in 1% of patients stable disease was seen.

In the light of these findings, PET/CT was considered as a beneficial imaging tool in restaging and treatment response of colorectal carcinoma cases with suspected recurrence.

Key Words: Colorectal cancer, F-18 FDG PET/CT, CT, restaging.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Anatomi	3
2.1.1. Kolonun genel anatomik yapısı	3
2.1.2. Kolonun arteriyel dolaşımı	5
2.1.3. Kolonun venöz dolaşımı	6
2.1.4. Kolonun lenfatik dolaşımı	7
2.1.5. Kolonun sinirsel inervasyonu	8
2.2 Histoloji	8
2.3 Fizyoloji	10
2.4 Kolorektal Kanser	10
2.4.1. Epidemiyoloji	10
2.4.2. Etiyoloji	11
2.4.2.1. Genetik predispozisyon	11
2.4.2.2. Beslenme	11
2.4.2.3. Çevresel faktörler	12
2.4.2.4. Özgeçmişte adenom, karsinom, inflamatuvar barsak hastalığı mevcudiyeti	12
2.4.2.5. Diğer faktörler	12
2.4.3. Patoloji	13
2.4.3.1. Kolorektal kanserlerin histolojik tipleri	13
2.4.3.2. Kolorektal kanserde makroskopik bulgular	15
2.4.3.3. Kolorektal kanserde mikroskopik bulgular	15
2.4.4. Karsinogenez	16
2.4.5. Lokalizasyon	17

2.4.6. Yayılım	17
2.4.7. Kolorektal kanser taraması	17
2.4.8. Kolorektal kanser tanısı	17
2.4.9. Kolorektal kanser tanısında kullanılan inceleme yöntemleri	18
2.4.9.1. Tümör belirteçleri	18
2.4.9.2. Gaitada gizli kan testi	19
2.4.9.3. Anoskopi ve sigmoidoskopi	19
2.4.9.4. Fleksible fiberoptik sigmoidoskopi	19
2.4.9.5. Kolonoskopi	19
2.4.9.6. Baryum enema	20
2.4.9.7. İntravenöz pyelografi (IVP)	20
2.4.9.8. Ultrasonografi (USG)	20
2.4.9.9. Bilgisayarlı tomografi (BT)	20
2.4.9.10. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)	21
2.4.10. Evreleme	21
2.4.11. Tedavi	24
2.4.11.1. Cerrahi tedavi	24
2.4.11.2. Radyoterapi	26
2.4.11.3. Kemoterapi ve Kombine Tedavi Yaklaşımı	26
2.4.12. Kolorektal kanserlerin yeniden evrelemesi	27
2.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	29
2.5.1. PET'in tarihçesi ve genel bilgiler	29
2.5.2. PET tarayıcılar	31
2.5.3. PET dedektörleri	31
2.5.4. PET/BT entegre sistemi	33
2.5.4.1. PET/BT bileşenleri	33
2.5.5. Kantitasyon	35
2.5.6. Kalite Kontrol Testleri	36
2.5.7. Onkolojide kullanılan PET radyofarmasetikleri	37
2.5.8. PET'in onkolojide kullanımı	39
2.5.9. Kolorektal kanserde PET	40
2.5.9.1. Tarama amaçlı PET/BT kullanımı	40
2.5.9.2. Tanı ve evreleme	40

2.5.9.3. Tedavi sırasında erken cevabın değerlendirilmesi	42
2.5.9.4. Radyofrekans (RF) ablasyon ve diğer tedavilerin değerlendirilmesi	42
2.5.9.5. Radyoterapi planlama	43
2.5.9.6. Tedavi yaklaşımında değişiklik	43
2.5.9.7. Yeniden evreleme	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1 Hastalar	44
3.2 PET/BT görüntüleme	44
3.3 İstatistik	46
4. BULGULAR	47
4.1 Sosyodemografik özellikler	47
4.2 Yeniden evrelemede PET/BT ve BT sonuçları	47
4.3. Görüntüleme yöntemleri ve CEA sonuçları arasındaki ilişki	55
4.4. PET/BT ve BT ile kolorektal kanserin karaciğer nüksünün saptaması	55
4.5. PET/BT ile yeniden evreleme sonrası uygulanan tedavi yanıtının değerlendirilmesi	55
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	67

KISALTMALAR ve SİMGELER

5-FU:	5-Floro Urasil
A, a:	Arter
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:	Amerikan Joint Committee on Cancer
APC:	Adenomatozis polipozis koli
BGO:	Bizmut Germinat Oksit
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CEA:	Karsinoembriyogenik antijen
COX:	Siklooksijenaz
Cs:	Sezyum
DM:	Diyabetes mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik asit
ECLIA:	<i>EleBTrochemiluminescence Immunoassay</i>
F18:	Flor-18
FDG:	Flourodeoksiglukoz
FOV:	<i>Field of view</i>
GE:	General Elektrik
Ge:	Germanyum
GIS:	Gastrointestinal sistem
LOR:	<i>Line of response</i>
LSO:	Lutesyum oksitortosilikat
AC:	Astler-Coller
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NaI (TI):	Talyum ile aktive sodyumiyodür kristali
NSAİİ:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
p 53:	Tümör protein 53
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
PET/BT:	Pozitron Emisyon Tomografi Entegre Bilgisayarlı Tomografi
PMT:	Foton çoğaltıcı tüp

SMAD4:	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
SUV:	Standart uptake değeri
TS:	Timidilat sentetaz
USG:	Ultrasonografi
VKİ:	Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER

Şekil 1. Kolonun anatomisi	3
Şekil 2. Kolonun arteriyel dolaşımı	6
Şekil 3. Kolonun venöz dolaşımı	7
Şekil 4. Kolonun lenfatikleri	8
Şekil 5. Kolonun histolojik yapısı	9
Şekil 6. Normal kolon mukazasından adenom-karsinom gelişimi	16
Şekil 7. Kolorektal kanserin TNM evreleri	22
Şekil 8. Anihilasyon reaksiyonu	30
Şekil 9. Yanıt hattı	30
Şekil 10. Gerçek çakışma örneği	31
Şekil 11. PET tarayıcı	32
Şekil 12. PMT, preamplifiyer ve amplifiyer	32
Şekil 13. PET/BT görüntülemesi	34
Şekil 14. GE Discovery STE PET/BTCihazı	45
Şekil 15. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 1	52
Şekil 16. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 2	53
Şekil 17. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 3	54

TABLÖLAR

Tablo 1. Kolorektal kanserin histolojik tipleri	14
Tablo 2. Dukes Evrelemesi	22
Tablo 3. Astler-Coller evrelemesi	23
Tablo 4. AJCC evreleme grupları	23
Tablo 5. TNM evrelemesi	24
Tablo 6. Kemoterapi protokolleri	27
Tablo 7. En çok kullanılan kristal çeşitleri ve özellikleri	33
Tablo 8. Onkolojik araştırmalarda kullanılan PET radyofarmasotikleri	39
Tablo 9. Onkolojide PET'in kullanıldığı durumlar	40
Tablo 10. PET/BT'de patoloji saptanan lokalizasyonlar ve ortalama SUV değerleri	48
Tablo 11. PET/BT ile BT'nin lokalizasyona göre patolojiyi saptama uyumlarının değerlendirilmesi	49
Tablo 12. PET/BT ile tedaviye yanıtın değerlendirmesi	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser olarak tanımlanan kolon ve rektum kanserleri, özellikle gelişmiş ülkelerde görülen, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir sağlık problemidir. ABD’de 1 yılda yaklaşık olarak 150.000, Avrupa’da 170.000, tüm dünyada ise bir milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır (1). Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı’nın yaptığı araştırmaya göre, kolorektal kanserin görülme sıklığı % 7.7 olup, hastaların % 59’u erkek, % 41’i kadın ve erkek/kadın oranı 1.44’dür. Kolorektal kanser, en sık görülen kanserler arasında erkeklerde akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır, kadınlarda ise meme, deri, mide ve over kanserini takiben 5. sırada bulunmaktadır (1, 2).

Kolorektal kanser için hastalığa yakalanma yaşı 50-75 arasında değişmekle birlikte yaş ilerledikçe oluşma riski artar. Lenfatik yayılım kolorektal kanserde en sık görülen yayılım şekli olup, hematojen yolla en çok yayıldığı organlar ise karaciğer (%60), akciğer (%50), kemik (%15) ve peritondur (%15) (1, 3).

Kolorektal kanser tanısı almış olgularda tedavi, tümörün yeri, büyüklüğü, evresi ve hastanın genel sağlık durumuna göre değişmekle birlikte uygulanan standart tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları evre I’de %93, evre II’de %78, evre III’de %64, evre IV’de %8.1 olarak saptanmıştır (4).

Kolorektal kanserde nüks sıklıkla cerrahi sonrası ilk 4 yılda ve büyük oranda karaciğer tutulumuyla kendini gösterir (%33). Uygulanacak tedavi stratejisinin belirlenmesi ve hastaların prognozu açısından, tedavi sonrası takip döneminde herhangi bir patolojik odağın saptanması veya nüksü düşündürür belirtilerin-bulguların olması durumunda, hastalığın yaygınlığının tesbiti yani “yeniden evreleme” aşaması, çok büyük önem taşımaktadır (3- 5).

Yeniden evreleme için rutinde kullanılan yöntemler ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleridir. USG, sensitivitesinin düşük olması nedeniyle özellikle izole metastazı bulunup küratif tedavi olasılığı olan olguların değerlendirilmesinde uygun değildir. Postoperatif ve/veya radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon veya skar dokusunu, nüks veya metastatik tümörlü odaktan net olarak ayırt edemediği için BT, MR gibi yöntemlerin sensitivitesi de yeniden evrelemede düşüktür (4, 6- 9).

Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), günümüzde onkolojik

hasta grubunun değerlendirilmesinde ön plana çıkmış hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET ile, vücudun metabolik/fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi toplanırken, aynı seansta yapılan BT ile vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayı elde edilmektedir (10). Onkolojik hastalarda PET görüntülemede günümüzde en çok Flor-18 (F-18) ile işaretli Flourodeoksiglukoz (FDG) kullanılır. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha yüksek glukoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri kolaylıkla görüntülenir. Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı erken dönemlerde tümöral dokuda var olan metabolik/fonksiyonel değişikliği gösterebilmesi PET/BT'nin radyolojik görüntüleme yöntemlerine üstünlüğüdür. Bu yöntem ile tümöral dokunun erken dönemde tesbiti, tedaviye erken başlanılmasını, dolayısıyla sağkalım süresinin uzamasını sağlar (11).

F-18 FDG PET/BT, pek çok kanser tipinde tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlama ve kemosensitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (12, 13).

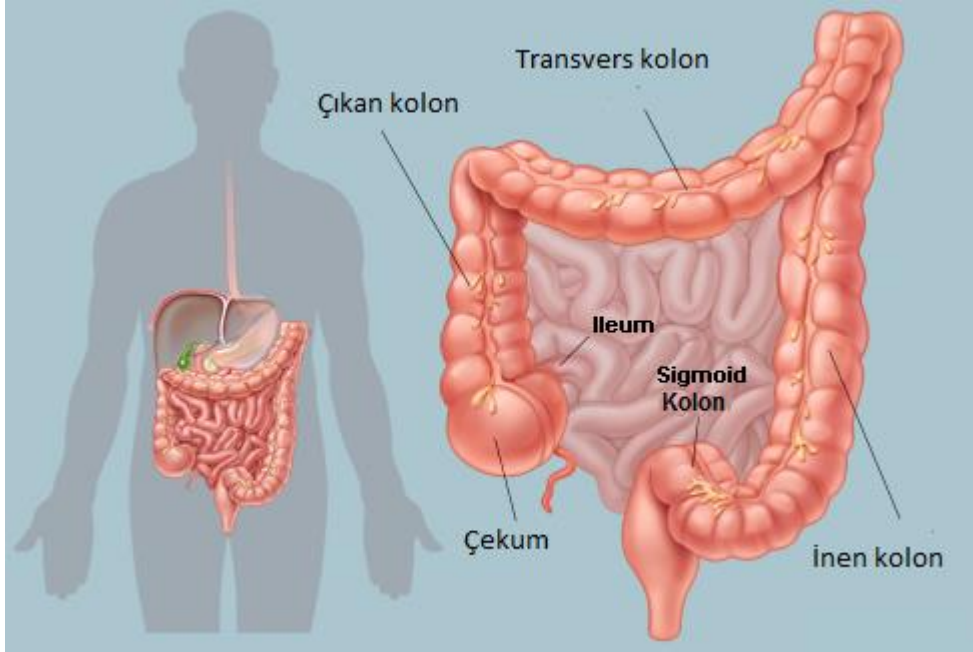
Bu araştırmada, kolorektal kanserli hastalarda uygulanan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi sonrası takip döneminde hastalığın nüksünü düşündürür belirti veya bulgu varlığında nüksü doğrulamak ve hastalığın yayılım bölgelerini saptamak için yapılan yeniden evrelemede F-18 FDG PET/BT'nin öneminin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomi

2.1.1. Kolonun genel anatomik yapısı

Kalın barsakların uzunluğu ileoçekal valvden anüse kadar yaklaşık 120-200 cm' dir. Bu mesafe, toplam gastrointestinal sistem uzunluğunun 1/5'ini oluşturmaktadır. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşan anatomik yapı, duodenum önünden geçen dikey bir planla sağ ve sol kolon olmak üzere ikiye ayrılır. Çekum, apendiks, çıkan kolon, fleksura hepatica ve transvers kolonun başlangıcına kadar olan bölge sağ kolon; transvers kolonun distali, fleksura lienalis, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum ise sol kolon olarak adlandırılır. Terminal ileum ile kolon arasındaki geçiş yerinde olan kapağa kolon kapağı (Bouhin kapağı veya ileo-çekal valv) denir. Bir sfinkter görevi gören bu valv, içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur (14) (Şekil 1).



Şekil 1. Kolonun anatomisi

Çekum: İleoçekal valvin hemen üstünden geçen yatay çizginin altında kalan kalın barsak kısmıdır. Çıkan kolonun antimezenterik tarafında bulunur, mezenteri olmayan geniş kör bir poş şeklindedir. Sağ iliak çukurda ve intraperitoneal olarak yerleşmiştir. Uzunluğu 4-8 cm, çapı yaklaşık 7.5-8.5 cm olup, kolonun en geniş kısmıdır. Kolon çapı, sigmoid kolona

doğru giderek küçülür. Sigmoid kolonda çap 2.5 cm'e kadar düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu nedenle, çekumda lokalize tümörler ancak büyük boyutlara ulaştığında hastalarda şikayetlere yol açarken, sigmoid tümörler daha küçük boyutta iken semptomatik hale gelirler. (14-15).

Çıkan kolon: Çekumdan başlayıp karaciğerin alt yüzüne kadar çıkıp burada hepatik fleksurayı yapan kolonun bu kısmının uzunluğu yaklaşık olarak 15-20 cm olup, çapı çekumdan daha dardır. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı olup, retroperitoneal yerleşimlidir ve aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğimlidir.

Transvers kolon: Hepatik fleksura ile splenik fleksura arasında uzanan, ortalama 40-50 cm uzunluğunda, uzun bir mezoya sahip olan transvers kolon, iki kolon dirseği arasında konkavlığı yukarı bakan bir yay yapar. Transvers kolon intraperitoneal yerleşimlidir ve bursa omentalis ile kaynaşmış bir mezenteri vardır.

İnen kolon: Splenik fleksuradan başlayıp pelvis girişinde sigmoid kolona kadar uzanır. Ortalama uzunluğu 25-30 cm olup, ön ve her iki yan yüzü peritonla kaplıdır ve retroperitoneal yerleşimlidir.

Sigmoid kolon: Krista iliaka hizasında psoas kası kenarından başlayıp üçüncü sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Ortalama 40 cm uzunluktadır. Üst ve alt kenarları fikse, orta kısmı çok mobildir. Bu özelliğinden dolayı volvulus en sık sigmoid kolonda görülür. Tamamen peritonla kaplıdır. Rektosigmoid bölge, kolonun en dar yeri olup, bariz bir mezenteri yoktur.

Rektum: Sigmoid kolon ile anal kanal arasında bulunur. Yaklaşık uzunluğu 12-15 cm'dir. Anterior peritoneal refleksiyon kadınlarda anüsün yaklaşık 5-7 cm, erkekte ise 7-9 cm üzerinde; posterior peritoneal refleksiyon genelde anüsün 12-15 cm üzerinde olup, rektumun üst 1/3 bölümü ön ve yan yüzeylerinde peritonla örtülü, orta 1/3 bölümünün yalnızca ön yüzü periton tarafından çevrili ve alt 1/3 bölümü peritoneal iz düşümünün altında yerleşiktir. Rektum üç sensitif kavis içerir: proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konvekstir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4-7 cm), sağ orta (8-10 cm) ve sol altta (10-12 cm) bulunan Huston valvlerine karşılık gelmektedir. Waldeyer fasyası, yoğun bir rektosakral fasya olup, dördüncü sakral vertebra seviyesinde başlayarak sakrumu örter ve

sinirlerle damarların üzerinden geçer. Rektumun önünde, erkekte rektovezikal septum, kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası yer alır (14-16).

Anal kanal: Pelvik diaframdan başlar ve anal sınırdan sonlanır. Yaklaşık uzunluğu 4 cm'dir. Anatomik anal kanal, anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanır, cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Anorektal halka dentat sınırın 1.5-2 cm üzerinde, anal sınır ise anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yerindedir. Dentat sınır, anal sınırın 1.5-2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir. Anal kanal, birlikte anal sfinkter mekanizmasını oluşturdıkları internal ve eksternal bir sfinkter tarafından çevrili olup, internal sfinkter rektumun iç sirküler düz kasının devamından meydana gelmiş istemsiz bir kastır ve istirahat halinde iken kasılı durumdadır. Eksternal sfinkter ise “U” şeklinde üç halkadan oluşan (subkutanöz, süperfisial, derin) çizgili, istemli bir kastır. Levator Ani kası; pubokoksigeal, ileokoksigeal ve puborektal kasların birbirini saran tek bir birim gibi hareket etmesi ile meydana gelmiştir. Morgagni kolonları, dentat sınırın hemen üzerinde bulunan ve distalinde anal kriptlerden oluşan 8-14 adet longitudinal mukozal katlantıdan meydana gelmiş yapılardır (14, 16).

2.1.2. Kolonun Arteriyel Dolaşımı

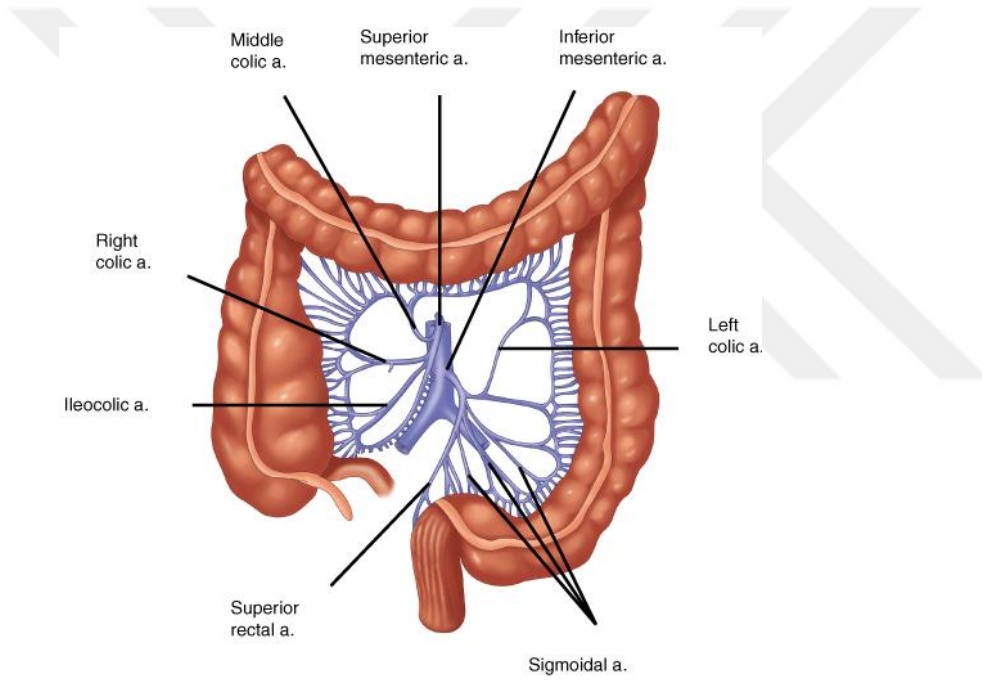
Sağ kolonun arteriyel dolaşımını superior mezenterik arter sağlar. Çölyak trunkusun 1.25 cm distalinde aort ön yüzünden çıkan bu arterin 3 dalı olup, a. kolika media transvers kolonu besler, yan dalları ile sağ-sol kolik arterlerle anastomoz yapar. A. kolika dekstra çıkan kolonu, a. ileokolika çekumu ve apendiküler arter dalı ile apendiksi besler. Kolonu besleyen arterlerin oluşturduğu vazarektiller, medial kolon duvarına geçerek mezenterik beslerler, bu bölgede anastomozlaşırlar (10-15).

Sol kolonun beslenmesi inferior mezenterik arter aracılı olup, renal arter distalinde aort ön yüzünden çıkar. Inferior mezenterik arterin dalı olan a. kolika sinistra'nın üst dalı mezokolonda seyrederek, transvers kolon distalinde a. kolika media ile anastomoz yapar. Aşağı uzanan dalı ise sigmoid mezokolon içinde seyrederek inen kolonu besler, sigmoid arterle anastomoz yapar. Sigmoid arter direk veya inferior mezenterik arterden çıkabilir. Inferior mezenterik arterin terminal dalı olan a. rektalis superior rektosigmoid beslenmeyi sağlar.

Kolonun mezenterik sınırına paralel seyreden, ileokolik, sağ-sol-medial kolik arterden oluşan kollateral arter Drummond'un marjinal arteridir. Inferior mezenterik arterin sol kolik

dalı ve superior mezenterik arterin orta kolik dalı arasında bulunan kıvrık yapılı arteriyel kemerden oluşan arteriolan kavsidir.

Rektumun arka duvarı boyunca seyreden superior rektal arter; ikiye ayrılarak üst ve orta rektumu besler. Orta rektal arter, a. iliaka internadan çıkar, rektum kas yapısını ve erkeklerde prostatı beslerken, kadınlarda yerini uterin arter alabilir, Denonvillier fasiası boyunca ilerler, anorektal yüzden rektal duvara girer. Anal kanalın linea pektinata distalinde kalan kısmını inferior rektal arter besler. Ayrıca, median sakral arter de rektum arka duvarına birkaç dal verir (15,16) (Şekil 2).

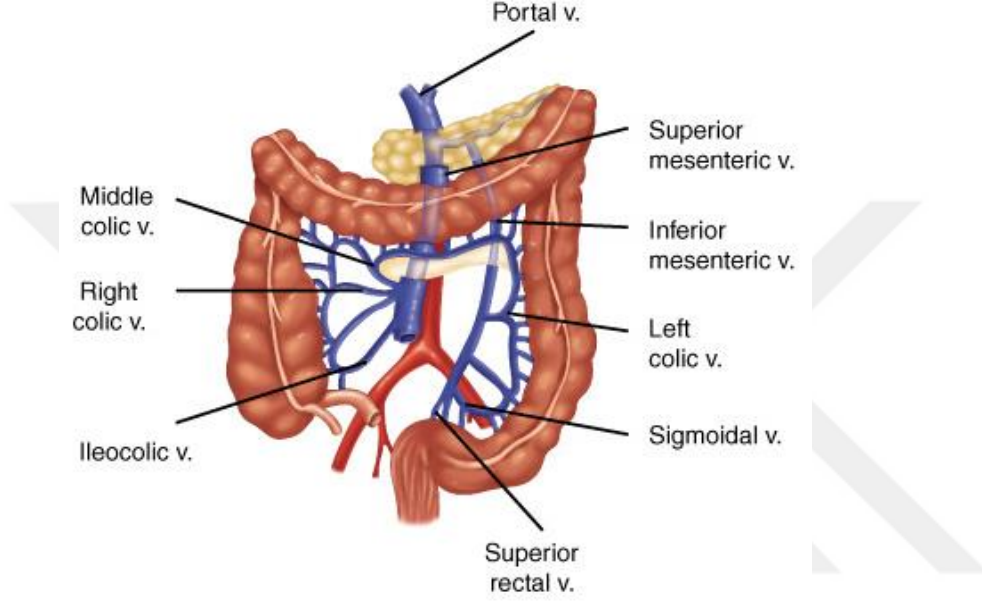


Şekil 2. Kolonun arteriyel dolaşımı

2.1.3. Kolonun Venöz Dolaşımı

Sağ kolonun venöz dolaşımı superior mezenterik venle portal vene, sol kolonun ise inferior mezenterik venle splenik ven aracılığı ile portal vene gerçekleşir. Çekum ve apendiksin venöz dolaşımı ileokolik vene; çıkan kolon-hepatik fleksuranın v. kolika dekstraya; transvers kolonun ise orta kolik ven aracılı superior mezenterik vene olur. Splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum proksimalinin venöz drenajı inferior mezenterik venle gerçekleşir. Inferior mezenterik ven Treitz ligamanının solunda retroperitoneal alanda seyrederek ve splenik venle birleşir. Rektum üst kısmının venöz dolaşımı portal, orta ve alt

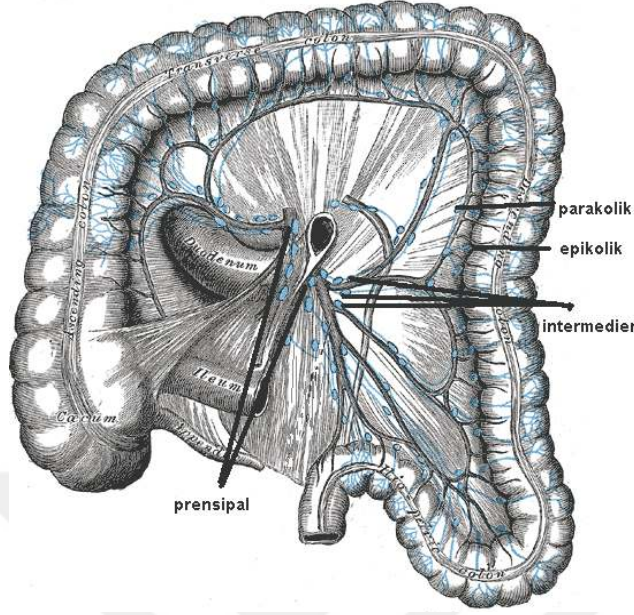
kısmının ise internal pudental ven aracılı sistemik dolaşımda son bulur. Portal ve sistemik dolaşım arasındaki şanta örnek dentat hattın üst (portal) ve alt kısmında (sistemik) yerleşmiş hemoroidal yapılardır (15-16) (Şekil 3).



Şekil 3. Kolonun venöz dolaşımı

2.1.4. Kolonun Lenfatik Dolaşımı

Kolon, submukoza ve muskularis mukozadaki lenfatik kanallarla çevrilidir, mukozada ise zengin vasküler ağ olmasına rağmen lenfatik kanallar yoktur. Bundan dolayı teorik olarak muskularis mukozaya erişmemiş kanserlerin lenfatik yayılım yapmayacağı düşünülür. Kolon duvarındaki lenf nodları epiploik, barsağın iç marjindeki lenf nodları parakolik, mezenterik arterler boyunca olanlar intermediate, süperior ve inferior arterlerin orijinindekiler prinsipal lenf nodları olarak adlandırılırlar (Şekil 4). Pektinat hattın üst ve altında rektum ve anal kanal lenfatikleri duvar dışı pleksusu meydana getirirler. Rektum arkasındaki düğümler aortik ganglionlara, orta ve inferior rektal arter boyunca yerleşmiş lenf ganglionları hipogastrik ve internal iliak ganglionlara drene olur. Rektum distali, anal kanal, perine lenfatik drenajı ise bilateral inguinal lenf bezlerine gerçekleşir (16, 17).



Şekil 4. Kolonun lenfatikleri

2.1.5. Kolonun Sinirsel İnnervasyonu

Barsak peristaltizmi sempatik sistemle inhibe, parasempatik sistemle ise stimüle olur. Spinal kordun 6. torakal segmentinden kaynaklı sempatikler ve sağ vagustan kaynaklı parasempatikler sağ kolona gider. İlk 3 lumbal segmentten çıkan sempatikler sol kolon ve rektumu innerve ederken, parasempatikleri sakral 2-4'den kaynaklanır. Sağ kolon sempatikleri superior mezenterik plexusu, sol kolonun sempatikleri inferior mezenterik plexusu, sakral parasempatik uzantılar ise hipogastrik plexusu oluştururlar. Inferior mezenterik plexus saf sempatik olup, epigastrik plexuslardan sonra hipogastrik sinir adı ile pelvise inip rektum, mesane, genital organları innerve eder. Sakral parasempatik lifler rektum seviyesinde hipogastrik sinir ile birleşip rektum, internal anal sfinkter, prostat ve penil bölgeye dal verir. Eksternal anal sfinkter ve levator ani kas innervasyonu internal pudental sinir ile olurken, internal sfinkter innervasyonu kontraksiyonunu inhibe eden parasempatik ve stimüle eden sempatik liflerledir (16, 17).

2.2 Histoloji

Kalın barsak duvarı mukoza, submukoza, muskularis propriya ve seroza olmak üzere dört tabakadan oluşmaktadır. Mukoza tabakası ise epitel, lamina propriya ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır.

Tunika Mukoza: Mukozal yüzey tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşeli olup, absorbtif ve goblet hücrelerini bulundurur. Kolonun endokrin hücreleri proksimal ve distal kolonda yerleşmiş olup, çekum ve proksimal sağ kolon mukozasında yer alan Paneth hücrelerinde lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içeren çok sayıda eozinofilik sekretuar granülü bulunur.

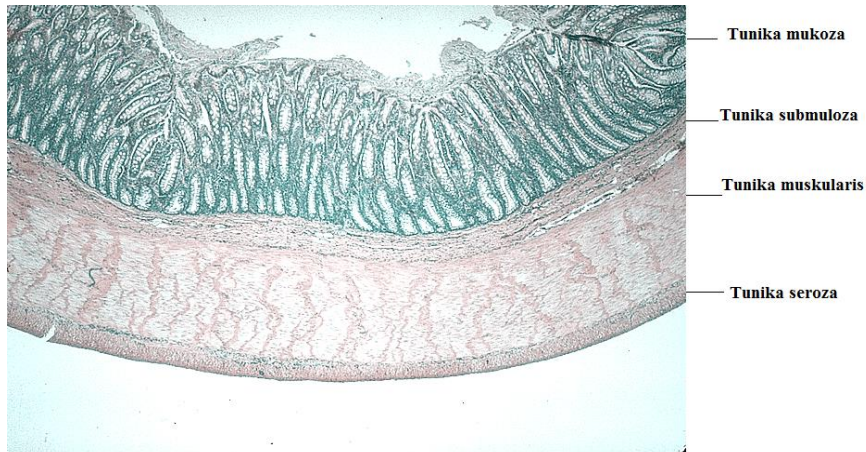
Lamina propriada kollojen lifler, düz kas demetleri, sinirler, kapillerler ve lenfatikler arasında seyrek dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi, histiyosit ve mast hücreleri mevcut olup, germinal merkezli, boyutları yaş ile değişen lenfoid nodüller de bulunabilir.

Muskularis mukoza tabakası ise kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir lifleri içerir (16).

Tunika Submukoza: Gevşek bağ dokusundan oluşmuş, lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner) bulunan bir tabakadır.

Tunika Muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal ve bunların arasında miyenterik (Auerbach) pleksus bulunan kas tabakalarından oluşmuştur.

Tunika Seroza: Tek sıralı yassılaştırmış veya küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşmuş bu tabakada kan damarları ve lenfatikler bulunur. İnen ve çıkan kolon peritonun arkasında kalsa da çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (15, 17) (Şekil 5).



Şekil 5. Kolonun histolojik yapısı.

2.3 Fizyoloji

Kalın barsakların başlıca görevi depolama, emilim, taşıma ve salgılamadır.

Depolama: Normal dışkının %70'i su, %30'u ise katı maddeden oluşur ve kalın barsakta depolanır.

Emilim: Her gün yaklaşık 600-1000 ml ileum içeriği kolona geçer ve bunun %90'ını su oluşturur. Ancak, dışkı ile atılan su miktarı yaklaşık 180 ml'dir. Su emiliminin hemen tamamı çekum ve çıkan kolonda gerçekleşir, ayrıca kolondan sodyum, klorür, sakkaroz ve laktoz da emilir.

Taşıma: Kalın barsaklarda itici olmayan hareketlerle haustralar sırayla kasılarak, kolon içeriğinin karışması, sıvı elektrolit emilimi ve değişimi için gerekli mukoza teması sağlanmış olurlar. Birden fazla haustranın bir arada kasılması, kütleli itme ve peristaltik itici tip hareketlerle birlikte, içerik distale doğru taşınır. Normalde ağızdan alınan gıda 4.5 saatte çekuma gelir, 6 saat içinde çıkan kolonu doldurur, sağ fleksuraya ulaşır, 12 saatte sol fleksuraya varır ve yaklaşık 20 saatte rektosigmoide ulaşır.

Salgılama: Klorür emilimi ile az miktarda bikarbonat lümene verilerek ortamın alkali olması sağlanır (pH 8-8.4). Potasyum ise salgılanan mukus ile lümene geçer (18, 19).

2.4. Kolorektal kanser

2.4.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, dünyada tüm kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Her yıl tüm dünyada yaklaşık bir milyon yeni vakanın ortaya çıktığı, tahmini yıllık mortalitenin ise yaklaşık 450.000 olgu olduğu bilinmektedir. (1, 2). Prevelans tahminlerine göre, 50 yaş ve üzeri taranmamış kişilerin %0.5-2'sinde invaziv kolorektal kanser, %1-1.6'sında in-situ kanser, %7-10'unda 1cm'den büyük adenom ve %25-40'ında herhangi boyuttaki adenomun mevcut olduğu düşünülmektedir (20-22). Ülkemizde kolorektal kanser insidansı, erkeklerde 18.2/100.000 , kadınlarda 12.1/100.000 olarak bildirilmiştir (23-24).

Yaş, kolorektal kanser insidansında önemli bir faktördür. Sporadik kolorektal kanser insidansı 45–50 yaş üzerinde belirgin oranda artmaktadır. Kolorektal kanser insidansında coğrafi ve ekonomik farklılıklar da önemli yere sahiptir. Genel olarak kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranı ekonomik düzeyi yüksek ülkelerde daha fazladır. En yüksek

görölme oranları Avustralya, ABD ve Yeni Zelanda'da; en düşük oranlar ise Hindistan, Güney Amerika ve Ortadoğu ülkelerindedir. Bu farkın, diyetle fazla yağ ve kırmızı et tüketimi, fiziksel aktivite yokluğu gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (25). Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde kolorektal kanser gelişme ihtimali artmaktadır (25, 26). Kolorektal kanser insidansında ırksal özellikler de önemlidir. Bazı Ashkenazi Yahudi ailelerinde bulunan kalıtsal APC (adenomatöz polipozis koli) gen mutasyonu, kolorektal kanser riskinde artışa neden olur (27, 28).

Kolon kanserinin üçte ikisi sol kolonda, üçte biri sağ kolonda görölmekte, %3'ünde ise tümör aynı anda birden fazla odakta ortaya çıkmaktadır. Ancak, sağ kolon kanser insidansı Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da daha yüksektir. Asya'da da benzer bir eğilim görölmektedir. Bu durum, yaşam sürelerinin farklılığına, genetik faktörlerle luminal prokarsinojen ve karsinojenlere kolonun farklı bölgelerinde farklı cevap gelişmesine ve kromozomal instabiliteye bağlanmaktadır (26, 28).

2.4.2. Etiyoloji

2.4.2.1. Genetik predispozisyon

Sporadik kolorektal kanserlilerin 1. derece yakınlarında kolorektal kanser gelişme riski 2-4 kat artmaktadır. Eğer kanser, aile üyesinin 50 yaşından küçük bir bireyinde ortaya çıkmışsa risk daha da artmıştır.

Hereditör kolorektal kanserler ise tüm vakaların % 6-10'unu oluşturmaktadırlar. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) otozomal dominant kalıtımla geçerler. FAP, genetik bir pankolonik adenomatöz polipozistir. Gençlik yıllarında oluşmaya başlar ve profilaktik total kolektomi yapılmazsa kolon kanserine dönüşmesi hemen hemen kaçınılmazdır. Bu hastalığa predispozisyon yaratan defektli APC tümör-supresör geni taşıyanların hepsinde, 55 yaşına gelindiğinde kolon kanseri gelişmektedir. Kolorektal kanserlerin %1-6'sını ise HNPCC oluşturur ve Lynch sendromu olarak da adlandırılır. FAP'dan farklı olarak adenomatöz kolonik poliplerle ilişkili değildir (29-41).

2.4.2.2. Beslenme

Obezite ve toplam kalori alımının kolorektal kanser için bağımsız risk faktörleri olduğu kohort ve vaka kontrol çalışmaları ile gösterilmiş olup, vücut kitle indeksi artışı

kolorektal kanser riskinde iki kat artışla sonuçlanabilir (42- 44).

Genel olarak sebze ve meyve tüketiminin kolorektal kansere karşı koruyucu etkisi olduğuna inanılır (42, 45). Yüksek lifli diyetin düşük kolorektal kanser insidansı ile ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olup, liften zengin diyetin fekal karsinojenleri azalttığı, kolondan geçiş zamanını kısalttığı ve lümende uygun bir ortam oluşturduğuna inanılmaktadır (45-50). Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, kalsiyumun kolon kanserinden koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Kalsiyumun safra asitlerine bağlanarak kolonik epitel proliferasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (13, 42, 51- 52).

2.4.2.3. Çevresel faktörler

Asya, Afrika ve Güney Amerika gibi kolon kanserinin az görüldüğü bölgelerden, sık görüldüğü bölgelere göç edenlerde kolon kanseri görülme oranının artması, çevresel faktörlerin de etyolojide önemli rolü olduğunu göstermektedir. Çok düşük kolon kanser sıklığı bulunan Japonya'dan ABD'ye göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının 2.5-3 kat arttığı saptanmıştır (50-52).

2.4.2.4. Özgeçmişte adenom, karsinom, inflamatuvar barsak hastalığı mevcudiyeti

Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı daha önce var olan adenomlardan kaynaklanır. Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ile artar. Çapı 1 cm'den büyük, villöz, şiddetli displazi gösteren adenomlarda kanser gelişim riski artar.

İnflamatuvar barsak hastalığı, özellikle de ülseratif koliti olanlarda kolorektal kanser riski artmıştır. Uzun süreli kolit, yaygın tutulum (pankolit), ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit ve hastalığın süresi risk artışında rol oynayan önemli faktörlerdir.

Meme, endometriyum, over kanseri öyküsü olan kadınlarda da kolorektal kanser riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (50-54).

2.4.2.5. Diğer faktörler

Fiziksel inaktivite, kolon kanser ile ilişkili olup, sedanter yaşam tarzı, alkol ve sigara da kolorektal kanser için artmış risk faktörleridir (13, 42-45). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile kolorektal kanser ve adenom gelişimi arasında ters orantı mevcuttur (53-56).

Diabetes Mellitus'u olanlarda kolon kanseri insidansında artış olduğunu gösteren

alışmalar vardır. Kolesistektomi, bazı çalışmalarda sağ kolon kanserleri için risk faktörü olarak belirtilmesine rağmen; bazı çalışmalarda aksi yönde bulgular bildirilmiştir. Üreterosigmoidostomi yapılan vakalarda risk artışı saptanmıştır. Pelvik radyoterapi uygulananlarda, 5-10 yıl sonra kolon kanseri gelişim ihtimalinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Akromegalide de gerek kolon adenomları gerekse gastrointestinal kanser sıklığı artmıştır (50-54).

2.4.3. Patoloji

2.4.3.1. Kolorektal kanserin histolojik tipleri

Kolorektal kanserlerin %95'i adenokanser tipinde olup, diğer subtipler daha az oranda görülür. Kolorektal kanserlerin Dünya Sağlık rgt (WHO) tarafından sunulan histolojik olarak sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (57-63).

Tablo 1. Kolorektal kanserin histolojik tipleri

Epitelyal tümörler:

Adenom

- Tübüler
- Villöz
- Tübülovillöz
- Serrated
- İntraepitelyal neoplazi (displazi)
- Kronik inflamatuvar hastalıkla ilişkili
- Düşük dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi
- Yüksek dereceli glandüler intraepitelyal neoplazi

Karsinom

- Adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Medüller karsinom
- İndiferansiye karsinom

Karsinoid (iyi diferansiye endokrin neoplazm)

- ECC, serotonin üreten tümör
- L-hücre, glukagon benzeri peptid ve PP/YY üreten tümör
- Diğerleri: Mikst, karsinoid, adenokarsinom

Epitelyal dışı tümörler:

- Lipom
- Leiomyom
- Gastrointestinal Stromal Tümör
- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom
- Kaposi Sarkomu
- Malign Melanom
- Diğerleri
- Malign Lenfoma
 - Marjinal Zon B-Hücreli Lenfoma
 - Mantle Hücreli Lenfoma
 - Diffüz B-Hücreli Lenfoma
 - Burkitt Lenfoma
 - Atipik Burkitt Lenfoma

Sekonder Tümörler:

- Polipler
 - Hiperplastik (metaplastik)
 - Peutz-Jeghers
 - Juvenil
-

2.4.3.2. Kolorektal kanserde makroskopik bulgular

Gros muayenede kolon tümörü ülseratif, polipoid, halkasal veya diffüz infiltratif tiplerinden biri olarak karşımıza çıkar. En sık gözlenen ülseratif tip olup, kabarık, düzensiz, kenarı kıvrık ve tabanı çökük görünümündedir. Barsak duvarının bir tarafına sınırlı olmakla birlikte barsak halkasının daha fazlasında da bulunabilir.

Polipoid karsinom, barsak lümenine taştan büyük mantar şeklinde izlenir. Daha çok çıkan kolonda lokalizedir. Olguların yaklaşık %10'unda yüzeyde aşırı mucus sekresyonuna bağlı jelatinöz görünüm bulunur.

Halkasal karsinom, tüm barsak halkasını tutar. Uzun aksdaki genişleme değişkendir. Barsak lümeni genelde belirgin olarak daralmıştır ve proksimal kısımda belirgin genişleme izlenir. Bu tarz karsinomlar sıklıkla transvers ve inen kolonda bulunur.

Diffüz infiltratif karsinom, barsak kanalında diffüz kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar ve büyük kısmı mukus ile kaplıdır. Aşırı yayılcı olmasına rağmen, barsak duvarı katmanları korunabilir. Çoğunlukla rektosigmoid bölgede olmakla beraber kolonun herhangi bir kısmını da tutabilir (64).

2.4.3.3. Kolorektal kanserde mikroskopik bulgular

Karsinomun histolojik görünümü prognoz ile ilişkili olarak, değişiklik sergiler. Lezyon iyi diferansiye (%20), orta diferansiye (%60) veya kötü diferansiye (%20) olabilir (65). Lenf nodu metastazının görülme oranı düşük, orta ve yüksek diferansiye tümörlerde sırasıyla %25, %50 ve %80'dir; 5 yıllık düzeltilmiş sağkalım oranları ise sırasıyla %77, %61 ve %29'dur. Broders (66) adenokarsinomu diferansiye hücre oranına göre dörde ayırmıştır. Grade 1'de hücrelerin %75-100'ü, grade 2'de %50-75'i, grade 3'te %25-50'si ve grade 4'te hücrelerin %0-25'i diferansiyedir. Diferansiyasyona bağlı derecelendirme, diferansiyasyon derecesi ne kadar yüksek ise üreme gücünün o kadar az olduğuna dair kanuna dayanmaktadır. Bu nedenle iyi diferansiye karsinomların, diferansiye olmayanlara oranla daha yavaş proliferasyon olacağı beklenmektedir.

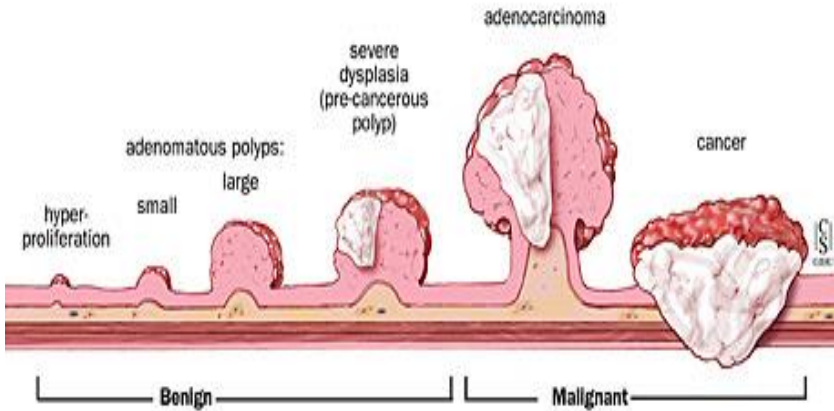
Kolloid veya mukus üreten karsinomlar değişik diferansiyasyon derecelerine sahiptirler ve prognozları kötü olabilir. Kolloid adenokarsinom, mucusin yoğun olarak görüldüğü yere göre ekstrasellüler veya intrasellüler olabilir. Çoğu kolloid karsinomlar ekstrasellülerdir. Mucinöz karsinomların çoğu rektumda bulunmaktadır ama mucinöz karsinom insidansı göreceli olarak sağ kolonda daha yüksektir (67). Mucinöz karsinomun intrasellüler tipi,

musinin, hücre çekirdeğini hücre duvarına doğru itmesinden dolayı “taşlı yüzük” olarak adlandırılır.

Kolon ve rektumun primer linitis plastikası sık görülmemekle beraber kötü prognozludur. Shirozua ve ark., (68), linitis plastikayı hücresel büyüme desenine göre ikiye ayırmıştır, en sık gözlenen skiröz tip, daha az görülen lenfanjiöz tiptir. Skiröz tip çoğunlukla kötü diferansiye veya taşlı yüzük hücrelerden oluşmakta, ve ağır dezmoplastik reaksiyon eşlik etmektedir. Lenfanjiöz tip çoğunlukla glandüler yapıda orta diferansiye hücrelerden oluşmaktadır. Karakteristik diffüz tübuler kalınlaşma ve rijidite, dezmoplazide olduğu gibi infiltre olan malign hücrelerin bir sonucudur.

2.4.4. Karsinogenez

Kolonik mukozanın adenomatöz polip ve kolorektal kansere dönüşmesi on yıldan daha uzun sürede, iki genetik yol ile gerçekleşir. Adenom-karsinom süreci olarak da adlandırılan ve sporadik kolon karsinomlarının yaklaşık %80’inde görülen APC/B-cathenin yolu kromozomal dengesizlik ile karakterize moleküler olayların yanısıra morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalarla gerçekleşir. Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili olan yol ise sporadik vakaların %10-15’inde saptanmıştır. Bu yolda mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir, tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur. (69-72) (Şekil 6).



Şekil 6. Normal kolon mukazasından adenom-karsinom gelişimi

2.4.5. Lokalizasyon

Kolorektal kanserde tümör büyük oranda rektosigmoid bölgede lokalizedir. Tümörlerin %30'u rektumda, %28'i sigmoidite , %9'u inen kolonda, %11'i transvers kolonda, %9'u çıkan kolonda, %13'ü çekumda görülür. Sağ kolon tümörleri ileri yaşlarda daha sık ortaya çıkar ve genellikle divertiküloziz hastalığı ile birlikte dir. Kolorektal karsinomların % 3- 6'sı ise multisentriktir (70-72).

2.4.6. Yayılım

Lezyonlar direkt yayılımla barsak duvarını geçerek çevre yağ tabakası ve mezentere ulaşır, hatta komşu organlara yayılabilir. Ayrıca, lenfatik sisteme geçerek lenf nodlarına, venöz sisteme geçerek portal ven aracılığı ile karaciğere ve periton boşluğuna yayılabilir veya hematojen yol ile akciğer ve kemik iliğine metastaz yapabilir (57-60). Rektal kanserler ise çevre yağ dokusu, vajen, prostat, mesane, üreter ve kemik pelvis gibi komşu yapılara yayılım gösterir (61-63).

2.4.7. Kolorektal kanser taraması

Kolorektal tümörler için rektal muayene, gaitada gizli kan testi, baryum enema testi ve kolonoskopi gibi çeşitli tarama yöntemleri kullanılmaktadır. 50 yaş üzerinde olan erişkinlerde yılda bir kez rektal muayene ve gaitada gizli kan testi, 5 yılda bir baryum enema testi ve 10 yılda bir fleksibl kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Tüm pozitif testler kolonoskopi ile değerlendirilmeli, ailesel kolorektal kanser, polip yada iltihabi barsak hastalığı hikayesi olanlarda, tarama daha önceye alınmalı ve daha sık aralıklarla testler yapılmalıdır (73-75).

2.4.8. Kolorektal kanser tanısı

Kolorektal kanser ile ilişkili belirtiler tümörün lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte, genellikle alt gastrointestinal kanama, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler (diyare veya konstipasyon), lokalize edilemeyen karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizlik şeklindedir (57).

Fizik muayene ile karında kitle, rektumda taze kan tespit edilebilir. Metastatik hastalık lenfadenopati, hepatomegali, sarılık, veya akciğer bulguları ile kendini gösterebilir. Sigmoid veya sol kolon kanserleri obstrüksiyona neden olup abdominal distansiyon ve konstipasyon ile sonuçlanırken, sağ kolon kanserleri geç döneme kadar belirti vermeyebilir (75-79). Akut GİS kanama, akut obstrüksiyon, perforasyon ve uzak organ disfonksiyonu yapan metastazlar

kolorektal kanserlerinde karşılaşılabilecek komplikasyonlardır.

Laboratuvar testleri ile demir eksikliği anemisi, elektrolit bozuklukları ve karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri gösterilebilir, karsinoembriyjenik antijen, Ca-19-9 gibi tümör belirteçleri analiz edilir. Endoskopi kolonun tam değerlendirilerek, tümör ve poliplerin ortaya konulmasını sağlar. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Hastalığın yaygınlığının belirlenmesi için USG, BT, MR, PET/BT gibi görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılır (80- 86).

2.4.9. Kolorektal kanser tanısında kullanılan inceleme yöntemleri

2.4.9.1. Tümör belirteçleri

Karsinoembriyjenik antijen (CEA): İlk kez 1965 yılında Kanada’da Gold ve Friedman tarafından kolon adenokarsinomu ve fetal endodermal dokularda bulunan, fakat normal erişkin dokularda izlenmeyen bir antijen olarak tanımlanmıştır (79-82). Gebeliğin ilk altı ayında fetusun bağırsak, karaciğer ve pankreasında bulunan CEA, bir glikoproteindir. (87-88). Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde CEA serum düzeyi 5ng/ml’in altındadır. Kolon kanserlerinin %60-90’ında, pankreas kanserlerinin %75’inde CEA seviyesi yükselir (89). Ancak, başka hastalıklarda da hatta klinik hastalık belirtisi olmayan kişilerde bile CEA düzeyinde yükselme olabileceği saptanmıştır. Safra kesesi, mesane, meme, kolon, mide, akciğer, pankreas, over, prostat, tiroid ve uterus kanserleri, osteosarkom, nöroblastom gibi malign hastalıklarda; alkolik siroz, benign prostat hipertrofisi, bronşit, divertikülit, chron hastalığı, amfizem, gastrik ülser, hepatit, obstrüktif sarılık, pankreatit, rektal polip, böbrek hastalıkları ve ülseratif kolit gibi benign hastalıklarda CEA’nın yükseldiği tespit edilmiştir (90).

CEA, tümörlü kişilerin taranması veya benign hastalıkların malignlerden ayrılması amacıyla kullanılmaz. En yararlı olduğu yer; hastaların tedaviye verdiği yanıtın izlenmesi ve kanser nüksünün erkenden saptanmasıdır. Tümörün tam rezeksiyonundan 4 hafta sonra CEA düzeyinin normale dönmesi beklenir. Rezeksiyon tam değilse CEA düzeyi ya yüksek kalır veya düşüş gösterdikten sonra yeniden yükselmeye başlar (89).

Bugüne kadar edinilen deneyimlerin ışığında, CEA’nın tümör tanısı, taraması ve tipinin belirlenmesinde pratik yararı olmamakla birlikte hastalığın izlenmesinde ve nükslerin erken saptanmasında yardımcı olabildiği düşünülmektedir (87-95).

Ca-19-9: Kolorektal kanserler dışında, mide, pankreas, safra yolları ve over kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçtir. Biyolojik yarılanma ömrü 7 saat olup, operasyon sonrası birkaç hafta içinde normal seviyelere iner. Malignite dışında, sarılık, mide, barsak, pankreas, karaciğer, safra kesesinin benign lezyonlarında, diabetik nefropati ve çeşitli romatizmal hastalıklarda da seviyesi yükselebilir. Cerrahi sonrası düzeyinin artması tümör nüksünü düşündürür (95).

2.4.9.2. Gaitada gizli kan testi

Bu testin tarama aşamasında yararı vardır. Ancak kolon patolojisi olduğunu düşündüren yakınmaları olan hastalarda, gaitada gizli kan testi gerekli değildir. Rektal kanama tarif eden hastaların bu yakınmalarının doğrulanması için de bu testin yapılmasına gerek yoktur (96).

2.4.9.3. Anoskopi ve sigmoidoskopi

Parlak kırmızı renkte rektal kanaması olan hastalarda internal hemoroidlerin saptanmasında anoskop kullanımının yeri vardır. Rektal karsinomun görüntüsü genellikle kendine özgüdür. Lümene protrüze olmuş tümör görülebilir ama daha karakteristik olarak tersine dönmüş kenarları, ortası nekrotik veya çökmüş tabanlı olarak da izlenebilir. Lezyonun alt kenarının anal köşeye olan uzaklığı, lezyonun hareketli olup olmadığının kontrolü ile, lezyon boyutunun belirlenmesi gerekir. Lezyonun kesin tanısı için biyopsi uygulanmalıdır(97).

2.4.9.4. Fleksible fiberoptik sigmoidoskopi

Fleksible fiberoptik sigmoidoskopinin kolon kanseri tanısında artan bir rolü olduğu kabul edilmektedir. Rijid sigmoidoskoptan daha uzun ve esnek olması, fleksible sigmoidoskop ile daha fazla sayıda neoplastik dokunun tanınmasına olanak verir. Ek olarak, kontrast enemada belirsiz olarak görülen lezyonları, eğer ulaşabilirse, açıklığa kavuşturabilir (98, 99).

2.4.9.5. Kolonoskopi

Kolonoskopi, kolorektal kanser taramasında önemli rol oynar. Kolon malignitelerinin değerlendirilmesindeki özel öneminin yanında, senkron neoplastik poliplerin veya karsinomların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde de önerilmektedir. Ameliyat öncesi değerlendirmedeki gerekliliği, kolon kanseri vakalarında senkron karsinom varlığının %2 ile %7 arasında olmasındandır (100-103). Ameliyat öncesi uygulanan kolonoskopinin, hastaların

üçte birinde ameliyat prosedürünü etkilediği bildirilmiştir. Ameliyat öncesi uygulanan kolonoskopi ile kanser hücrelerinin yayılmasından endişe duyan bir grup cerrah ise senkron karsinomları ameliyat sırasında el ile saptamaktadır.

2.4.9.6. Baryum enema

Sol kolon tümörlerinde sıklıkla halka veya “napkin ring” tarzında görüntüler izlenebilir. Tümörlerin spazmdan ayırdedici özellikleri düzensiz, çentikli sınırlı olmaları, mukozanın tipik “yenmiş elma” tarzında görünen yıkımı ve taşmış sınırlardır. Büyük dolma defekti genellikle sağ kolon lümenine taşan hacimli neoplazmalarda izlenir. Bilinen malign tümörü olan hastaların baryum enema görüntülerinin incelendiği 557 olguyu içeren bir çalışmada, baryum enema ile malign lezyon saptanma oranı %85 olarak bildirilmiştir (104-105).

2.4.9.7. İntravenöz pyelografi (IVP)

İntravenöz pyelografinin ameliyat öncesinde yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır. Yararlı olduğunu savunanlar üreterlerin veya mesanenin neoplastik sürece dahil olup olmadıklarını değerlendirmede önemli olduğunu vurgulamaktadır. Ameliyat sonrasında idrar yolu sorunları yaşayan hastaların değerlendirmesinde sorunun cerrahi komplikasyona mı yoksa önceden var olan soruna mı bağlı olduğunu ayırımının yapılmasında da faydalıdır (105-106).

2.4.9.8. Ultrasonografi (USG)

Abdominal kitlelerin değerlendirilmesinde, karaciğer metastazların saptanmasında ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde USG'den yararlanılmaktadır. Kısa sürede yapılması, maliyetinin az olması ve radyasyon riski taşımaması gibi avantajlara sahiptir. Endorektal USG ile stenotik olmayan olgularda 14 cm' ye kadar tümörün yayılım derinliği, perirektal lenf nodu tutulumu, çevre dokuya invazyon derecesi gösterilebilir. Endorektal USG' nin sensitivitesi ve spesifitesi rektum kanserinin evrelendirilmesinde BT ve MR' dan daha yüksektir (107-108).

2.4.9.9. Bilgisayarlı tomografi (BT)

USG ile yapılan değerlendirmede karaciğerde metastaz varlığı konusunda şüphe varsa veya primer tümör komşu dokulara, abdominal duvarlara yayılmışsa BT taraması, lezyonun ne durumda olduğunu belirlemeye ve hasta opere edilecekse operasyonun ne şekilde olacağının

planlanmasına yardımcı olur. Kerner ve ark., kolorektal kanserli 158 hastanın abdominal ve pelvik BT'sini ameliyat öncesi değerlendirmiş; BT bulgularının hastaların %35'inde cerrahi tekniğin değiştirilmesine veya ek prosedür eklenmesine neden olduğunu belirtmişlerdir (109, 110). BT'nin diğer avantajı, hastalara ameliyat öncesi intravenöz pyelografi yapılması ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. BT'nin kolorektal kanserlerin erken evresini tanımlamada sensitivitesi düşüktür ama yaygın hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda yararlıdır (111).

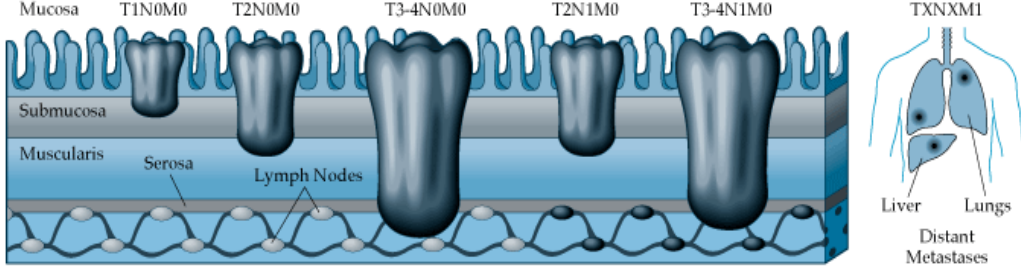
2.4.9.10. Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

BT'den daha yüksek doku çözünürlüğüne sahiptir. Barsak duvarına penetrasyonun derinliğini değerlendirmede sınırlılığı vardır, bu durum endorektal koil kullanımı ile %90'a varan kesinlik ile aşılmaktadır. Lenf nodu metastazlarının saptanmasındaki sensitivitesi %13 ile %40 arasında değişmektedir. Hepatik metastazların saptanmasında MR kullanılabilir. Akciğer metastazları BT ile daha iyi saptanabilir. Omuriliği ve santral sinir sistemini içeren kemik yapıları metastaz değerlendirmesinde MR tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Rektal kanserde muskularis propria penetrasyonunun tanımlanmasında BT'nin, MR'dan daha sensitif (%74'e karşı %58) olduğu belirtilmiştir. Kolon kanserlerin transmural yayılımını tanımlamada sensitivite (BT için %62, MR için %64) benzer olarak bulunmuştur. Lenf nodu metastazlarının saptanmasında BT %48, MR %22 sensitivite sergilemişlerdir. Karaciğer metastazlarında her iki görüntüleme yöntemi benzer sensitivitede bulunmuştur (%85) (106-112).

2.4.10. Evreleme

Kolorektal karsinomalar için ilk kez 1932 yılında Cuthbert Dukes tarafından bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Dukes, bu sistemi ilk olarak rektal kanserler için tanımlamış, ancak daha sonra tüm kolon kanserleri için kullanmıştır. Sınıflama, tümörün derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre A, B, C olarak yapılmıştır. Dukes, 1936 yılında kendi sınıflamasını modifiye ederek C evresini C1 ve C2 şeklinde ayırmıştır. Dukes sınıflaması prognozla direkt ilişkili, kolay ve anlaşılır olması nedeniyle önemini korumaktadır. 1954 yılında Astler ve Collier tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf nodu tutulumunu da dikkate alarak farklılık göstermektedir. Daha ayrıntılı, fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi ise Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve

Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla oluşturduğu TNM sınıflamasıdır (60-61) (Şekil 7).



Şekil 7. Kolorektal kanserin TNM evreleri.

Dukes evrelemesi Tablo 2’de, Astler-Coller evrelemesi Tablo 3’te, AJCC evreleme grupları Tablo 4’te, TNM evrelemesi Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 2. Dukes Evrelemesi

A evresi	Mukoza, submukoza, ve muskularis propria tutulmuştur
B evresi	Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza yani tüm duvar tutulmuştur
C evresi	Lenf nodu tutulumu vardır
D evresi	Uzak metastaz mevcuttur

Tablo 3. Astler-Coller evrelemesi

A	Tümör sadece mukozadadır
B1	Muskularis propria tutulmuştur
B2	Seroza invazedir
B3	Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır
C1	B1 ilaveten lenf nodu tutulmuştur
C2	B2 ilaveten lenf nodu tutulmuştur
C3	B3 ilaveten lenf nodu tutulmuştur

Tablo 4. AJCC evreleme grupları

Evre 0:	Tis, N0, M0
Evre 1:	T1, N0, M0 T2, N0, M0
Evre 2:	T3, N0, M0 T4, N0, M0
Evre 3:	Herhangi bir T, N1, M0 Herhangi bir T, N2, M0
Evre 4:	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1 olarak belirlenmiştir.

Tablo 5. TNM evrelemesi

T:	Primer tümör
Tx:	Primer tümörün belirlenememesi
Tis:	Karsinoma in situ
T1:	Tümör submukozaya invazedir fakat onu geçmemiştir
T2:	Muskularis propria tutulmuştur fakat onu geçmemiştir. Duvar dışına çıkmamıştır
T3:	Tüm barsak duvarı katlarını tutarak dışa çıkmış (seroza ve adventisya tutulmuştur), perikolik yağ dokusu tutulmuştur; periton boşluğuna veya organlara yayılım veya fistül yok
T4:	Tümör visseral peritonu perfor etmiş ve komşu organ invazyonu yapmıştır, fistül vardır
N:	Bölgesel lenf nodu tutulması
Nx:	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş veya tutulum kaydedilmemiş
N0:	Lenf nodu tutulumu yoktur
N1:	Perikolik veya perirektal 1-3 lenf nodu tutulumu vardır
N2:	Perikolik veya perirektal 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu vardır
M:	Uzak tutulum
Mx:	Uzak tutulum değerlendirilmemiş veya kaydedilmemiş
M0:	Uzak tutulum yoktur
M1:	Uzak tutulum vardır

2.4.11.Tedavi

2.4.11.1.Cerrahi Tedavi

Yeni tanı konulan vakaların yaklaşık % 80'i cerrahi girişim gerektirmektedir. Kolorektal kanser cerrahisinin başlıca hedefleri; tümör izolasyonu, kanser hücresi içeren tüm dokuların uygun cerrahi sınırdan çıkartılması, bölgesel lenf nodlarının çıkartılması ve organ işlevinin korunmasıdır (113, 114). Tümör içeren sınırlar ve lenf nodları, artmış rekürens riski

ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Komşu organlara yayılımı olan olgularda negatif cerrahi sınıra ulaşmak için *n-blok* rezeksiyona gerek duyulabilir (115-118). Görünür tümör kısmından 1 cm distale doğru genişleme göstermesine rastlanmadığından, 2 cm distal rezeksiyon genelde yeterlidir. Mezenterik lenf nodlarının rezeksiyonu için damar trunkusları başlangıç yerinde bağlanmalı, tümör serbestleştirilmeden, lenfovasküler yolla dolaşıma tümör hücrelerinin yayılımını engellemek için erkenden ligate edilmelidir.

Rektal kanser cerrahisi pelvik genitoüriner yapılar ve sfinkterlerin varlığından dolayı daha zordur. Cerrahi teknik rektumu mezosu ile beraber çıkartmak ve sağlam fasial kılıf bırakmaktır. Bu fasial kılıfı zedelemek kanser hücrelerinin yayılma riskini artırır (115). Hem sfinkter hem de cinsel işlevin korunması rektal kanser cerrahisinde hayati öneme sahiptir. Anal bölgeye 5 cm'den uzak ve pelvik tabanı invaze etmeyen tümörler sfinkter koruma cerrahisine adaydır. Her cerrahi teknik morbidite ve mortaliteye sahiptir. Cerrahi, kolorektal tümöre yaklaşımda altın standart olup, evre II ve III rektal kanserlerde ameliyat öncesi radyoterapi ve/veya kemoterapi düşünülebilir (119-120). Kanser tanısı konulduğunda, lokalizasyonunun belirlenmesi önemli olup, uzak metastaz varlığı tedavi yaklaşımını etkilemektedir.

Sağ hemikolektomi, sağ kolon lezyonlarında uygulanan ameliyat şeklidir. Kolon avasküler düzlemde duodenum, pankreas başı ve sağ üreter korunarak serbestleştirilir. Transvers kolon lezyonları ve splenik fleksura karsinomları genişletilmiş sağ hemikolektomi gerektirir, splenik fleksura tümörleri için sol kolik arter, inferior mesenterik arter çıkışında ligate edilir. Diğer yöntem ise kolorektal anastomoz ile geniş anterior rezeksiyon uygulamasıdır. Sigmoid kanserler sol hemikolektomi veya sigmoid kolektomi uygulanarak rezeke edilebilir (121).

Kolon kanserlerinin %15'i perforasyon veya obstrüksiyon ile cerrahi acil hasta olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil şartlarda komplikasyonlar, sıvı dengesine ve septik komplikasyonlara bağlı olarak daha fazla görülür. Obstrüksiyon yapan bir kanserin ortalama mortalitesi %20 oranında olup, sol kolon tümörlerine genelde sol hemikolektomi ve kolostomi açılması uygulanır. Obstrüksiyon yapan sigmoid ve sol kolon tümörlerine erken aşamada endoskopik olarak kolon stentleri yerleştirilerek müdahale edilebilir. Bu kesin cerrahi

planlanması öncesinde hasta durumunun düzelmesine izin veren birkaç haftalık geçici bir çözümdür (122).

Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarının rezeksiyonu ile ilgili sonuçlara göre; ameliyata bağlı mortalite oranları %25-44,5 yıllık sağkalım ise %0-6 aralığında yayınlanmıştır (123). Bu cerrahi yaklaşımının en önemli komplikasyonu, rezeksiyon alanının genişliğine ve altta yatan karaciğer hastalığına bağlı karaciğer yetmezliği olup, hemoraji, safra sızıntısı, sepsis ve kalp-akciğer sorunları diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir. Herhangi bir tümör cerrahisi için rezeksiyon sınırları önemli olup, 1 cm'in altında rezeksiyon sınırının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Rezeke edilemeyen tümörler kriyoterapi, radyoembolizasyon veya radyofrekans ablasyona adaydır. Soliter akciğer tümörleri de oldukça iyi sonuçlar ile rezeke edilebilirler (87, 88, 124, 125).

2.4.11.2. Radyoterapi

Radyoterapi, lokal nüks gelişimini önlemek için kolorektal kanserli olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ameliyat öncesinde veya sonrasında uygulanabilir. Radyoterapi düşünülen hastaların tedavi bölgesi planlanması amacıyla BT taramalarının yapılması gerekir. Genellikle hedef; ameliyat öncesi hastalarda tüm tümör dokusu ve komşu organları içeren posterior pelvis; ameliyat sonrası hastalarda ise benzer olarak tümör yatağı ve komşu dokulardır. RT uygulanacak alt sınır, tümör alt sınırının 3-5 cm altı olup, orta ve yukarı rektal tümörlerde anal kanal da ışınlama sahasında olabilir. Arka sınır sakrum anteriorunun 1 cm gerisinden, ön sınır sakral promontoriumun 2-3 cm önünden, yan sınır ise pelvik duvarın 1 cm yanından geçer. Hedef alan genel olarak 3 veya 4 defa ışınlanır. Radyoterapi, tümör dokusunun ve normal dokunun alacağı radyasyon miktarı belirlenerek planlanır. Standart radyoterapi dozları totalde 45-50 Gy olacak şekilde, 5-6 haftalık zaman diliminde günlük 1.8-2 Gy arasında uygulanır (84, 85, 122, 126, 127).

2.4.11.3. Kemoterapi ve Kombine Tedavi Yaklaşımı

Ameliyat kolorektal kanser tedavisinde en etkin yöntem olmakla birlikte onkolojik tedavi yapılmazsa bölgesel olarak kanserin nüks etme olasılığı %30-50'dir. Preoperatif kemoradyoterapinin avantajı; tümörün küçülmesi ile rezeksiyon ve sfinkter koruma şansının

artması, tutulan lenf nodlarının azaltılarak hastalık evresinin düşürülmesidir. Dezavantajı ise erken evrede yara iyileşmesinin gecikmesi ve fibrozisdir (128).

Kolorektal kanserlerin kemoterapi ile tedavisinde en etkili olduğu bilinen ilaç 5-florourasildir (5-FU). Ameliyat öncesinde (neoadjuvan) radyoterapi veya kemoterapi uygulanması durumunda, tedavi bitiminden 4-10 hafta sonra ameliyat yapılabilir. Uygulanan kemoterapi protokolleri Tablo 6’da gösterilmiştir. (129, 130).

Tablo 6. Kemoterapi protokolleri

FOLFOX:	Her iki haftada bir 5-FU, Oxaliplatin, Lökovorin
CapeOX:	Her üç haftada bir günde iki kez 14 gün boyunca Oxaliplatin ve Capecitabine
FOLFIRI:	Her iki haftada bir Irinotecan, Lökovorin
FOLFOXIRI:	Her iki haftada bir Irinotecan, Lökovorin ve Oxaliplatin
Bevacizumab:	Her iki haftada bir
Cetuximab:	Haftada bir

2.4.12. Kolorektal kanserlerin yeniden evrelemesi

Kolorektal kanserde nüks sıklıkla cerrahi sonrası ilk 4 yılda ve büyük oranda karaciğer tutulumuyla kendini göstermektedir. Uygulanacak tedavi planının belirlenmesi ve hastaların prognozu açısından, tedavi sonrası takip döneminde herhangi bir nüksün saptanması veya nüksü düşündürür belirti-bulguların olması durumunda, hastalığın yaygınlığının tesbiti yani “*yeniden evreleme*” aşaması, çok büyük önem taşımaktadır (3- 5).

Rektum bölgesindeki kanserlerde nüks, kolonun diğer kesimlerindekilere göre farklılık gösterir. Lokal nüks, rektal kanserlerde (%7-33) kolon kanserlerine göre (%1-19) daha yüksek oranda görülür (131). Lokal nükslerin ancak yaklaşık %20’si tam rezeke edilebilmekte,

hastaların çoğu ise hastalıkları nedeni ile kaybedilmektedir. Uzak metastaz bölgeleri primer bölgenin venöz drenajından etkilenmektedir; kolon ve rektum üst bölgesinin venöz drenajı portal ven yolu ile karaciğere olduğundan karaciğer metastazına yol açar, rektum alt bölgesinde ise ikili drenaj olduğundan, karaciğer metastazı olmadan izole pulmoner metastaz gözlenebilir.

Wilett ve ark. tarafından yapılan araştırmada kolorektal kanserli hastalarda tedavi sonrası nüks incelenmiş, nükslerin %20'sinin lokal, %43'ünün ise lokal ve uzak metastaz şeklinde olduğu tespit edilmiştir (132). Pilipshen ve ark., rekürrent rektal kanserleri incelemişler, %30 pelvik metastaz, %58 pelvik ve uzak metastaz bildirmişlerdir (133). Orband ve Gordon, kolorektal kanseri olan 146 hastanın nüks analizinde, hastaların %46'sında lokal, %52'sinde lokal ve uzak nüks olduğunu tespit etmişlerdir (134). Brethauer ve ark. nın yaptığı çalışmada, kolorektal kanserli olgularda nüks saptandığında bunun %54'ünün izole uzak metastaz, %67'sinin lokal ve uzak metastaz şeklinde olduğu saptanmıştır (135).

Yapılan çalışmalarda, nüksü olan hastaların %20'sinde izole karaciğer metastazı saptanmış olup, tedavi edilmemiş bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %28 olarak bulunmuştur. Sadece kemoterapi ile uzun dönemli sağkalım oranları da aynı derecede azdır. Bu hastalarda cerrahi %25 ile %37 arasında 5 yıllık sağkalım oranı sunmaktadır (134-136).

Kolorektal kanserli olgularda tedavi sonrası takip döneminde yeniden evrelemede aşamasında kullanılan yöntemler şunlardır:

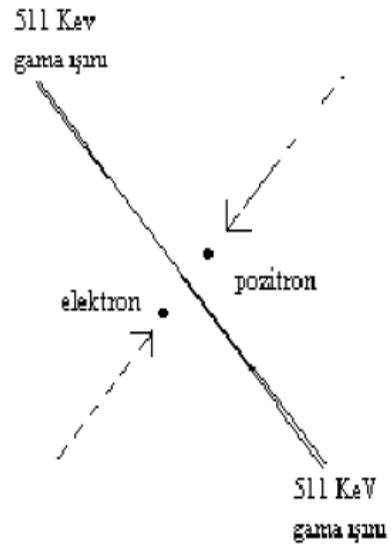
- a) Kan tümör belirteçleri düzeyindeki değişiklikler
- b) BT
- c) MR
- d) PET/BT
- e) Histopatolojik değerlendirme
- f) Gerekli durumda Endokolonoskopi, Bronkoskopi

2.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

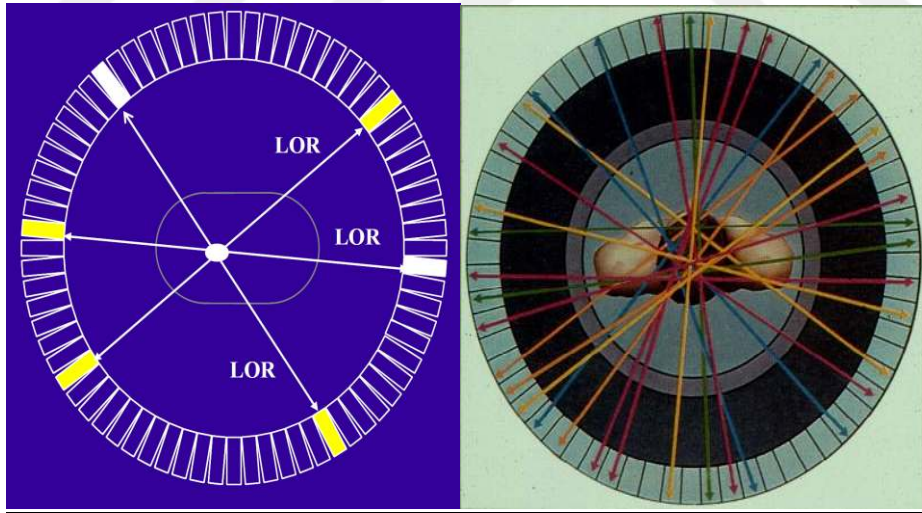
2.5.1. PET'in tarihçesi ve genel bilgiler

Pozitron salınımı yapan radyonüklidler ile ilgili çalışmalar 1940'lı yıllarda Kamen ve Ruben'in karbon 14'ü keşfi ile başlamış, 1950'li yıllarda Ter-Pogossian, karbon, oksijen, azot gibi kısa ömürlü radyonüklidlerle pozitron salınımına dayalı metabolik çalışma yapılabileceğini ileri sürmüştür. Pozitron görüntüleme çalışmaları 1960'lı yıllarda 2 dedektörlü anger kamera sistemi kullanılarak başlamış, talyum ile aktive edilmiş sodyum iyodür kristali kullanılmış, 2 boyutlu görüntüleme yapılabilmektedir. 1970'li yıllarda Hounsfield ve Ambrose, x ışınlı tomografiyi keşfetmiş ve böylece tıbbi görüntüleme alanında yeni bir döneme girilmiştir. 1970'li yıllarda siklotron kullanılarak pozitron yayan radyonüklidlerin üretimine başlanmış, üretilen ürünlerin biyomedikal araştırmalarda kullanımı ile pozitron görüntüleme büyük aşama kaydetmiştir. 1970'lerde Brownell ve Burnham tarafından ilk çok dedektörlü PET tarayıcısı geliştirilmiştir. 1978'de F-18 işaretli FDG sentezi yapılmış, 1997'de FDA tarafından onaylanmıştır. R. Nutt ve D. Townsend tarafından 2000 yılında PET/BT geliştirilmiş ve bir yıl içinde ticari anlamda cihaz kurulumu yapılmıştır (137-139).

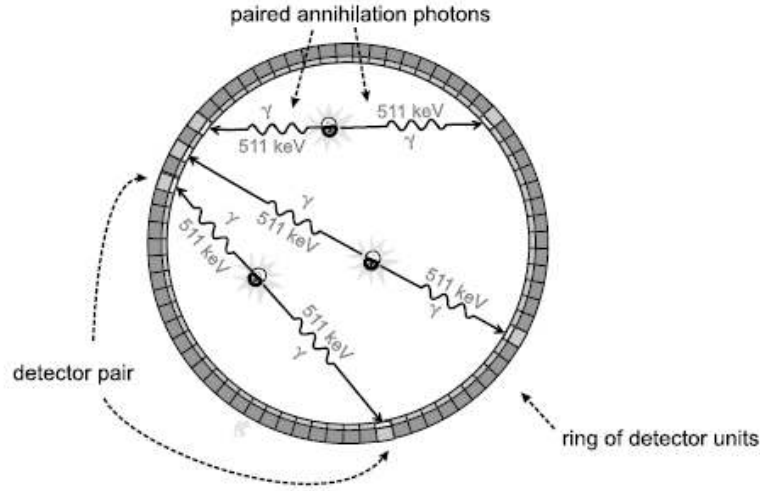
PET görüntülemesi 511 keV enerjili anihilasyon foton dedeksiyonuna dayanan bir tekniktir (108, 109). Pozitron, pozitif yüklü bir elektron olup, yolu üzerinde başka bir elektrona çarpması ile kütle-enerji dönüşüm olayı gerçekleşir. Çarpışma sonucu kütle yok olsa da 2 tane 511 keV'luk anihilasyon fotonu 180 derecelik zıt doğrultuda salınır (Şekil 8). Eş cevap eğrisi (LOR), anihilasyon fotonlarının birbiri ile zıt doğrultuda yayıldığı sanal hattır (Şekil 9). PET kamerada zıt doğrultuda yayılan fotonlarını eş zamanlı detekte eden sistem anihilasyon koinsidans dedeksiyon sistemidir. Sistem, LOR hatları boyunca karşılıklı gelen fotonları belirlediğinden, koinsidans olayı ile saçılmış fotonların olumsuz etkisi nispeten azalır. Koinsidans devresine belirlenen bir zaman aralığında gelen fotonlar gerçek, bu aralık dışı gelenler random sinyallerdir (Şekil 10). Random sinyaller, bilgisayar aracılığı ile gerçek sinyallerden ayırt edilebilir (137-141).



Şekil 8. Anihilasyon reaksiyonu



Şekil 9. Yanıt hattı (*line of response*)



Şekil 10. Gerçek çakışma (true coincidence events) örneği

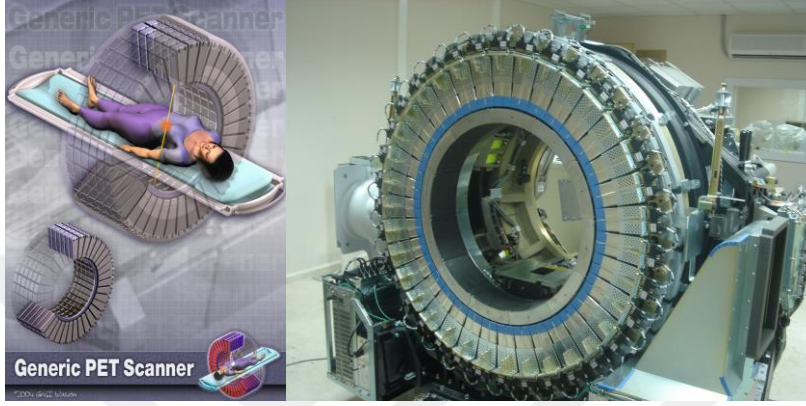
2.5.2. PET tarayıcılar

En yaygın kullanılan tam halka tarayıcı, etrafı halka şeklinde dizili dedektör ve elektronik ünitelerden oluşmuş, ortasında hasta yatağının pozisyonlandığı, ortalama 60-70 cm çapta bir tüneldir. Bir yatak pozisyonu; dedektör halka genişliği veya bir faydalı görüş alanı mesafesidir. Bilgisayar aracılığı ile hastanın kaç yatak pozisyonunda görüntüleneceği belirlenir. Modern PET tarayıcılarının dedeksiyon ünitesi 15-20 cm'lik alanı görüntüleyebilir. Onkolojik çalışmalar genelde kafa-uyluk arası 5-7 yatak pozisyonunda gerçekleştirilir (137-138).

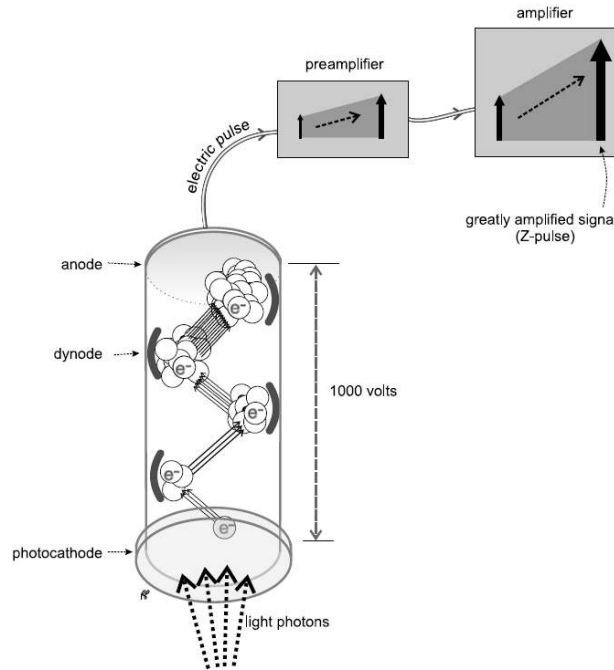
2.5.3. PET dedektörleri

Halka dedektör yapısında kristal blokları bulunur (Şekil 11). Talyum ile entegre sodyum iyodür kristali (NaI (Tl)), Bizmut-Germanyum oksit (BGO), Lutesyum oksitortosilikat (LSO) gibi materyal bazlı sintilasyon sistemleri üretici tercihi kullanılır (Tablo 7). Sintilasyon kristallerini birbirinden ayırmak, fotonlara kolimasyon sağlamak için kurşun plak yerleştirilmiş ise sistem 2D, kurşun plakla ayrılmamışsa 3D olarak adlandırılır ve bu sistemde sayım verimi fazla olsa da 2D sisteminde rezolüsyon daha iyidir. 3D sistem görüntüleri bilgisayar yardımıyla gürültü ve saçılımlardan temizlenebilir, 4-5mm'lik yapılar görüntülenebilir. Kristaller parçalara ayrılıp blok oluşturur, dedektör sayısı arttıkça koinsidans dedeksiyon verimi de artar. Dedektör blok arkasında foton çoğaltıcı tüp (PMT) bağlantısı ile

fotonlar sintilasyona, sintilasyonlar PMT’de elektrik sinyallerine ve nihayetinde diğer elektronik devreler ile işlenip görüntüye dönüştür (Şekil 12) (137-138).



Şekil 11. PET tarayıcı



Şekil 12. PMT, preamplifiyer ve amplifiyer

Tablo 7. En çok kullanılan kristal çeşitleri ve özellikleri

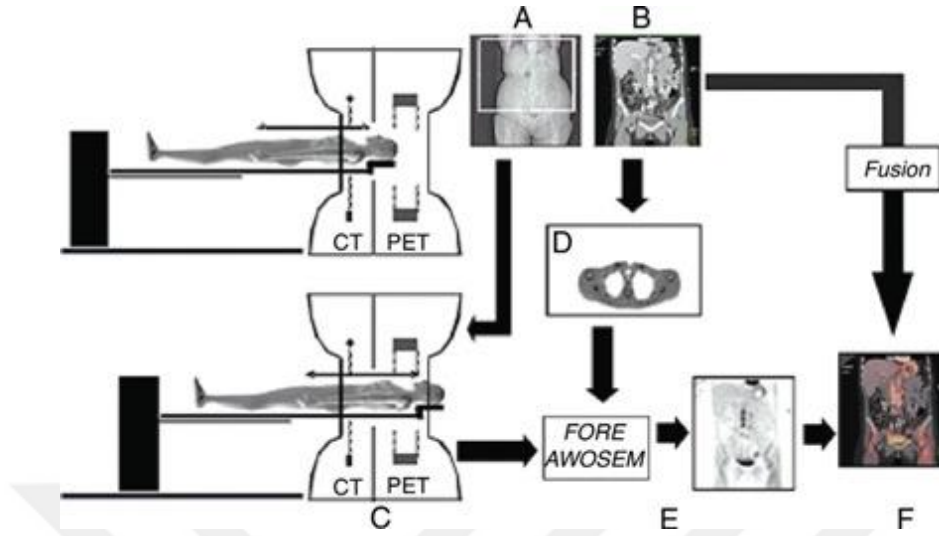
	NaI(Tl)	BGO Bi₄Ge₃O₁₂	GSO Gd₂ SiO₅	LSO Lu₂SiO₅ (Ce)
Yoğunluk (g/cm³)	3,67	7,13	6,71	7,40
Efektif atom no.	51	74	59	66
Decay zamanı (nsn)	230	300	60	40
Kırılma indisi	1,85	2,15	1,85	1,82
Emisyon dalga boyu (nm)	410	480	430	420
Rölatif ışık verimi [%NAI(Tl)]	100	15	30	75
Sağlamlık	Hayır	Evet	Hayır	Evet
Hidroskopiklik	Evet	Hayır	Hayır	Hayır

2.5.4. PET/BT entegre sistemi

PET görüntülemesindeki en büyük sorunlardan biri anatomik lokalizasyona dair enformasyon eksikliğidir. Bu nedenle PET ile saptanan lezyonların tam lokalizasyonu ve bazı normal yapılardan ayırımı mümkün olamamaktadır. PET görüntülerinin BT ve MR görüntüleri ile beraber değerlendirilmesi anatomik lokalizasyonun saptanmasında yardımcı olur. Ayrı ayrı çalışılan PET ve BT görüntülerinin farklı sistemlerde bir araya getirilmesi mümkündür ancak pratikte zorlayıcı olduğundan bu yöntem kullanılmamaktadır. Bazı bilgisayar yazılımlarının da desteği ile entegre PET/BT sistemleri geliştirilmiş ve onkoloji, radyasyon onkolojisi, kardiyoloji alanlarında tercih edilir olmuştur (137-138).

2.5.4.1. PET/BT bileşenleri

PET/BT sistemi, PET ve BT tarayıcılarının paylaşılan hasta yatağı ile bir gantride entegrasyonudur. Sistemde, PET ve BT gantrileri aynı hasta yatağında arka arkaya yerleştirilerek hastanın pozisyonu korunur hem X ışını ile transmisyon yapılmasına hem de PET emisyon görüntülemesine olanak sağlanır. Hasta yatağı PET ve BT görüntüleri arasında yatakta farklı derecede eğilme olmaması gerektiğinden önemli bir bileşendir (Şekil 13).



Şekil 13. PET/CT görüntülemesi

Bir PET/CT taraması önce CT ile tarama alanının belirlenmesi amacıyla CT keşif taraması (scout) ile başlar, daha sonra helikal CT taraması ile devam eder, son olarak PET taraması ile tamamlanır. Tüm PET/CT çekim aşamaları CT konsolundan yönetilir. PET /CT çekiminde her alt sistemin toplamda üç veya daha fazla veri tabanlı bağımsız çekimleri vardır, bu durum yeni üretilen tarayıcılarda çekim işlemini daha karmaşık hale getirmektedir.

CT tarama, bazı işlemlerden sonra aynı zamanda PET için atenuasyon düzeltmesi amacıyla kullanılabilecek anatomik görüntüleri sağlar ve PET/CT yazılımı her iki görüntüyü yan yana veya üst üste getirerek gösterir. PET/CT’de birleştirilmiş görüntüler yoktur, PET ve CT görüntüleri her zaman ayrıdır. Her iki görüntüyü beraber sunmak yeni bir görüntü yaratmaktan ziyade üst üste getirme işlemidir.

PET/CT tarayıcılarının önemli bir avantajı PET emisyon verilerinin atenuasyon düzeltmesi amacıyla CT görüntülerinin kullanılmasıdır. Bütün PET/CT üreticileri X ışınlı CT tabanlı atenuasyon düzeltme (Computed Tomography Based Attenuation Correction – CTAC) algoritmalarını kullanmaktadır ve yeni PET/CT tarayıcılarda olması istenen tek seçenektir. CTAC CT verileri daha az gürültüye sahip olmaları ve standart PET transmisyon görüntülemeden daha kısa zamanda elde edilmelerinden dolayı büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, CT transmisyon görüntüleri aynı zamanda PET radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra elde edilebilir, bu durum enjeksiyondan sonra transmisyon tarama imkanı sağlamakta ve tarayıcı yatağında hastanın daha kısa süre kalmasına, tarayıcıyı daha verimli kullanmaya

olanak verir. Atenüasyon düzeltmesinde kullanılabilmesi için, BT verileri 511 keV'luk ortalama atenüasyon katsayılarına dönüştürülmelidir. Çift doğrusal skala oluşturma (*bilinear scaling*) yönteminde 511 keV'da atenüasyon haritası BT görüntü bazında kemik ve kemik olmayan bileşenler için bağımsız skalalar kullanılarak tahmin edilir. Bununla birlikte, BT enerjilerinin olası yoğunluk ve atom sayısında (Z) bağımsız değişkenlerden kaynaklanan (yaklaşık 30 – 140 keV) 511 keV'a tek transformasyonu yoktur. Bu durum 511 keV'da benzer BT değerleri ve farklı atenüasyon katsayıları olmasına olanak sağlar. Bunun tersine, 511 keV'da aynı değerde atenüasyon katsayısına sahip iki farklı materyalin değişik BT sayılarına sahip olması, BTAC hatalarında aynı lokalizasyonda PET görüntülerinde de hataya neden olacaktır. Bu durum, BT görüntülerinde kontrast ajan veya metalik, yüksek yoğunluklu implantlar olduğunda görülebilir. Ayrıca eğer PET ve BT görüntülerinde, örneğin solunum hareketlerine bağlı pozisyonel uygunsuz eşleşmeler varsa, PET görüntülerine yansıyan yanlışlar da olacaktır. Bu nedenden dolayı, BTAC görüntü kalitesinde belirgin iyileşme sağlamakta olsa da kontrast ajan, metalik veya yüksek yoğunluklu implantlar ve solunum hareketi varlığından kaynaklanan artefaktlar sorun oluşturabilmektedir. Etkin lezyon lokalizasyonunun yanısıra görüntüleme süresini yarıya indiren bu entegrasyon sisteminde, BT kalite kontrol fantomlarından Hounsfield fantom görüntülerinden elde edilen -1000 ve +1000 aralığındaki yoğunluk değerleri vücuttaki yoğunluk değerlerine uyarlanarak atenüasyon düzeltmesi yapılır (137-138).

2.5.5. Kantitasyon

Radyofarmasötik tutulum derecesini ifade eden standart uptake değeri (SUV) matematiksel bir değerdir. Rölatif uptake ölçümü olup, birimsiz bir orandır. Ölçüm zamanına, hastanın kilosuna, kan glukoz düzeyine, lezyon boyutuna, enjekte edilen dozun ekstravazasyon durumuna, kullanılan rekonstrüksiyon parametresine ve rezolüsyona bağlı olarak değişkenlik gösterir. Genelde merkezler ölçüm için kendi standart protokollerini geliştirmiş olsalar da ilk tanıdan ziyade tedavi yanıt çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edilir

$$SUV = \frac{mCi/ml \text{ tümör/enjekte edilen } mCi/vücut \text{ ağırlığı (gr)}}{mCi/ml \text{ tümör/enjekte edilen } mCi/vücut \text{ ağırlığı (gr)}}$$

Diğer bir matematiksel değer, gürültü eşdeğeri sayım hızı olup, PET tarayıcılarının sayım hızı performansını belirlemek için gereklidir. Gerçek, random ve saçılmış aktivite dağılım oranları belirlenir (137-138).

2.5.6. Kalite Kontrol Testleri

PET/BT'nin kalite kontrolü PET ve BT tarayıcıları için ayrı olarak yapılır.

PET tarayıcı kalite kontrol testleri:

1- Tarayıcı kalibrasyonları:

a) Elektronik düzeyde yapılanlar; gama ışını algılanması ile ilgili ayar, dedektör blok yüzeyinde yatay ve dikey ekseninde sistemin kendini test etmesi, elektronik bileşenlerin zaman ayarı, kristal enerji pikleri, pozisyon profilleri ayarı, PMT kazanç ayarları ve sistem zaman ayarıdır.

b) Normalizasyon: Ayda bir veya ihtiyaç duyulduğunda yapılır. Bu işlem ile SUV normalizasyonunda ve SUV ölçümlerinde kullanılan faktörler hesaplanır.

c) Kaynak pozisyonu kalibrasyonu: Tek ışın yayan kaynak kullanımı ile atenüasyon düzeltilmesi yapan sistemlerde uygulanır.

2- Günlük kalite kontrol testleri:

a) Atenüasyon düzeltilmesi için, tam halka dedektörlü sistemde blank tarama, yarım halka dedektörlü sistemlerde referans taraması yapılır.

b) Dedektör kontrolü: Tam halka dedektörlerde Germanyum çizgisel kaynak kullanılarak yapılır. PET/BT sisteminde dedektör kontrolü için Germanyum silindirik fantom kullanılarak elde edilen sinogramlar normalize sinogramlar ile karşılaştırılır.

3- Haftalık kalite kontrol testleri:

a) Homojenite

b) Sensitivite

4- Altı aylık kalite kontrol testleri:

a) Uzaysal rezolüsyon

b) Saçılım fraksiyonu, sayım kayıpları ve random ölçümü

c) Sensitivite

d) Sayım kayıpları ve random düzeltmelerin doğruluğu

e) Görüntü kalitesi, saçılma, atenüasyon düzeltmelerinin doğruluğu

BT sistem kalite kontrolü:

Günlük olarak yapılan kalibrasyon testi ile BT sisteminin dedektörleri arasındaki farklar kompanse edilir. Gantry boşken alınan çekimle hava kalibrasyonları ve tüpün ısıtılması yapılır (137).

2.5.7. Onkolojide kullanılan PET radyofarmasetikleri

PET görüntülemede kullanılan radyofarmasetiklerin özelliklerine göre değişik biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler görüntülenebilir. Onkolojik uygulamalarda en yaygın kullanılan parametreler; hipoksi mevcudiyeti, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması ve östrojen reseptör dağılımıdır. Ancak rutin uygulamalarda en çok tercih edilen glukoz metabolizmasının takibidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli flourodeoksiglukoz (F-18-FDG) kullanılmaktadır.

FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokuda glukoz benzeri kolaylaştırılmış taşınım ile hücre içine girer, defosforilasyon hızı düşük olduğundan heksokinaz ile etkileşim sonrası basamaklar gerçekleşemez ve hücre içinde birikir. Kansere spesifik ajan olmaması nedeniyle enfeksiyon ve enflamasyon sahasında da tutulum saptansa da malign lezyonlarda benign patolojilerin aksine retansiyon geç dönemde de devam eder (139-145). Böbreklerde proksimal tüp reabsorpsiyonu az, filtrasyonu çoğunluktadır.

Glukoz kullanımının yoğun olduğu serebral korteks ve santral sinir sisteminde yoğun, tonsiller, tükürük bezleri, ağız tabanı ön kesimi, konuşma ve çiğneme hareketi durumunda vokal kord, masseter kasları ve açlık durumuna göre miyokarda orta derecede FDG tutulumuna rastlanır. Üriner yoğun tutulumun yanısıra hormonal duruma göre uterus ve meme aktivitesi sık izlenir. Egzersiz haricinde düşük düzeyde kas aktivitesi, düz kas peristaltizmine bağlı GIS aktivitesi, düşük düzeyde karaciğer ve dalak aktivitesi gözlenebilir. Osteodejeneratif eklem hastalıklarında iskelet sisteminde; kemoterapi sonrası ilk bir ay ve granülosit stimulan faktör uygulandıktan sonra kemik iliği ve dalakta diffüz tutulum saptanır, bazen timusta hiperplaziye bağlı tutulum da izlenebilir (138).

FDG uptake modeli:

D-glukozun C-2 hidroksil grubu yerine H atomu gelmesiyle ($[C^{14}]2$ -deoksi-D-glukoz) oluşmaktadır. 2-deoksi-D-glukoz'un C-2 H atomu yerine F atomunun gelmesiyle de F-18 FDG elde edilmektedir. Hücre membranındaki glukoz taşıyıcıları, glukoz ve F-18 FDG'nin hücre membranından geçişini kolaylaştırmaktadır. Glukoz ve F-18 FDG altıncı pozisyonundan

hekzokinaz ile fosfatlanmaktadır, böylece hücre içindeki glukoz konsantrasyonu azalmaktadır. Hücre içindeki glukozun azalması dışarıdan difüzyon ile glukoz girişine neden olur. Glukoz-6-fosfat ve FDG-6-fosfatın, glukoz ve FDG'ye geri dönüşü fosfataz enzimi ile olmaktadır. Karaciğer ve bazı hepatosellüler kanserler haricinde, kanserli dokuların çoğunda fosfataz aktivitesi azalmıştır. Glukoz-6-fosfatı substrat olarak kullanan enzimler FDG-6-fosfatı substrat olarak kullanamaz. Bu yüzden FDG-6-fosfat, glikojen sentezinde kullanılmaz ve hücre içinde birikir (146, 147)

İki farklı glukoz taşıyıcısı vardır, bunlar sodyum bağımlı glukoz taşıyıcıları (SGLT) ve kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcılarıdır (GLUT). GLUT hücre içinde glukoz taşınmasında kullanılan başlıca mekanizmadır. Kandan hücre içine konsantrasyon gradiyenti yönünde glukoz taşınmasından sorumludur. En az 12 farklı tipi tanımlanmıştır. GLUT1 eritrositlere ve kan-beyin bariyerine glukozun taşınmasını sağlar. GLUT1 onkolojik FDG görüntülemesinde çok önemlidir, çünkü malign hüclerde fazla sayıda üretilir. Serum insülin düzeyleri GLUT1 ekspresyonunu etkilememektedir, ancak, kasta bulunan GLUT4 seviyesi insülin konsantrasyonu ile birlikte artmaktadır. SGLT ise sodyumu konsantrasyon gradienti yönünde taşımaktayken, glukozu konsantrasyon gradientinin tersi yönünde taşır ve bu nedenle enerji gerektirir. Bu tip glukoz taşınması, barsakta ve böbrekte glomerüllerde glukoz tutulumu için kullanılmaktadır (148, 150).

FDG atılımı:

FDG ve glukoz glomerüllerden serbest olarak atılır. Glukoz, daha sonra sodyum-glukoz transportu ile geri emilir. FDG ise sodyum-glukoz transportu için zayıf bir substrat olduğundan çoğu idrar ile atılır (151). Plazma glukozu FDG ile hücre içinde transport ve fosforilasyonda yarışmaya girmektedir. FDG uptake'i plazma glukozu ile ters orantılıdır. Bu yüzden FDG enjeksiyonu sırasında serum glukoz konsantrasyonu ölçülmelidir, eğer yüksekse bu durum onkolojik görüntülemelerde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (152).

Onkolojik PET uygulamalarında F-18 FDG tercih edilen radyofarmasotik ajan olmasına rağmen, kullanımında iyi bilinen sınırlılıkları vardır. Bunlar arasında normal dokuda yüksek oranda tutulmasından dolayı beyin tümörlerini tam olarak gösterememesi ve tümör hücreleri ile inflamasyonu tam olarak ayıramaması bulunur. Bu sınırlılıkların üstesinden gelmek için son zamanlarda yeni PET ligandları geliştirilmiştir. Bu radyofarmasotiklerin arasında yer alan F-18 ile işaretli bileşiklerden fluoromisonidazol tümör ve miyokard

hipoksisini araştırmada, fluorourasil kemoterapiye cevap araştırmasında, 17 betaestradiol (FES) ise östrojen reseptör araştırmasında kullanılmaktadır. C-11 ile işaretli farmasotiklere aminoasit metabolizması araştırmalarında kullanılan methionin, tümör sellüler proliferasyon hızı araştırmasında kullanılan timidin, tümör metabolizması araştırmasında kullanılan tirozin örnek olarak verilebilir. Onkolojide kullanılan radyofarmasötikler tabloda özetlenmiştir (Tablo 8) (153).

Tablo 8. Onkolojik araştırmalarda kullanılan PET radyofarmasotikleri

Radyofarmasotik	Onkolojik kullanım alanları
¹⁸ F – FDG	Malign tümör tanısı, evreleme, nüks tanısı ve tedavisi
¹⁸ F –	Kemik metabolizması
¹¹ C – Methionin	Amino asit metabolizması
¹⁸ F – Fluoromisonidazol	Tümör ve miyokard hipoksisi
¹¹ C – Aminoisobutirik asit	Tümör amino asit uptake’i
¹⁸ F – Fluorourasil	Kemoterapiye cevap araştırılması
¹¹ C – Timidin	Tümör sellüler proliferasyon hızı
¹¹ C – Tirozin	Tümör metabolizması
¹²⁴ I	İyot metabolizması
¹⁸ F – 17betaestradiol (FES)	Östrojen reseptör fonksiyonu

2.5.8. PET’in onkolojide kullanımı

PET, onkolojik hastalarda tümöral odakları oldukça iyi saptama oranına sahiptir. Malignitelerde sıklıkla gözlenen artmış substat kullanımına bağlı olarak ¹⁸F-FDG, ¹¹C-methionin ve ¹¹C-timidin, duyarlı tüm vücut taramalarını mümkün kılmaktadır. Ancak, maliyetinin yüksek olması PET’in klinik kullanımını sınırlamaktadır. PET’in onkolojide kullanımını Tablo 9’da özetlenmiştir (2, 153, 154).

Tablo 9. Onkolojide PET'in kullanıldığı durumlar

Malignite	Teşhis	Evreleme	Tedavi takibi	Rekürrens
Lenfoma		++	++	+
Akciğer	++	++	++	+
Baş boyun		+	+	+
Kolorektal		+	?	++
Özefagus		+	?	
Gastrointestinal			+	
Pankreas	+	+		
Karaciğer	+/-	+/-	?	
Meme		?	?	++
Over				++
Uterus		+	?	+
Testis		+	+	+
Böbrek		+/-		+/-
Mesane		?		?
Melanoma		++		++
Tiroid				+

2.5.9. Kolorektal kanserde PET

2.5.9.1. Tarama amaçlı PET/BT kullanımı

Klinik uygulamada PET/BT kolorektal kanser taraması için rutin olarak kullanılmamaktadır. Diğer endikasyonlar ile yapılan tüm vücut taramalarında prekanseröz adenomatöz polipler saptanabilir, bu durumda sensitivite polip boyutu ile birlikte artmaktadır. Prekanseröz lezyonları saptamada kolonoskopiye göre sensitivitesi yaklaşık %25 oranında olan ve maliyeti yüksek PET/BT görüntülemenin kolorektal kanserlerin taranması amacıyla kullanılması önerilmemektedir (129, 138-145).

2.5.9.2. Tanı ve evreleme

PET/BT'nin kolorektal kanserde primer odağı görüntüleme başarısı yeterli değildir.

Lezyon lokalizasyonu ve takibinde lezyona yönelik yapılabilecek müdahalelere olanak tanımaması, maliyetin diğer tanısal yöntemlere göre yüksek olması PET/BT'nin tanıda kullanımını sınırlamaktadır. Özellikle rektal malignitenin T evrelemesinde T1 ve T2 gibi yüzeysel tümörlerde endorektal USG daha kesin bilgi vermektedir, T3 ve T4 tümörler BT veya MR ile daha iyi değerlendirilebilir (142, 145). BT mezorektumun değerlendirilmesine ve aynı seansta uzak metastazların saptanmasına olanak tanımaktadır. BT'nin mezorektal fasia tutulumunu saptamada sensitivitesi %74, spesifitesi %94 olarak bildirilmiştir. Rektumun alt 1/3'ünde sensitivite ve spesifite sırasıyla %66 ve %82 olarak saptanmıştır (145).

Uzaysal çözünürlüğünün kısıtlı olması nedeniyle PET/BT'yi lokal ve bölgesel evrelemede tek başına kullanılmak uygun görülmez. Kolorektal kanserin PET/BT ile T evresinin değerlendirilmesi daha çok anatomik BT görüntülerine dayanmaktadır. Sadece, büyük oranda serozal penetrasyon ve komşu yapılara invazyon olması durumunda (T4) PET bulgularının doğruluğu kesin olabilir (142-144).

Kombine PET/BT'nin mezorektal yayılımın değerlendirilmesindeki yeri yeterli olarak araştırılmamıştır. BT'de yumuşak doku atenüasyonu bulgusu skara veya tümöre ait olabilir, PET incelemesinde pozitif bulgu varlığı o bölgede tümör olma olasılığını artırır (142). Uzaysal çözünürlüğün metabolik görüntülemenin ön planda olduğu PET modalitesi için düşük olması nedeni ile lokal yayılım değerlendirilmesinde tercih edilmemektedir.

Lenf nodundaki metabolik aktiviteyi FDG PET ile değerlendirmede lenf nodu boyutu malignite varlığı veya yokluğu ile doğrudan ilişkili değildir. Büyümüş veya büyümemiş lenf nodlarının FDG PET görüntülerinde tümör içerdiği veya reaktif yapıda oldukları gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda bu olgularda lenf nodu metastazlarının saptanmasında PET'in tek başına BT'den daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir (154). Ancak, PET'in boyut ve inflamasyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar bağlamında sınırlılıkları vardır. Ayrıca, kistik veya musinöz lenf nodu metastazları belirgin FDG tutmadıklarından, kolorektal kanserlerin lenf nodu metastazlarını ekarte etmek için FDG PET görüntüleri tamamen güvenilir olmamaktadır. Kolorektal karsinomlarda bölgesel lenf nodları genelde primer lezyonun proksimalindedir ve primer odaktaki artmış FDG aktivitesi tarafından gizlenebilir. Ek olarak, perikolik lenf nodları sıklıkla sadece histolojik incelemede saptanabilen az sayıda kanser hücresi içerir. Büyümüş ve büyümemiş FDG tutan mezenterik lenf nodları PET/BT ile saptanabilir. Bu durum bölgesel

lenf nodlarına yayılım olduğunu işaret eder ama kolorektal kanserin ilk evrelemesinden ziyade yeniden evrelemede daha sık kullanılır. PET/BT’de sadece bölgesel lenf nodlarının tutulmuş olduğunun gösterilmesi primer lezyonun cerrahi olarak çıkartılmasından sonra lenf nodlarının cerrahi olarak evrelendirilmesine engel değildir. Bununla birlikte, PET/BT’nin rutin görüntüleme yapılan hastaların %31’inde evrelemeyi değiştirdiğini bildirilmiştir (129). Evrelemenin değişmiş olması olguların %8’inde planlanan tedaviyi de değiştirmiştir (155, 156). PET imajları veya PET/BT sonuçları, anormal BT bulgularını açıklığa kavuşturabilir ve büyümediği için şüphelenilmeyen metastatik lenf nodlarını gösterebilir.

Kolorektal kanserin bölgesel perikolik veya mezenterik lenf nodları ötesine yayılması metastatik M1 olarak değerlendirilir. Kolon müsinöz adenokarsinomu sadece BT’de saptanabilen yaygın intraperitoneal metastazlara neden olabileceğinden PET ile BT’nin kombine kullanımı, periton yüzeyinin mikroskopik tutulumunu saptayamada, makroskopik peritoneal implantasyonları tanımlamaya yardımcı olur.

2.5.9.3. Tedavi sırasında erken cevabın değerlendirilmesi

KT verilen hastalarda erken dönemde, uygulanan ajanın etkinliğinin dolayısı ile hasta cevabının PET/BT ile değerlendirilmesiyle, hem ileri dönem prognoz tayini hem de uygun tedavi ajanının seçimi sağlanır. Bu değerlendirmede, PET/BT bulgularında standardizasyon olmamasına rağmen lezyondaki metabolik aktivitede %36-65 düzeyinde azalma olması cevap tayininde kullanılır. Genelde 2. kür KT’den sonra yapılan bu değerlendirme sonucu yanıt varlığında progresyonsuz sağkalımın uzadığı gözlenmektedir, cevapsız grupta ise terapötik şekil veya ajan değişimi ile hasta tedavi şansı artmaktadır.

2.5.9.4. Radyofrekans (RF) ablasyon ve diğer tedavilerin değerlendirilmesi

Kolorektal kanserlerde metastazın en sık karaciğerde görülmesi nedeni ile RF ablasyon, kriyoterapi, hepatik arter kemoterapisi, radyoembolizasyon yöntemleri tedavi amaçlı sıkça kullanılmaktadır. Bu tedaviler sonrası etkinlik değerlendirme, PET/BT’nin erken dönemde uygulanması ile mümkün olmaktadır.

2.5.9.5. Radyoterapi planlama

Kolorektal kanserlerde PET/BT ile RT planlanması konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yapılan birkaç çalışmada, rektum kanserinde BT ile FDG PET/BT karşılaştırmış ve gerek primer gerekse nodal gros hedef volümlerinin belirlenmesinde PET/BT ile değişkenliğin çok daha az olduğu saptanmıştır.

2.5.9.6. Tedavi yaklaşımında değişiklik

PET/BT görüntülemenin en önemli avantajı karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedaviyi engelleyecek ekstrahepatik metastazları da saptayabilmesidir. Bazı araştırmacılar, BT'ye ek FDG PET'in katkı değerini incelemişler ve FDG PET'in BT'ye ek olarak hasta bakımını etkilecek önemli bilgi sağladığını tespit etmişlerdir. Ameliyat planlanan karaciğer metastazı olan hastaların %11-32'sinde PET ile ekstrahepatik metastazlar saptanmıştır. Bu durum tedavi yaklaşımının kemoterapiyi de içeren daha sistemik şekilde olmasına yol açmaktadır (157-169).

2.5.9.7. Yeniden evreleme

Kolorektal kanserlerde yeniden evrelemede PET/BT kullanımı ile ilgili araştırmalar mevcuttur. Yapılan bu çalışmalarda, çoğu malignite tipinde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de yeniden evrelemede PET/BT'nin kullanımıyla tüm vücut görüntülenerek olası lokal nüks ve uzak metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabildiği gösterilmiştir (2,169-171).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu tarafından uygun bulunmuş ve onaylanmıştır.

İncelemeye, Ocak 2007-Aralık 2011 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Bölümünde nüks şüphesi ile yeniden evreleme amaçlı PET/BT yapılmış 102 kolorektal kanserli hasta dahil edilmiştir. PET/BT sonuçları, günümüzde onkolojik hastaların tanı ve takibinde rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve serum CEA düzeyi ile görüntüleme yöntemlerinin uyumu incelenmiştir. Sadece 30 hastanın histopatolojik verisine ulaşılabilmiş, diğer hastalarda inceleme sonuçları, klinik takiple konfirme edilebilmiştir.

Ayrıca, yeniden evrelemede patolojik bulgu saptanan hastalarda uygulanan tedavi sonrası tedaviye cevabın belirlenmesinde PET/BT'nin rolü de değerlendirilmiştir. Tedaviye cevabın belirlenmesinde, lezyonların SUV değerlerindeki değişim dikkate alınmıştır.

3.2. PET/BT görüntüleme

Tüm hastaların 6 saatlik açlığı takiben işlem öncesi kan şekeri ölçülüp, açlık kan şekeri seviyesi 200 mg/dl'nin altında olan hastalara 9-15 mCi F-18 FDG intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Hastalar enjeksiyondan yaklaşık 1 saat sonraki çekim anına kadar soğuk olmayan sakın bir ortamda konuşma ve çiğneme aktivitelerinde dahi bulunmadan dinlendirilmiştir.

Araştırmamızda kullanılan PET/BT cihazı; 17 cm görüş alanlı (field of view- FOV) ve 2D ve 3D modunda görüntülemeye izin veren geri çekilebilir septalı, 2D için 5.47 mm, 3D için 6 mm transaksyonel çözünürlüklü, 8 helikal BT kesitli, GE Discovery STE PET/BT'dir (General Electric Company, Milwaukee, Wisconsin, USA) (Şekil 14).

Hastalar supin pozisyonda kolları yanda veya yukarıda olacak şekilde yatırılarak görüntüleme yapılmış, bu sürede normal hızda nefes alıp vermeleri söylenmiştir. Topografik BT görüntülemeden sonra verteks-üst uyluk arasını kapsayan BT görüntüleri; 80 mA'lık tüp akımı ve 140 kV' luk tüp voltajı, 0.8 saniyelik rotasyon hızında elde edilmiştir. BT görüntülemeden hemen sonra PET çekimine başlanmıştır. PET çekimi, her yatak pozisyonu için 3-4 dakikalık sürede gerçekleştirilmiştir. BT verileri ve PET görüntülerinin scatter ve

atenüasyon düzeltmesi yapılmıştır. Maximum Intensity Projection (MIP) ve transaksiyal, koronal, sagittal düzlemlerde PET, BT, PET/BT füzyon görüntüleri elde edilmiştir.



Şekil 14. GE Discovery STE PET/BTCihazı

F-18 FDG PET/BT görüntüleri, hastanın tanısı, uygulanmış olan tedaviler, diğer görüntüleme yöntemlerinin sonuçları ve varsa görüntüleri, laboratuvar bulguları dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede; artmış FDG tutulumu gösteren fokal lezyon varlığı, şekli, lezyonun BT karşılığı incelenmiştir. Lezyonların anatomik ve morfolojik olarak değerlendirilmesinde intravenöz kontrastsız düşük doz BT görüntüleri rutin olarak kullanılmıştır. Lezyonlar, F-18 FDG ile fizyolojik tutulumlar ve benign oluşumların tipik görüntü karakterleri ve füzyon imajları baz alınarak malignite açısından değerlendirilmiştir.

Semikantitatif değerlendirmede, lezyon bazında F-18 FDG'nin standart tutulum değeri (SUV) parametresi kullanılmıştır.

3.3 İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS Versiyon 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Company) ticari yazılımı kullanılmıştır. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma değerlerinden yararlanılmış; tanımlayıcı analizlerde ortalama, standart sapma değeri hesaplanmıştır. Gruplar arası analizlerde Ki-kare testi ve Fischer's exact testleri kullanılmış; sonuçlar çapraz tablolar kullanılarak sunulmuştur. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik özellikler

Araştırmaya dahil edilen 102 kolorektal kanserli hastanın 39'u (%38.2) erkek, 63'ü (%61.8)'i kadın olup, yaş ortalaması 65.81 ± 4.63 yıldır. Hastaların tümü tanı-evreleme aşamasından sonra opere edilmiş, kemoterapi/radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi sonrası takip süresi 11-50 ay arasındadır. Bu süre zarfında olgularda hastalık nüksünü düşündürür belirti-bulgular bulunduğu için tüm hastalara yeniden evreleme uygulanmış, hastalığın yaygınlığı tespit edilmiştir. Olgularda nüksün ortaya çıkma zamanı 6 ay ile 2 yıl arasında bulunmuştur.

Yeniden evreleme için 102 olgunun tümüne PET/BT, 101 olguya BT görüntülemesi yapılmıştır.

4.2. Yeniden evrelemede PET/BT ve BT sonuçları

Yeniden evreleme amaçlı yapılan PET/BT'nin patolojik bulgu saptama oranı % 98 olarak bulunmuştur. İncelemede, 45 olguda karaciğerde, 41'inde akciğerde, 27'sinde pelvik lenf nodlarında, 25'inde rektosigmoid bölgede, 23'ünde operasyon bölgesinde, 21'inde mediastende, 19'unda abdomende, 13'ünde mezenterik lenf nodlarında, 11'inde baş-boyunda, 11'inde retroperitoneal lenf nodlarında, 9'unda kemikte, 7'sinde supraklavikuler lenf nodlarında, 4'ünde surrenal bezde, 2'sinde böbrekte, 2'sinde paraaortik lenf nodlarında, 2'sinde gastrik lenf nodlarında, 1'inde hiler bölgede, 1'inde anal kanalda, 1'inde peritonda patolojik aktivite tutulumları gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. PET/BT’de patoloji saptanan lokalizasyonlar ve ortalama SUV değerleri

Lokalizasyon	PET/BT (n=102)	SUV ort±SS
Mediasten	% 20.6 (n=21)	3.71±2.51
Hilus	% 1 (n= 1)	5
Akciğer	% 40.2 (n=41)	6.96±3.56
Karaciğer	% 44.1 (n=45)	9.80±7.29
Gastrik LN	% 2 (n=2)	9.50±3.54
Retroperitoneal LN	% 10.8 (n=11)	5.91±4.25
Pelvik LN	% 26.5 (n= 27)	6.33±3.83
Mezenterik LN	% 12.7 (n=13)	4.77±2.95
Kemik	% 8.8 (n=9)	6.33±6.23
Mesane	(n=0)	
Abdomen	% 18.6 (n=19)	5.47±3.96
Bas/boyun	% 10.8 (n=11)	4.73±3.49
Supraklavikuler LN	% 6.9 (n=7)	5.7±3.05
Prostat	(n=0)	
Böbrek	% 2 (n=2)	7.07±5
Paraaortik LN	% 2 (n=2)	5.50±3.54
Anal kanal	% 1 (n=1)	11
Rektosigmoid	% 24.5 (n=25)	16.12±8.31
Peritonitis karsinomatoza	% 1 (n=1)	22
Sürrenal	% 3.9 (n=4)	3.75±2.87
Op. Loju	% 22.5 (n=23)	12.48±5.01

Aynı dönemde yapılan BT’nin ise patolojik bulgu tespit oranı %64.7 olarak hesaplanmıştır.

PET/BT ve BT'nin patoloji saptanma uyumları incelendiğinde; BT incelemesinde patolojik bulgu saptanmayan 34 olguda PET/BT ile lezyonlar tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde, patolojiyi saptamada PET/BT'nin BT’den daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

PET/BT ve BT’de patoloji saptama uyumları lokalizasyona göre de incelenmiştir (şekil 15, 16, 17). PET/BT incelemesinin, BT incelemesine kıyasla patoloji saptamada daha üstün olduğu bölgeler; mediasten, akciğer, karaciğer, pelvik lenf nodu, abdomen, böbrek, paraaortik lenf nodu, rektosigmoid bölge, periton, sürrenal bez ve operasyon lojudur (Tablo 11).

Tablo 11. PET/BT ile BT'nin lokalizasyona göre patolojiyi saptama uyumlarının değerlendirilmesi

		BT	
a) <i>Mediasten</i>		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	%79.4 (n=81)	% 0.0 (n=0)
	<i>Patolojik</i>	%15.7 (n=16)	% 4.9 (n=5)
Toplam		% 95.1 (n=97)	% 4.9 (n=5)
$\chi^2=20.3$, $p<0.001^\dagger$			
† , Fischer's exaBT test değeridir.			
		BT	
b) <i>Akciğer</i>		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	% 59.8 (n=61)	% 0.0 (n=0)
	<i>Patolojik</i>	% 33.3 (n=34)	% 6.9 (n=7)
Toplam		% 93.1 (n=95)	% 6.9 (n=7)
$\chi^2=11.2$, $p=0.001^\dagger$			
† , Fischer's exaBT test değeridir.			
		BT	
c) <i>Karaciğer</i>		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	% 53.9 (n=55)	% 2.0 (n=2)
	<i>Patolojik</i>	% 14.7 (n=15)	% 29.4 (n=30)
Toplam		% 68.6 (n=70)	% 31.4 (n=32)
$\chi^2=46.6$, $p<0.001^\dagger$			
† , Fischer's exaBT test değeridir.			
		BT	
d) <i>Pelvik lenf nodu</i>		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	% 71.6 (n=73)	% 2.7 (n=2)
	<i>Patolojik</i>	% 20.6 (n=21)	% 5.9 (n=6)
Toplam		% 92.2 (n=94)	% 7.8 (n=8)
$\chi^2=10.5$, $p<0.05^\dagger$			
† , Fischer's exaBT test değeridir.			
		BT	
e) <i>Abdomen</i>		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	% 79.4 (n=81)	% 2.0 (n=2)
	<i>Patolojik</i>	% 15.7 (n=16)	% 2.9 (n=3)
Toplam		% 95.1 (n=97)	% 4.9 (n=5)
$\chi^2=5.94$, $p<0.05^\dagger$			
† , Fischer's exaBT test değeridir.			

		BT	
		Normal	Patolojik
f) Böbrek			
PET/BT	<i>Normal</i>	% 98 (n=100)	% 0.0 (n=0)
	<i>Patolojik</i>	% 0.0 (n=0)	% 2.0 (n=2)
Toplam		% 98.0 (n=100)	% 2.0 (n=2)

$\chi^2=102$, $p<0.001$ [†]
[†] Fischer's exaBT test değeridir.

		BT	
		Normal	Patolojik
g) Paraaortik lenf nodu			
PET/BT	<i>Normal</i>	% 96.0 (n=96)	% 3.9 (n=4)
	<i>Patolojik</i>	% 0.0 (n=0)	% 2.0 (n=2)
Toplam		% 94.1 (n=96)	% 5.9 (n=6)

$\chi^2=32.6$, $p<0.05$ [†]
[†] Fischer's exaBT test değeridir.

		BT	
		Normal	Patolojik
h) Rektosigmoid			
PET/BT	<i>Normal</i>	% 82.6 (n=76)	% 1.3 (n=1)
	<i>Patolojik</i>	% 17.4 (n=16)	% 8.8 (n=9)
Toplam		% 90.2 (n=92)	% 9.8 (n=10)

$\chi^2=25.7$, $p<0.001$ [†]
[†] Fischer's exaBT test değeridir.

		BT	
		Normal	Patolojik
i) Periton			
PET/BT	<i>Normal</i>	% 99.0 (n=100)	% 1.0 (n=1)
	<i>Patolojik</i>	% 0.0 (n=0)	% 1.0 (n=1)
Toplam		% 98.0 (n=100)	% 2.0 (n=2)

$\chi^2=50.5$, $p<0.05$ [†]
[†] Fischer's exaBT test değeridir.

		BT	
		Normal	Patolojik
i) Surrenal			
PET/BT	<i>Normal</i>	% 96.1 (n=98)	% 0.0 (n=0)
	<i>Patolojik</i>	% 2.9 (n=3)	% 1.0 (n=1)
Toplam		%99.0 (n=101)	% 1.0 (n=1)

$\chi^2=24.7$ $p<0.05$ [†]
[†] Fischer's exaBT test değeridir.

j) Operasyon loju		BT	
		Normal	Patolojik
PET/BT	<i>Normal</i>	% 75.5 (n=77)	% 2.0 (n=2)
	<i>Patolojik</i>	% 14.4 (n=13)	% 9.8 (n=10)
Toplam		% 88.2 (n=90)	% 11.8(n=12)

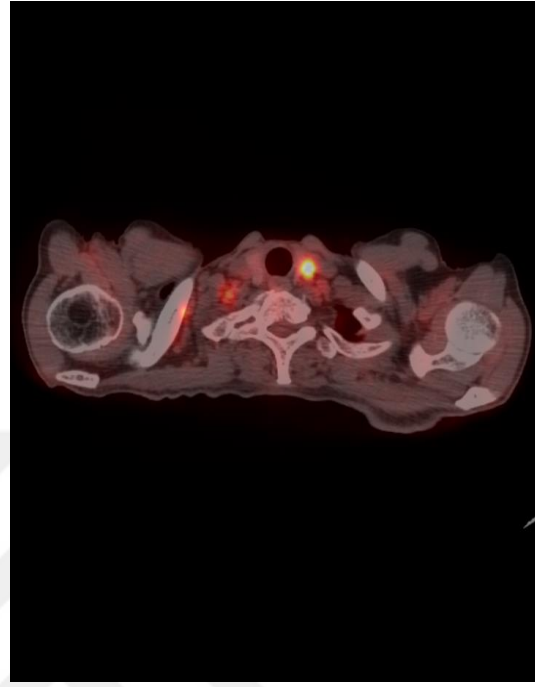
$\chi^2=28.8$, $p<0.001$ [†]

[†], Fischer's exaBT test değeridir.

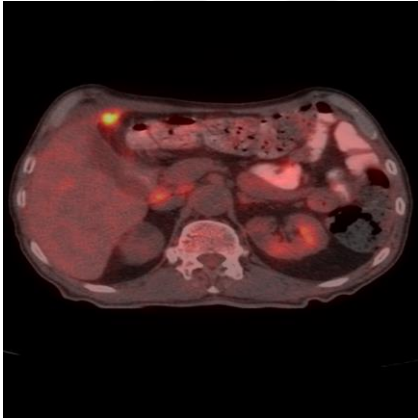




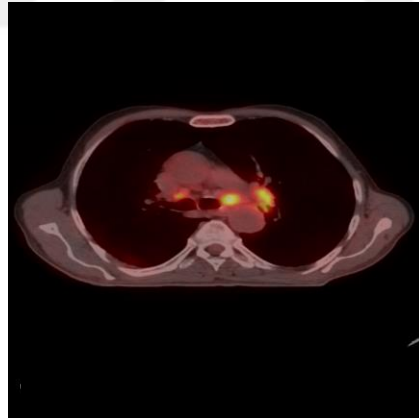
a)



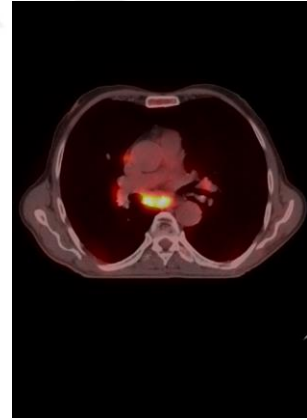
b)



c)



d)

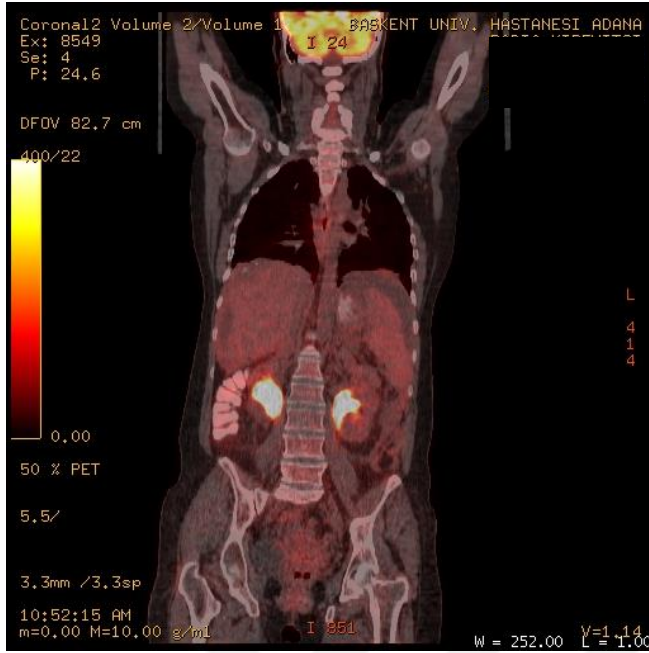


e)

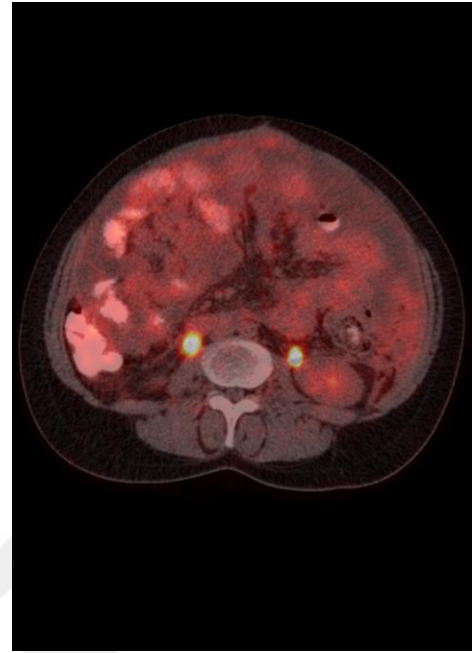
Şekil 15. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 1

67 yaşında erkek hasta, kolon karsinomu, yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT inceleme bulguları

a) Tüm vücut PET görüntüsü b) Boyun bölgesinde sol tiroid lobu komşuluğunda hafif artmış FDG tutulumu c) Karaciğer segment 2'de subkapsüler yerleşimli metastatik odak ve sağ parakaval lokalizasyonda 10x9 mm çaplı lenf nodu d) Sol paraözefagial ve aortikopulmoner lenf nodları e) Asendan aorta sağ lateralinde 14x9 mm çapında lenf nodu



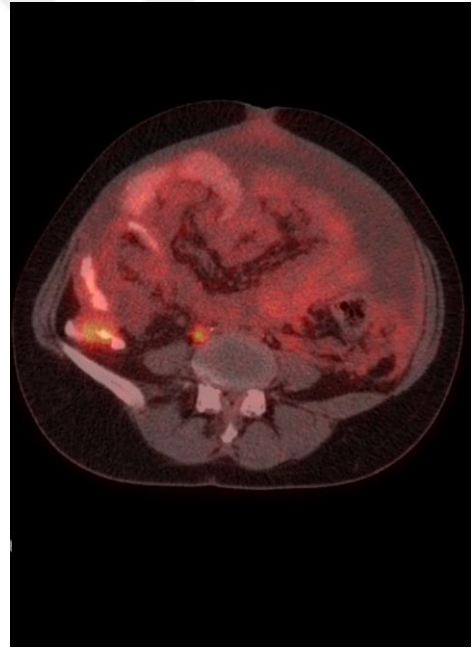
a)



b)



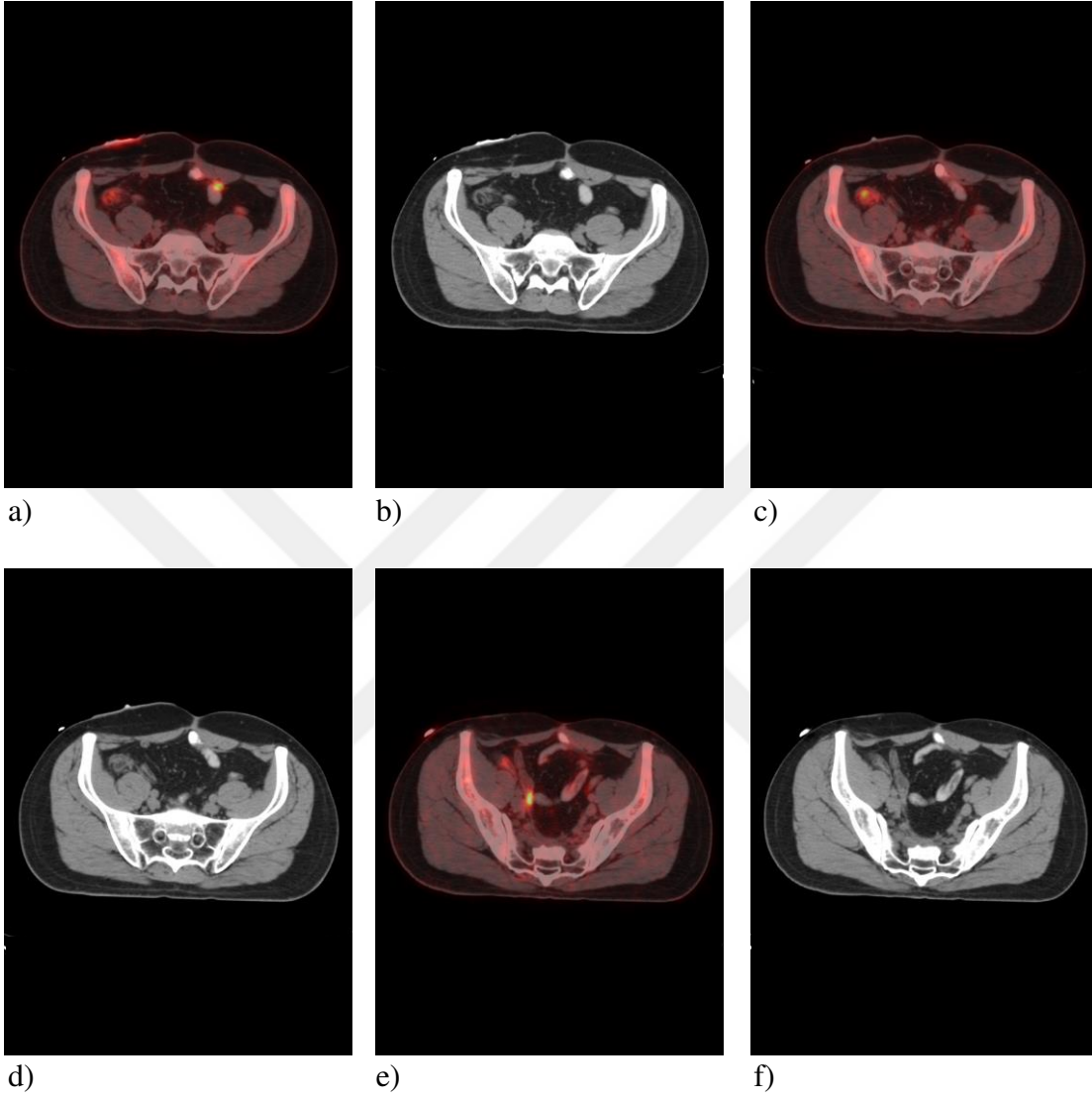
c)



d)

Şekil 16. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 2

40 yaşında kadın hasta, kolon kansinomu, yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT inceleme bulguları a) Tüm vücut PET/BT görüntüsü. b) Artmış FDG tutulumu gösteren omental kalınlaşmalar. c) Tüm vücut PET görüntüsü. d) Retroperitoneal alanda sol paraaortik ve aortikokaval yerleşimli lenf nodları ve peritoneal mayi.



Şekil 17. Yeniden evreleme için yapılan PET/BT incelemesi örneği 3

98 yaşında erkek hasta, rektum karsinomu, yeniden evreleme amacıyla yapılan PET/BT inceleme bulguları. a, b, c, d) Pelvik girim düzeyinde karın ön duvarı posteriorunda peritoneal yüzeyde implantlar e, f) Rektosigmoid kitle , operasyon lojunda presakral alanda 12 mm'lik kitle

4.3 Görüntüleme yöntemleri ve CEA sonuçları arasındaki ilişki

PET/BT ve CEA sonuçları arasındaki ilişki:

Serum CEA değeri 102 hastanın 97'sinde ölçülmüş, 27'sinde yüksek (11.3-945 ng/ml), 70'inde normal olarak bulunmuştur

CEA düzeyi yüksek olan olguların tümünde PET/BT'de de patoloji saptanmıştır. CEA düzeyi normal olan 70 hastanın 68'inde PET/BT ile patolojik bulgu saptanmış, 2 olguda ise PET/BT normal olarak izlenmiştir.

BT ve CEA sonuçları arasındaki ilişki:

CEA düzeyi yüksek olan 27 olgunun 16'sında BT patolojikken, 11'inde normal olarak bulunmuştur. CEA düzeyi normal olarak saptanan 70 hastanın 45'inde BT incelemesinde patoloji saptanmış, 25 olguda ise BT normal olarak değerlendirilmiştir.

4.4. PET/BT ve BT ile kolorektal kanserin karaciğer nüksünün saptanması

Karaciğer biyopsi, BT ve PET/BT verisine ulaşılan 30 olgu hesaplamaya dahil edilmiştir. Karaciğer metastazı saptanmasında PET/BT'nin sensitivitesi % 88, spesifitesi % 92 olarak bulunmuştur. BT'nin sensitivitesi % 80, spesifitesi ise % 76 olarak hesaplanmıştır.

4.5. PET/BT ile yeniden evreleme sonrası uygulanan tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Yeniden evreleme sonrası hastalara uygulanan tedavi şekli incelendiğinde, tüm hastalara kemoterapi uygulandığı, ortalama kür sayısının 6.34 ± 2.95 olduğu saptanmıştır. Radyoterapi uygulanan hastaların oranı %16.7, radyofrekans ablasyon uygulananların %2.9, ameliyat edilenlerin %45.1'dir.

SUV değerlerindeki değişime göre hastaların %95'inin uygulanan tedaviye kısmi yanıt verdiği, %3.9'unun tam yanıt verdiği, %1'inin ise stabil olarak seyrettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Tedavi sonrası yapılan PET/BT'ye göre, tedaviye yanıt veren bölgeler mediasten, akciğer, karaciğer, retroperitoneal lenf nodu, pelvik lenf nodu, mezenterik lenf nodu, kemik, abdomen, baş-boyun bölgesi, supraklaviküler lenf nodu, böbrek, paraaortik lenf nodu, anal kanal, rektosigmoid ve operasyon loju olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. PET/BT ile tedaviye yanıtın değeriendirilmesi

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 76.5 (n=78)	% 2.9 (n=3)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 9.8 (n=10)	% 10.8 (n=11)
Toplam		% 86.3 (n=88)	% 13.7 (n=14)

 $\chi^2=33.4$, $p<0.001^\dagger$. † Fischer's exact test değeriidir.

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 52.9 (n=54)	% 6.9 (n=7)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 18.6 (n=19)	% 21.6 (n=22)
Toplam		% 71.6 (n=73)	% 28.4 (n=29)

 $\chi^2=21.4$, $p<0.001$

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 49.0 (n=50)	% 6.9 (n=7)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 16.7 (n=7)	% 27.5 (n=28)
Toplam		% 65.7 (n=67)	% 34.3 (n=35)

 $\chi^2=27.8$, $p<0.001$

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 89.2 (n=91)	% 0.0 (n=0)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 7.8 (n=8)	% 2.9 (n=3)
Toplam		% 97.1 (n=99)	% 2.9 (n=3)

 $\chi^2=25.6$, $p<0.05^\dagger$ † Fischer's exact test değeriidir.

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 67.6 (n=69)	% 5.9 (n=6)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 11.8 (n=12)	% 14.7 (n=15)
Toplam		% 79.4 (n=81)	% 20.6 (n=21)

 $\chi^2=27.5$, $p<0.001$

**f)Mezenterik
lenf nodu****Tedavi sonrası PET/BT**

		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 85.3 (n=87)	% 2.0 (n=2)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 7.8 (n=8)	% 4.9 (n=5)
Toplam		% 93.1 (n=95)	% 6.9 (n=7)

$$\chi^2=23.3, p<0.001^\dagger$$

[†] Fischer's exact test değeridir.

g) Kemik**Tedavi sonrası PET/BT**

		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 89.2 (n=91)	% 2.0 (n=2)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 6.9 (n=7)	% 2.0 (n=2)
Toplam		% 96.1 (n=98)	% 3.9 (n=4)

$$\chi^2=8.77, p<0.05^\dagger$$

[†] Fischer's exact test değeridir.

h) Abdomen**Tedavi sonrası PET/BT**

		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 79.4 (n=81)	% 2.0 (n=2)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 12.7 (n=13)	% 5.9 (n=6)
Toplam		% 92.2 (n=94)	% 7.9 (n=8)

$$\chi^2=18.2, p<0.001^\dagger$$

[†] Fischer's exact test değeridir.

i) Baş-Boyun**Tedavi sonrası PET/BT**

		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 86.3 (n=88)	% 2.9 (n=3)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 7.8 (n=8)	% 2.9 (n=3)
Toplam		% 94.1 (n=96)	% 5.8 (n=6)

$$\chi^2=10.2, p<0.05^\dagger$$

[†] Fischer's exact test değeridir.

**i)Supraklaviküler
lenf nodu****Tedavi sonrası PET/BT**

		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 92.2 (n=94)	% 1.0 (n=1)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 1.0 (n=1)	% 5.9 (n=6)
Toplam		% 93.1 (n=95)	% 6.9 (n=7)

$$\chi^2=73.1, p<0.001^\dagger$$

[†] Fischer's exact test değeridir.

j) Böbrek

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	%98.0(n=100)	% 0.0 (n=0)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 1.0 (n=1)	% 1.0 (n=1)
Toplam		%99.0(n=101)	% 1.0 (n=1)

$\chi^2=50.5$, $p<0.05$ [†]

Fischer's exact test değeridir.

k) Paraaortik lenf nodu

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	%95.1 (n=97)	% 2.9 (n=3)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 0.0 (n=0)	% 2.0 (n=2)
Toplam		%95.1 (n=97)	% 4.9 (n=5)

$\chi^2=39.6$, $p<0.05$ [†]

[†] Fischer's exact test değeridir.

l) Anal kanal

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 99.0 (n=101)	% 0.0 (n=0)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 0.0 (n=0)	% 1.0 (n=1)
Toplam		% 99.0 (n=101)	% 1.0 (n=1)

$\chi^2=102$, $p<0.05$ [†]

[†] Fischer's exact test değeridir.

m) Rektosigmoid

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 75.5 (n=77)	% 0.0 (n=0)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 26.7 (n=27)	% 7.8 (n=8)
Toplam		% 92.2 (n=94)	% 7.8 (n=8)

$\chi^2=26.3$, $p<0.001$ [†]

[†] Fischer's exact test değeridir.

n) Operasyon loju

		Tedavi sonrası PET/BT	
		Normal	Patolojik
Tedavi öncesi	<i>Normal</i>	% 74.5 (n=76)	% 2.9 (n=3)
PET/BT	<i>Patolojik</i>	% 13.7 (n=14)	% 8.8 (n=9)
Toplam		% 88.2 (n=90)	% 11.2 (n=12)

$\chi^2=21.4$, $p<0.001$ [†]

[†] Fischer's exact test değeridir.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, gastrointestinal sistemin en çok rastlanan kanseridir. Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup, dünya genelinde yıllık 1.000.000'dan fazla kişide hastalığın geliştiği tahmin edilmektedir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan araştırmaların sonuçları gözönünde bulundurulduğunda; kolorektal kanser, akciğer ve meme kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır. Görülme sıklığı %7.7, dağılımı ise %59 erkek, %41 kadın olarak saptanmıştır (1-3,172). Bizim 102 hastalık inceleme grubumuzda, erkeklerin oranı %38.2, kadınların oranı %61.8 olarak bulunmuştur. İncelenen hasta sayısının az olması gözönünde bulundurulduğunda, çalışmanın sosyodemografik sonuçlarının genel popülasyonla uyumlu dağılım göstermemiş olması şaşırtıcı değildir.

Kolorektal kanserde tedavi sonrası nüks sık karşılaşılan bir durumdur (173). Willkomm ve ark. nın yaptığı çalışmada, primer tümör rezeksiyonu sonrası 3 yıl içinde nüksün geliştiği bildirilmiştir (174). Farrokh'un yaptığı bir çalışmada, başlangıç tedavisi sonrası nüksün ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıktığı saptanmıştır (115). Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda takip süresi 11-50 ay olup nüks saptanma zamanı 6 ay-2 yıl olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Kolorektal kanserli olgularda tedavi sonrası takip döneminde nüksü düşündürür belirti ve bulgu varlığında hastalığın yaygınlığının tesbiti yani yeniden evreleme aşaması için rutinde kullanılan yöntemler USG, MR, BT gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleridir. USG, sensitivitesinin düşük olması nedeniyle özellikle izole metastazı bulunup küratif tedavi olasılığı olan olguların değerlendirilmesinde uygun değildir. Postoperatif ve/veya radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon veya skar dokusunu, nüks veya metastatik tümörlü odaktan net olarak ayırt edemediği için BT, MR gibi yöntemlerin sensitivitesi de yeniden evrelemede düşüktür. Ayrıca, BT, karaciğer lezyonları, yeterince büyümemiş metastatik lenf nodları ve küçük hacimli peritoneal hastalığı saptamada yetersizdir (3- 9).

PET/BT, günümüzde onkolojik hasta grubunun değerlendirilmesinde ön plana çıkmış hibrid bir görüntüleme yöntemidir. PET ile vücudun metabolik/fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi toplanırken, aynı seansta yapılan BT ile vücuttaki normal ve patolojik dokuların anatomik detayı elde edilmektedir. Onkolojik hastalarda PET görüntülemesinde günümüzde en çok F-18 ile işaretli FDG kullanılır. Kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha yüksek glukoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve

tümör dokusunun yeri kolaylıkla görüntülenir. Morfolojik değişikliklerin henüz oluşmadığı erken dönemlerde tümöral dokuda var olan metabolik/fonksiyonel değişikliği gösterebilmesi PET/BT'nin diğer radyolojik yöntemlere olan üstünlüğüdür. Bu yöntem ile tümöral dokunun erken dönemde tesbiti, tedaviye erken başlanılmasını, dolayısıyla sağkalım süresinin uzamasını sağlar (2, 153-154).

F-18 FDG PET/BT pek çok kanser tipinde tanı, evreleme, yeniden evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlama ve kemosensitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (153-154). Ancak, bu yöntemin kolorektal kanserlerde yeniden evrelemedeki rolü ile ilgili literatürde daha az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Metser'in 50 hastalık retrospektif çalışmasında kolorektal kanserde yeniden evrelemede BT ve FDG PET/BT karşılaştırılmıştır. Tümör bazlı analizde PET/BT'nin sensitivitesi %98.1, spesifitesi % 75, BT'nin sensitivitesi %66.7, spesifitesi ise % 62.5 olarak raporlanmıştır (116). Bu çalışmada PET/BT ile BT'nin tespit edemediği presakral alandaki lokal nüks, 1 cm'den daha küçük lenf nodu ve radyofrekans ablasyon odağı çevresindeki karaciğer metastazı da tespit edilebilmiştir. Huebner ve arkadaşlarının yaptığı bir incelemede, kolorektal kanserde yeniden evrelemede FDG-PET'in sensitivitesi %97, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur (154). Czernin ve ark. nın yaptığı araştırmada, yeniden evrelemede FDG-PET/BT'nin doğruluğu %88 olarak hesaplanmıştır (2). Bizim çalışmamızda, olguların tümünde histopatolojik verilere ulaşılamaması nedeniyle yeniden evrelemede PET/BT ve BT ile ilgili sensitivite ve spesifite hesaplaması yapılamamıştır. Yapılan genel değerlendirmede, PET/BT'nin patoloji saptama oranı % 98, BT'nin % 64.7 olarak tespit edilmiştir. Araştırmamızda, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak tümör nüksünü saptamada PET/BT'nin BT'den daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Kolorektal kanserin en fazla metastaz yaptığı bölgenin karaciğer olduğu bilinmektedir. Primer tümör rezeksiyonu sırasında senkron karaciğer metastazı oranı %10-25'dir. Tümör rezeksiyonu sırasında karaciğer metastazı saptanamayan olgularda ilk iki yıl içerisinde karaciğer metastazı gelişme oranı %20-50 oranında bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak karaciğer patolojisi görülme oranı %44 olarak bulunmuştur. Karaciğer metastazının tespitinde PET/BT ve BT'nin kullanımı ile ilgili Wiering ve ark.nın (3) yaptıkları incelemede, FDG-PET/BT'nin sensitivitesi %79.9, spesifitesi %92.3 bulunurken, bu

değerler BT için sırasıyla %82.7 ve %84.1'dir. Schlag ve ark.nın yaptığı çalışmada, kolorektal kanserde karaciğer metastazlarını belirlemede FDG-PET'in sensitivitesi %91, spesifitesi %100; BT'nin sensitivitesi %74, spesifitesi %85 olarak saptanmıştır (118). Niekel ve arkadaşlarının kolorektal hasta grubunda yaptığı çalışmada BT'nin karaciğer metastazlarını göstermede sensitivitesi %84, spesifitesi %95, MR'in sensitivitesi ve spesifitesi sırayla %88 ve %93, PET'in sensitivitesi ve spesifitesi sırayla %94 ve %96, PET/BT'nin hem sensitivitesi hem spesifitesi %97 olarak belirlenmiştir (176). Çalışmamızda, karaciğer metastazı saptanmasında PET/BT'nin sensitivitesi %88, spesifitesi %92, BT'nin sensitivitesi %80, spesifitesi %76 olarak hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda, PET/BT ve BT için hesaplanan sensitivite ve spesifite değerleri, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup, PET/BT'nin BT'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu yönündedir.

Kolorektal kanserlerde karaciğer dışı metastazların belirlenmesinde PET/BT'nin değeri ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur. PET/BT'nin lezyon saptamada en üstün olduğu bölge akciğerlerdir. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, PET/BT ile akciğerlerdeki tüm lezyonlar saptanırken, BT ile lezyonların yaklaşık %20'si tespit edilememektedir. Paraaortik ve portal metastatik lenf nodlarının saptanmasında BT'nin sensitivitesi %46 iken, PET/BT'nin sensitivitesi %77 olarak saptanmıştır. Kemik ve periton metastazının saptanmasında BT ve PET/BT'nin güvenilirliği daha düşüktür. Kemik lezyonlarının belirlenmesinde daha değerli yaklaşım kemik sintigrafisidir ki kolorektal kanserlerde rezekte edilebilen karaciğer metastazlı hastalarda kemik tutulumunun düşük insidansı nedeniyle sık uygulanmamaktadır. Periton lezyonlarının laparotomi öncesi belirlenmesi için laparaskopi tercih edilmektedir (120-122,135). Primer kolorektal kanser sahasında lokal nüks geçirilmiş kolektomi operasyonu ve bazen de postoperatif enfeksiyona bağlı değişiklikler nedeniyle BT ile çoğunlukla tespit edilemez. Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, PET/BT ile lokal kolorektal kanser nüksü tespit başarısı %93 iken, BT de bu oran %50'dir. Artmış FDG tutulumuna neden olan kronik enfeksiyon ve tümör ayrımının yapılamaması PET/BT'nin potansiyel limitasyonudur. Endoskopi tarafından belirlenemeyen ekstraluminal lokal nüksde PET/BT üstün olup, kolonoskopiye gerek kalmamaktadır (178).

Çalışmamızda PET/BT ve BT incelemesinde patoloji saptama uyumları lokalizasyona göre incelendiğinde, mediasten, akciğer, karaciğer, pelvik lenf nodu, abdomen, böbrek,

paraaortik lenf nodu, rektosigmoid bölge, periton, sürrenal bez ve operasyon lojundaki patolojiyi saptamada PET/BT'nin BT'ye anlamlı derecede üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık 2/3'ünde serum CEA düzeyi artmış olup, diğer tüm tanı metotlarından ve semptomlardan daha önce nüks hastalığı gösterebildiği düşünülmektedir. CEA'nın nüksü belirlemede sensitivitesi genel olarak %70-80 düzeylerindedir. Ancak, lezyon bazındaki değerlendirmelerde, lokal nüks ve akciğer metastazları varlığının saptanmasında CEA'nın sensitivitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. CT, MR gibi konvansiyonel yöntemler, CEA yükselmesinden ancak 3-9 ay sonra nüksü lokalize edebilirler (10, 178-180). Oysa, metabolik görüntülemenin sağlandığı FDG-PET, CEA düzeyi yüksek olgularda konvansiyonel yöntemlere göre daha sensitiftir. Serum CEA düzeyinin yüksek, konvansiyonel yöntemlerin negatif olduğu nüks şüphesi olan hastalarının % 65-75'inde FDG-PET ile nüks hastalık lokalize edilmiştir (181).Yapılan çalışmalarda, PET'in yüksek CEA varlığında pozitif öngörü değeri % 89-95, negatif öngörü değeri ise % 85-100 olarak hesaplanmıştır. (10) FDG-PET, ayrıca bu hasta grubunda cerrahiden fayda görecektir lokalize hastalık ile gereksiz cerrahi uygulanacak ileri evre hastalığı da kolaylıkla ayırt edebilmektedir. Serum CEA düzeyi normal olanlarda bile FDG-PET ile nüks hastalık saptanması, PET'in CEA ölçümünden daha hassas bir yöntem olabileceğine işaret etmektedir. Sarıkaya ve ark., CEA düzeyi normal olguların PET bulgularını retrospektif olarak incelemiş ve başta karaciğer metastazlarında olmak üzere PET'in yüksek pozitif öngörü değerine (%88.8) sahip olduğunu saptamışlardır (11). Çalışmamızda 102 hastanın 97'sinde CEA serum düzeyi belirlenebilmiş ve bunların 70'inde (%72.2) normal sınırlarda, 27'sinde (%27.8) patolojik olarak yüksek düzeyde izlenmiştir. CEA düzeyi yüksek olan hastaların tümünde PET/BT ile patolojik odak tespit edilmiştir. CEA düzeyi normal olan 70 hastanın 68'inde PET/BT'de patoloji saptanmış, diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak nüks hastalık tesbitinde PET/BT'nin CEA'dan daha üstün olduğu düşünülmüştür. CEA değerleri ve BT sonuçları incelendiğinde, CEA düzeyi normal olan 70 hastanın 45'inde BT incelemesinde patoloji saptanmıştır, 25 olguda ise BT normal olarak tespit edilmiştir. CEA düzeyi yüksek olan toplam 27 olgunun 16'sında BT patolojikken, 11'inde BT normal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan analizde, nüks hastalığın saptama başarısında BT ve CEA arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yeniden evreleme sonrası yapılan tedaviye yanıtın belirlenmesinde BT, MR gibi anatomik görüntüleme yöntemleri tedaviye bağlı gelişen nekroz, inflamasyon gibi değişiklikler nedeniyle çoğu zaman başarısız olurlar. Oysa FDG-PET ile tedavi yanıtı başarı ile tespit edilmektedir. Ancak, PET ile doğru değerlendirme yapılabilmesi için dikkat edilmesi gereken durum, tedavi sonrası gelişebilecek benign metabolizma artışlarının ortadan kalkması için yeterli süre beklenmesi gerekliliğidir. Bu süre ne kadar uzun olursa FDG-PET incelemesinin spesifitesi o kadar yüksek olacaktır. Kemoterapi sonrası için önerilen minimum bekleme süresi yaklaşık 4-5 hafta iken, radyoterapi için bu süre yaklaşık 6 aydır (20). Çalışmamızda, yeniden evreleme sonrası uygulanan tedaviye yanıt PET/BT ile değerlendirildiğinde, tedavi yanıtının etkili olarak izlendiği bölgeler; mediasten, akciğer, karaciğer, retroperitoneal lenf nodu, pelvik lenf nodu, mezenterik lenf nodu, kemik patolojisi, abdomen, baş-boyun bölgesi, supraklaviküler lenf nodu, böbrek, paraaortik lenf nodu, anal kanal, rektosigmoid ve operasyon loju olarak bulunmuştur. SUV değerlerindeki değişime göre hastaların %95'inin uygulanan tedaviye kısmi yanıt verdiği, %3.9'unun tam yanıt verdiği, %1'inin ise stabil olarak seyrettiği sonucuna ulaşılmıştır.

6. SONUÇ

- Kolorektal kanserli olgularda tedavi sonrası takip döneminde hastalık nüksünü düşündürür belirti ve bulgu varlığında yapılan yeniden evrelendirmede, PET/BT diğer yöntemlerden daha başarılı, tercih edilmesi gereken bir tanı yöntemidir.
- Özellikle, mediasten, akciğer, karaciğer, pelvik lenf nodu, abdomen, böbrek, paraaortik lenf nodu, rektosigmoid bölge, periton, sürrenal bez ve operasyon lojundaki lezyonları saptamada PET/BT'nin üstün olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- Çalışmamızda, kolorektal kanserin karaciğer metastazının saptanmasında PET/BT'nin sensitivitesi %88, spesifitesi %92, BT'nin sensitivitesi % 80, spesifitesi %76 olarak olarak saptanmıştır.
- Yeniden evreleme sonrası yapılan tedavinin etkinliğini belirlemede PET/BT'nin yararlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. İncelememizde, tedaviye en iyi cevap veren bölgeler mediasten, akciğer, karaciğer, retroperitoneal lenf nodu, pelvik lenf nodu, mezenterik lenf nodu, kemik patolojisi, abdomen, baş-boyun bölgesi, supraklaviküler lenf nodu, böbrek, paraaortik lenf nodu, anal kanal, rektosigmoid ve operasyon loju olarak saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Büyükdoğan M. Kolorektal kanserde genetik ve etyolojik faktörler. Selçuk Tıp Derg 2009; 25 (3): 171-180.
- 2- Czernin J, Allen-Auerbach M, Schelbert HR. Improvements in cancer staging with PET/CT: literatüre-based evidence as of september 2006. J Nucl Med 2007; 48: 78-88.
- 3- Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, et al. The impact of fluor-18-dexyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases: A systematic review and metaanalysis. Cancer 2005; 104:2658-2670.
- 4- Potter KC, Husband JE, Houghton SL, et al. Diagnostic accuracy of serial CT/magnetic resonance imaging review vs. positron emission tomography/CT in colorectal cancer patients with suspected and known recurrence. Dis Colon Rectum 2009; 52(2): 253-9.
- 5- Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminaray cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. Ann Surg 1998; 228:59-63.
- 6- Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer 2003; 3: 26-39.
- 7- Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J, et al. Selection of patients for resection of hepatic metastases: Improved detection of extrahepatik disease with FDG PET. Radiographics 2001; 21: 55-69.
- 8- Kostakoğlu L, Goldsmith SJ. F-18-FDG PET evaluation of response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. J Nucl Med 2003; 44:224-239.
- 9- Lechner P, Lind P, Goldenberg DM. Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival? J Am Coll Surg. 2000 Nov;191(5):511-8.
- 10- Esteves FP, Schuster DM, Haklar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: An overview. Semin Nucl Med 2006; 36: 169-181.
- 11- Sarıkaya I, Bloomston M, Povoski SP, et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. World J Surg Oncol 2007; 5:64-72.
- 12- Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, et al. Performance of integrated FDG-PET/contrast – enhanced CT in the staging and restaging of colorectal cancer: Comparison with PET and enhanced CT. Eur J Radiol 2010; 73: 324-328.
- 13- Soyka JD, Veit-Haibach P, Strobel K, et al. Staging pathways in recurrent colorectal carcinoma: is contrast-enhanced F-18-FDG PET/CT the diagnostic tool of choice? J Nucl Med. 2008 Mar;49(3):354-61.
- 14- Romolo J.L., Embriyology and anatomy of the colon, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 4:3-16, 1996.
- 15- Skandalakis William C. Wood , John E. Surgical anatomy and technique. Skandalakis Quality Medical Publishing, 409,1995.
- 16- Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co., 1265-382, 1999.

- 17- Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş), Temel Patoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 505-514, 2000.
- 18- Menteş B, Irkörüçü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; S.31-38, 2003.
- 19- Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (Editörler). Cerrahi Gastroenteroloji. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 142-168, 1997.
- 20- Kalaycı G. Kolon Kanseri, Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 2:1343-59, 2002.
- 21- Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etiyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 1: 371-72, 1996.
- 22- Topuz E., Aykan F. N., Sindirim Sistemi Kanseri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 373-475, 1998.
- 23-Fenoglio-Preiser C. M., Noffsinger A. E., Other Tumours of the Large Intestine, Chapter 41, Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, ed. Whitehead R, Churchill Livingstone, New York 2nd ed, 863-905, 1995.
- 24- Rosai J., Large Bowel, Chapter 11, Ackerman's Surgical Pathology, ed Rosai J. St Louis, Mosby, 729-799, 8th ed., 68, 1996.
- 25- Türkiye İstatistik Yıllığı, TÜİK, 2006.
- 26- Eser, Ulusal Kansere Danışma Kurulu
- 27- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669.
- 28- Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. *Cancer* 1987;60:248.
- 29- Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology* 1998;115:7.
- 30- Guillem JG, Forde KA, Treat MR, et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35:523.
- 31- Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82.
- 32- Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900.
- 33- Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the diet, activity, and reproduction in colon cancer study. *Int J Cancer* 1998;78:157.
- 34- Burt RW, Bishop DT, Cannon LA, et al. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1540.

- 35- Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, et al. Genetic transmission of colorectal cancer: exploratory data analysis from a population based registry. *J Med Genet* 1992;29:531.
- 36- Harris MJ, Coggan M, Langton L, Wilson SR, Board PG. Polymorphism of the Pi class glutathione S-transferase in normal populations and cancer patients. *Pharmacogenetics* 1998;8:27.
- 37- Welfare M, Monesola Adeokun A, Bassendine MF, Daly AK. Polymorphisms in GSTP1, GSTM1, and GSTT1 and susceptibility to colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:289.
- 38- Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:4862.
- 39- Chen J, Stampfer MJ, Hough HL, et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:3307.
- 40- Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:1098.
- 41- Vineis P, McMichael A. Interplay between heterocyclic amines in cooked meat and metabolic phenotype in the etiology of colon cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:479.
- 42- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916.
- 43- Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol* 1998;148:761.
- 44- Slaterry ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer—beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75.
- 45- Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:483.
- 46- Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664.
- 47- Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993;73:13.
- 48- Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1071.
- 49- Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:650.
- 50- Howe GR, Benito E, Castelleto R, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887.
- 51- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169.
- 52- Bostick RM, Fosdick L, Wood JR, et al. Calcium and colorectal epithelial cell proliferation in sporadic adenoma patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1307.
- 53- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal

- cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241.
- 54- Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609.
- 55- Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593.
- 56- Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326.
- 57- Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. *Fam Pract Res J* 1993;13:355.
- 58- Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, Marchesa P. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum* 1996;39:906.
- 59- Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794.
- 60- Compton CC. *Surgical pathology of colorectal cancer*. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247.
- 61- American Joint Committee on Cancer. *Colon and rectum*. Philadelphia: Lippincott–Raven, 2002:113.
- 62- Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002;236:416.
- 63- Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896.
- 64- Willett CG, Lewandrowski K, Doneelly S ve ark., Are there patients with stage I rectal carcinoma at risk for failure after abdominoperitoneal resection? *Cancer*, 1992; 69:1651-1655
- 65- Arbmán G, Nilson E, Hallböök O, ve ark., Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 1996; 83:375-379.
- 66- Herald RJ, Morgan BJ, Ryall RD ve ark., Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*, 1998; 133:894-899
- 67- Kapiteijn, Marinjen CA, Nagtegaal ID ve ark., Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer. *N Engl Med* 2001; 345:638-646.
- 68- McCall JL, Cox MR, Wattchow DA., Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 1995; 10:126-132
- 69- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979.
- 70- Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996;183:105.
- 71- Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1189.
- 72- de Bruine AP, Wiggers T, Beek C, et al. Endocrine cells in colorectal adenocarcinomas: incidence, hormone profile and prognostic relevance. *Int J Cancer* 1993;54:765.

- 73- Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol* 1999;30:843.
- 74- de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med* 2003;349:209.
- 75- Fearon E, Cho K, Nigro J, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990;247:49.
- 76- Lanza G, Matteuzzi M, Gafa R, et al. Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79:390.
- 77- Mehlen P, Rabizadeh S, Snipas S, et al. The DCC gene product induces apoptosis by a mechanism requiring receptor proteolysis. *Nature* 1998;395:801.
- 78- Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55.
- 79- Dario C. Altieri. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. Progress in Cell Cycle Research, Vol. 5, 447-452, (2003)
- 80- Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433.
- 81- Donohue J, Williams S, Cha S, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1671.
- 82- ABC of Colorectal Cancer, Second Edition. Ed. Annie Young, Richard Hobbs and David Kerr., 2011 Blackwell Publishing Ltd. 2011., 44-46.
- 83- Garden OJ, et al., Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*, 2006;55 Suppl 3: p. iii1–8.
- 84- ABC of Colorectal Cancer, Second Edition. Ed. Annie Young, Richard Hobbs and David Kerr., 2011 Blackwell Publishing Ltd. 2011., 40-43.
- 85- Clark J. Adjuvant therapy for resected colon cancer. UpToDate 15.1 online (©2010 UpToDate® www.uptodate.com).
- 86- ABC of Colorectal Cancer, Second Edition. Ed. Annie Young, Richard Hobbs and David Kerr., 2011 Blackwell Publishing Ltd. 2011., 48-51.
- 87- Antony W. Burch, Nicole A. Massoll, Alex A. Pappas, Tumor Markers. In: Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop, Janet L. Duben, Engel Kirk Edward, P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th ed., 2000: 522-536.
- 88- Güler N. Onkolojik hastalıklar. Tümör belirleyicileri. Ankara 1997; 1406- 1411.
- 89- Sayek İ, Ruacan Ş, Temel Cerrahi. 2. Baskı, Mayıs 1996: 666-670.
- 90- Humphrey PA. The role of tumor markers in early detection of cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5:186.
- 91- Gülşen M, Gürbüz A.K, Dağalp K, Karaeren N, Bağcı S, Uygurer C, Özgüven M.A, Alper A, narin Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) Levels in Blood serum and gastric Lesions, *Gastroenteroloji*. 1994;5:1.
- 92- Go VL. Carcinoembryonic antigen. Clinical applications. *Cancer*. 1976;37:562.

- 93- Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N. Eng. Med.* 1978;299:448.
- 94- Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of Preoperative carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.*1994;37:272.
- 95- Selencic M.J., Tumor markers. *Cancer Diagn Treat.* 1992; 19:715.
- 96- Poleski MH, Gordon PH. Screening for carcinoma of the colon: pitfalls of the hemoccult test. In: Nelson RL, ed. *Problems in Current Surgery. Controversies in Colon Cancer.* Philadelphia: JB Lippincott, 1987:1–10.
- 97- Nivatvongs S, Fryd DS. How far does the proctosigmoidoscope reach? *N Engl J Med* 1980; 303:380–382.
- 98- Marks G, Gathright JB, Boggs HW, et al. Guidelines for use of the flexible fiberoptic sigmoidoscope in the management of the surgical patient. *Dis Colon Rectum* 1982; 23:187–190.
- 99- Traul DG, Davis CB, Pollock JC, et al. Flexible fiberoptic sigmoidoscopy—the Monroe Clinic experience. A prospective study of 5,000 examinations. *Dis Colon Rectum* 1983; 26:161–166.
- 100- Bernard D, Tasse D, Morgan S, et al. Is preoperative colonoscopy in carcinoma a realistic and valuable proposition? *Can J Surg* 1987; 30:87–89.
- 101- Isler JT, Brown PC, Lewis FG, et al. The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:435–439.
- 102- Finan PJ, Ritchie JK, Hawley PR. Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987; 74:945–947.
- 103- Reilly JC, Rusin LC, Theuerkauf FJ Jr. Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:532–538.
- 104- Sollenberger LL, Eisenstat TE, Rubin RJ, et al. Is preoperative colonoscopy necessary in carcinoma of the colon and rectum. *Am Surg* 1988; 54: 113–115.
- 105- Thomas RD, Fairhurst JJ, Frost RA. Wessex regional radiology audit: barium enema in colorectal carcinoma. *Clin Radiol* 1995; 50:647–650.
- 106- Peel AL, Benyon L, Grace RH. The value of routine preoperative urological assessment in patients undergoing elective surgery for diverticular disease or carcinoma of the large bowel. *Br J Surg* 1980; 67:42–47.
- 107- Vezeridis MP, Petrelli NJ, Mittelman A. The value of routine preoperative urologic evaluation in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:758–760.
- 108- Grace RH, Hale M, Mackie G, et al. Role of ultrasound in the diagnosis of liver metastases before surgery for large bowel cancer. *Br J Surg* 1987; 74:480–481.
- 109- Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, et al. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:355–360.
- 110- Kerner BA, Oliver GC, Eisenstat TE, et al. Is preoperative computerized tomography useful in assessing patients with colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:1050–1053.
- 111- Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA, Stelzner MG, Mock CN, Billingsley KG.

Clinical utility and cost-effectiveness of routine preoperative computed tomography scanning in patients with colon cancer. *Am J Surg* 2005; 189(5):512–517.

112- Tempero M, Brand R, Holderman K, et al. New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995; 22:448–471.

113- Kevin Hughes, MD, Carl M. Pinsky, M.D., Nicholas J. Peterelli, MD, Frederick L. Moffat, MD, Yehuda Z. Patt, MD, Luz Hammershaimb, MD. And Davis M. Goldenberg, Sc. D., MD. *Annals of Surgery* VOL. 226, No. 5, 62631.

114- Ito K, Kato T, Tadora M, et al. Recurrent rectal cancer and scar : differentiation with PET and MR imaging *Radiology*. 1992; 182: 549-552

115- Farrokh Dehdashti, MD Utility of FDG-PET for Investigating Unexplained Plasma CEA Elevation in Patients With Colorectal Cancer; *Annals of Surgery* vol. 227, No: 3, 31323

116- Ur Metser Assesment of Tumor Recurrence in Patients With Colorectal Cancer and Elevated Carcinoembryonic Antigen Level: FDG PET-CT Versus Contrast-Enhanced 64-MDCT of the Chest and Abdomen, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging AJR* 2010; 194: 766-771.

117- Scott AM, Berlangieri SU, Zalcborg J, et el. Detection of recurrent colorectal cancer with F 18 FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 107 P (abstract).

118- Schlag P, Lehner B, Strauss LG, et al Scar or recurrent rectal cancer *Arch Surg*. 1989; 124: 197-200.

119- Max Lonneux, Abdel-Malek Reffad, Roger Detry, Alex Kartheuser, Jean-Francois Gigot, Stanisias Pauwels. FDG-PET Improves the staging and selection of patients with recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* (2002) 29: 915-921.

120- Ogunbiyi OA, Flolanagan FL, Dedhashti F, et al. Detection recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of PET and CT. *Ann Surg Oncol*: 1997; 4: 613-620.

121- Shamim Ahmed Shamim, Rakesh Kumar, Dhanapathi Halanaik, Varun Shandal, Rama Mohan Reddy, Chandra Shekhar Bal and Arun Malhatra Role of FDG-PET/CT in detection of recurrent disease in colorectal cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2010, 31: 590-596.

122- Keichi Jingu, Hisanori Ariga, Tomohiro Kaneta, Yoshihiro Takai, Ken Takeda, Lindet Katja, Kakutaro Narazaki, Takahiro Metaki, Keisuke Fujimoto, Rei Umezawa, Yoshihiro Ogawa, Kenji Nemato, Masashi Koto, Masatoshi Mitsuya, Naruhiro Matsufuji, Shaki Takahashi, Shogo Yamada. Focal dose escalation using FDG-PET guided intensity-modulated radiation therapy boost for postoperative local recurrent rectal cancer: a planning study with comparison of DVH and NTCP *BMC Cancer* 2010, 10:127.

123- Seema Patel, MD, Michael Mc Call, MD, Arto Ohinmaa, Ph D, David Bigam, MD, and Donna M. Dryden, Ph D *Ann. Surg* 2011;253:666-671.

124- Shiva Badiiee, Benjamin L. Franc Emily M. Webb, Bill Chu, Randall A. Hawkins, Fergus Cookley. *AJR* 2008; 191: 1436-1439.

125- Nir Lubezky, Ur Metser, Ravit Geva, Richard Nakache, Einat Even Sapir, Arie Figer, Menaham Ben-Ham. *J Gastrointest Surg* (2007) 11: 472-478.

126- Cantwell CP. Liver Lesion Detection and Characterization in Patients with Colorectal Cancer: Is non-enhanced PET/CT or Contrast-enhanced PET/CT or Liver MRI better? *Proceeding of Society of Gastrointest Radiologist and the Society of Uroradiology* 2007

Abdominal Radiology Course.

- 127- Metin Şen, Mustafa Turan. Karaciğer Metastazı olan Kolorektal Kanserde Cerrahi Yaklaşım. Cumhuriyet Tıp Derg 2009; 31:331-338.
- 128- Göksoy E, Kapan M,. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No:28. Ocak 2002; s183-190
- 129- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. Radiology 2004;232:773–783.
- 130- Lai DT, Fulham M, Stephen MS, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [F-18]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. Arch Surg 1996;131:703–707.
- 131- Kanthan R, Loewy J, Kanthan SC. Skeletal metastases in colorectal carcinomas: a Saskatchewan profile. Dis Colon Rectum 1999; 42:1592–1597.
- 132- Willett C, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Welch C, Donaldson G. Local failure following curative resection of colonic adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:645–651.
- 133- Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 1984;53:1354–1362.
- 134- Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997;40:15–24.
- 135- Brethauer SA, Magrino TJ, Riffenburgh RH, Johnstone PA. Management of recurrent colorectal carcinoma. Colorectal Dis 2002;4:246–253.
- 136- Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. J Surg Oncol 1983;22:95–99.
- 137- Demir M, Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. İstanbul 2008; 95-108.
- 138- Richard L. Wall. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar; 320-331.
- 139- Zerhouni EA, Rntter C, Hamilton SR, et al. CTand MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. Radiology 1996; 200:443–451.
- 140- Agress H Jr, Cooper BZ. Detection of clinically unexpected malignant and premalignant tumors with whole-body FDG PET: histopathologic comparison. Radiology 2004; 230:417–422.
- 141- Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, et al. F-18-FDG PET detection of colonic adenomas. J Nucl Med 2001;42:989–992.
- 142- Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. NEJM 2003;349:2191–2200.
- 143- Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Spread of colorectal cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1229–1230.
- 144- Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose wholebody PET: correlation with histopathologic and CT

findings. *Radiology* 1998;206:755–760.

145- Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, et al. Preoperative evaluation by whole-body F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2000;7:85–87.

146- Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H, Oguchi M, Taniguchi M, Taki S, Tonami H, Katsuda S, Yamamoto I. Comparison of (18F) FGD PET and 201Tl SPECT in the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*; 42:1489-1496, 2001.

147- Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Der Diest PJ, Comans EF, Joshi U, Semenza GL, Hoekstra OS, Ijmertsmas AA, Molthoff CF. Biologic correlates of 18 F-fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol*; 20:379-387, 2002.

148- Debelke D. Oncological applications of FDG PET imaging:) tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*, 40:591-603, 1999.

149- Arvil N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, Nathrath W, Schwaigler M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18FFDG PET: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*, 42: 9-16, 2001.

150- Ak I, Stokel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*; 126:560-574, 2000.

151- Gallagher BM, Anasri A, Atkins M, Casella V, Christman DR, Fowler JS, Ido T, MacGregor RR, Som P, Wan CN, Wolf AP, Kuhl DE, Reivich M. Radiopharmaceuticals XXVII. 18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose metabolism in vivo. Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*; 18: 990-996, 1977.

152- Kunkel M, Reichert TE, Benz P, et al. Overexpression of Glut-1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer*; 97:1015–24, 2003.

153- Sharma R, Aboagye E. Development of radiotracers for oncology--the interface with pharmacology, *Br J Pharmacol*. 163(8):1565-85, 2011

154- Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177–1189.

155- Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21–26.

156- Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU, et al. Impact of F-18-FDG positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:129–134.

157- Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer* 1984;53:360–367.

158- Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, et al. The role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 2002; 27:550–555.

159- Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ, et al. Detection of liver metastases from

adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:239–246.

160- Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;233:293–299.

161- Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole-body PET imaging with [F-18]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999;134:503–511; discussion 511–513.

162- Adam R. Chemotherapy and surgery: new perspectives on the treatment of unresectable liver metastases. *Ann Oncol* 2003;14(Suppl 2):ii13–6.

163- Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003;90:963–969.

164- Valls C, Andia E, Sanchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55–60.

165- Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183–1185.

166- Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of F-18-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282–287.

167- Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Spread of colorectal cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1229–1230.

168- Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991;9:1105–1112.

169- Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, Schwartz LH, Paty PB, Cohen AM, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectable disease. *J Am Coll Surg* 1999;188:33–42.

170- Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;232:815–822.

171- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am* 2002; 82:1075–1090.

172- T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No: 582; 2003

173- Jacek Ruzkowski Colorectal Cancer Management in Poland: current Improvements And Future Challenges, *Eur J Health Econ* (2010) 10 (Suppl 1): s 57-s 63

174- Petra Willkomm FDG PET and Immunoscintigraphy with 99m Tc-Labelled Antibody Fragments for Detection of the Recurrence of Colorectal Carcinoma

175- Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *J Surg Oncol* 94: 68–80, 2006

- 176- Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 257(3):674–684, 2010
- 177- Lardinois, D, Weder W., Hany TF., ve ark., Staging of Non–Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography *N Engl J Med* 348:2500-250, 2003
- 178- Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, ve ark., Does the Novel PET/CT Imaging Modality Impact on the Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer of the Liver? *Annals of Surg.* 240 (6) pp. 1027-1036, 2004.
- 179- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270:943-947,1993.
- 180- McCall JL, Black RB, Rich CA, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37:875-881,1994.).
- 181- Kalff V, Hicks RJ, Ware RE, et al. The clinical impact of (18)F-FDG PET in patients with suspected or confirmed recurrence of colorectal cancer: A prospective study. *J Nucl Med* 43:492-499, 2002.