

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMORADYOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI
PET-BT: EVRELEME, TEDAVİ CEVABI
DEĞERLENDİRMEDE YÜKSEK
REZOLÜSYONLU PELVİK MR, Ki-67 VE GLUT1
İLE KORELASYON**

MURAT KOÇ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2012

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERLİ
HASTALARDA NEOADJUVAN
KEMORADYOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI
PET-BT: EVRELEME, TEDAVİ CEVABI
DEĞERLENDİRMEDE YÜKSEK
REZOLÜSYONLU PELVİK MR, Ki-67 VE GLUT1
İLE KORELASYON**

UZMANLIK TEZİ

MURAT KOÇ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Fon Saymanlığı
tarafından 2009.KB.SAĞ.090 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
4. GENEL BİGİLER.....	7
4.1. Rektum.....	7
4.1.1. Anatomisi.....	7
4.1.2. Komşulukları.....	7
4.1.3. Arterial Kanlanması.....	8
4.1.4. Venöz ve Lenfatik Drenajı.....	8
4.1.5. Histolojisi.....	9
4.2. Rektum kanseri.....	9
4.2.1. Etiyoloji.....	9
4.2.2. Adenom – Karsinom Süreci.....	10
4.3. Patoloji.....	11

4.3.1. Dereceleme (Grade).....	12
4.4. Rektum Kanserinde Yayılım.....	13
4.4.1. Direkt Yayılım.....	13
4.4.2. Lenfatik Yayılım.....	13
4.4.3. Venöz Yayılım	13
4.5. Evreleme	13
4.6. LİRK.....	15
4.7. Tedavi.....	16
4.7.1. Cerrahi.....	16
4.7.2. Preoperatif KRT.....	17
4.8. Tanı.....	19
4.9. Evrelemede Kullanılan Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	19
4.9.1. ERUS.....	19
4.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	20
4.9.3. MR.....	20
4.10. İmmunohistokimyasal Belirleyiciler.....	21
4.10.1. Ki-67.....	21
4.10.2. GLUT1 ve glukoz taşıyıcıları.....	21
4.11. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	22
4.11.1. Dedektör ve Kristal Yapıları.....	23
4.11.2. PET Görüntüleme Yöntemleri.....	24

4.11.3. Atenüasyon Düzeltme.....	24
4.11.4. PET Görüntüleme ve Kullanım Alanları.....	25
4.11.5. F-18 FDG Tutulumunda Genel Prensipler.....	25
4.11.6. F-18 FDG Normal Vücut Biyodağılımı.....	27
4.11.7. Standart Uptake değeri (SUV).....	28
4.12. Kolorektal Tümörlerde F-18 FDG PET.....	29
4.12.1. Primer tümör tanısı ve taramasında F-18 FDG-PET.....	29
4.12.2. Preoperatif evrelemede F-18 FDG PET.....	29
4.12.3. Nüksler ve F-18 FDG PET.....	30
4.12.4. Tedaviye yanıtın izlenmesi ve F-18 FDG PET.....	30
5.GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
5.1. Hasta Grubu.....	32
5.2. Neoadjuvan KRT.....	32
5.3. Cerrahi tedavi.....	33
5.4. Patoloji.....	33
5.5. Yüksek Rezolüsyonlu Pelvik MR.....	34
5.6. PET/BT Protokolü.....	35
5.6.1. PET-BT Değerlendirme.....	36
5.7. İstatiksel analiz.....	40
6. BULGULAR	41
7. TARTIŞMA.....	66

8. SONUÇ.....	74
9. KAYNAKLAR.....	75
10. EK.....	86

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: UICC ve WHO' ya göre histolojik derecelendirme.....	12
Tablo 2: TNM evrelemesi.....	14
Tablo 3: Wheeler regresyon skorlaması.....	33
Tablo 4: MR çekim parametreleri	35
Tablo 5: Demografik veriler	41
Tablo 6: TÖ ve TS erken görüntülerde tümör SUV parametreleri.....	42
Tablo 7: TÖ ve TS geç görüntülerde tümör SUV parametreleri.....	43
Tablo 8: Karaciğer SUV parametreleri.....	43
Tablo 9: TÖ ve TS MR ve patolojiye göre T ve N evrelemeleri	44
Tablo10: Patoloji ve/veya MR'a göre değerlendirmede tedavi cevabı açısından oluşturulan alt gruplardaki hasta dağılımları	45
Tablo 11: TRG alt grupları için SUV parametreleri	47
Tablo 12: Tam cevap grubu SUV parametreleri	49
Tablo 13: Makroskopik tümör var olan grup SUV parametreleri	51
Tablo 14: Cerrahi materyalde patolojik fibrozis varlığına göre SUV parametreleri	53
Tablo 15: TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri	54
Tablo 16: TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri	56
Tablo 17: TÖ ve TS MR'a göre T evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri	58
Tablo 18: TÖ ve TS MR kıyaslandığında N evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri	60

Tablo 19: Patoloji ve /veya MR'a göre oluşturulan alt grupların Ki-67 boyanma yüzdeleri.....	63
Tablo 20: Patoloji ve /veya MR'a göre oluşturulan alt grupların GLUT1 boyanma verileri.....	64
Tablo 21: TRG derecesine ile immünohistokimyasal boyanma oranları arasındaki korelasyon	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kolorektal kanser gelişiminde basamaklar.....	11
Şekil 2: Rektum kanserinin şematik evrelemesi.....	15

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Tümörde merkezi en yüksek aktivitenin olmak üzere çapı 1.2 cm olma üzere çizilen ROI.....	36
Resim 2: Karaciğerden TÖ ve TS elde edilen SUVmaks ve SUVort değerleri için çizilen 3 cm çapındaki ROI.....	37
Resim 3: Neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam cevap oluşmuş hastanın F-18 FDG PET görüntüleri.....	50
Resim 4: Neoadjuvan KRT sonrası patolojik parsiyel yanıt oluşmuş hastanın F-18 FDG PET görüntüleri.....	52
Resim 5: Neoadjuvan KRT öncesi çekilen pelvik MR ile patolojik değerlendirme karşılaştırıldığında T evre gerilemesi olan hastaya ait F-18 FDG PET görüntüleri.....	55
Resim 6: Neoadjuvan KRT öncesi çekilen pelvik MR ile patolojik değerlendirme karşılaştırıldığında N evre gerilemesi olan hastaya ait F-18 FDG PET görüntüleri.....	57
Resim 7: TÖ ve TS MR'a göre T evre gerilemesi hasta örnekleri.....	59
Resim 8: TÖ biyopsi materyalinde %94 hücrede nükleer Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir.....	61
Resim 9: TS cerrahi materyalde %5 hücrede nükleer Ki-67 ekspresyonu	62
Resim 10: TÖ biyopsi materyalinde %18 hücrede nükleer GLUT1 ekspresyonu	62

KISALTMALAR

LİRK:	Lokal ileri evre rektum kanseri
SUV:	Standart uptake değeri
PET :	Pozitron Emisyon Tomografisi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
PET-BT:	Pozitron Emisyon Tomografisi - Bilgisayarlı Tomografi
F-18:	Flor-18
F-18 FDG:	F-18 florodeoksiglukoz
UICC:	International Union Against Cancer
WHO:	World Health Organizasyonu
AJCC:	American Joint Comitte on Cancer
ERUS:	Endorektal ultrasonografi
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
APR:	Abdominoperineal rezeksiyon
LAR:	Anterior rezeksiyon
TME:	Total mezorektal eksizyonu
KRT:	Kemoradyoterapi
EORTC:	The European Organization for Research and Treatment of Cancer
5-FU:	5-Fluorourasil
T evreleme:	Rektumun duvar tutulumu evrelemesi
N evreleme:	Lenf nodu tutulumunun saptanması
GLUT:	Glukoz taşıyıcısı transmembran proteinleri
BGO:	Bizmut Germanyum Oksit
GSO:	Gadolinyum Silikat Oksit
LSO:	Lutesyum Silikat Oksit
LYSO:	Lutesyum Yitrium Silikat Oksit
YSO:	Yitrium Okzosilikat

BaF 2:	Baryum Florid
2D:	İki boyutlu
3D:	Üç boyutlu
İV:	İntravenöz
SUV:	Standart Uptake değeri
SUVort:	SUVortalama
SUVmaks.	SUVmaksimum
DEÜTF:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
CAP:	Collage of American Pathologists
TRG:	Tümör regresyon dereceleri
TÖ:	Tedavi öncesi
TS:	Tedavi sonrası
LBM:	Lean body mass (yağsız vücut kitlesi)
ROI:	Region of interest (İlgi alanı)
TÖe:	Tedavi öncesi erken
TÖg:	Tedavi öncesi geç
T:	Tümör
KC:	Karaciğer
RO	Retansiyon oranı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Hatice Durak'a, Prof.Dr. Erkan Derebek'e, Prof.Dr. Berna Değirmenci Polack'a Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Prof.Dr.Recep Bekiş'e ve Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a teşekkürler ederim.

Tezimin hazırlanmasında zaman ve desteğini esirgemeyen, tez danışmanım Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya sabrı ve katkıları için tekrar teşekkür ediyorum.

Tezime olan katkılarından dolayı Genel Cerrahi Anabilim Dalından Prof. Dr. Selman SÖKMEN'e, Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU'na, Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Funda OBUZ'a ve Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve dostluklarını paylaşan Doç.Dr. Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e Özden Ülker'e, Banu Uysal'a, tüm laboratuvar ve kamera teknisyeni arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize şükranlarımı sunarım.

1. ÖZET

Lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrası PET-BT: evreleme, tedavi cevabı değerlendirmede yüksek rezolüsyonlu pelvik MR, Ki-67 ve GLUT1 ile korelasyon

Murat KOÇ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, İnciraltı- İzmir

Amaç: Lokal ileri evre rektum kanserlerinde (LİRK) neoadjuvan kemoradyoterapi cevabı değerlendirmede PET-BT'den elde ettiğimiz SUV parametrelerinin; pelvik MR ve patoloji sonuçlarıyla oluşturulan alt grublardaki ayırma gücünü ve immünohistokimyasal boyalar olan Ki-67 ve GLUT1 ile korelasyonu olup olmadığını araştırmayı amaçladık

Yöntem: Kasım 2009-Şubat 2012 tarihleri arasında biyopsi ile rektum kanseri tanısı almış, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nükleer Tıp bölümünde evreleme ve tedavi cevabı için iki kez F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi (TÖ), Tedavi sonrası (TS) SUV değerleri (erken ve geç SUVmaks-ort, LBM SUVmaks-ort, tümör/karaciğer (T/KC) SUV, retansiyon oranları (RO) ve Δ SUVmaks hesaplanmıştır. Patolojik evre, patolojik tam cevap, tümör regresyon (TRG) dereceleri ve MR (TÖ-TS) evreleme verileriyle oluşturulan alt gruplarda SUV değerleri karşılaştırılmıştır. Biyopsi ve cerrahi materyale Ki-67 ve GLUT1 ile immünohistokimyasal boyamaları yapılarak boyanma oranları ile SUV değerleri arasındaki korelasyona bakılmıştır.

Bulgular: TS tümörden hesaplanan SUV parametreleri genel olarak TÖ göre azalmıştı ($p<0.001$). Geç görüntülerden elde edilen tüm SUV parametreleri erken görüntülerdeki tüm SUV parametrelerinden yüksek olarak saptandı ($p<0.001$).

Patolojik tam cevap varlığı, TRG, makroskopik tümör varlığı, belirgin fibrozis varlığı, TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi, TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre T evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre N evre gerilemesi olacak şekilde 8 farklı grup oluşturuldu.

TRG değerleri açısından 3 gruba ayrıldığında; TRG1 12 (%41), TRG2 10 (%35), TRG3 7 (%24) hasta vardı. TRG göre oluşturulan 3 grup için TSg T SUVort/KC SUVort ($p:0.047$) ve LBM TSg T SUVort ($p:0.036$) değerleri arası fark anlamlı saptandı. Tam cevap olan 5 (%17), tam cevap olmayan 24 (%83) hasta vardı. TSg SUVmaks-ort, LBM TSg SUVmaks-ort ve T/KC erken ve geç değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Makroskopik tümör görülen 17 (%59), makroskopik tümör olmayan 12 (%41) hasta vardı. TSg T SUVort, LBM TSg T SUVmaks-ort değerleri makroskopik tümör olmayan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşüktü. T/KC değerleri açısından bakıldığında ise hem erken hem geç görüntülerde fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Patolojik olarak cerrahi materyalde belirgin fibrozis rapor edilen 22 (%76) hasta, belirgin fibrozis izlenmeyen 7 (%24) hasta vardı. SUV parametreleri açısından TSg T SUVmaks (p:0.047) ve LBM TSg T SUVort (p:0.047) değerleri fibrozisin belirgin olduğu grupta istatistiksel anlamlı düşük hesaplanmıştır. Diğer gruplarda SUV değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

TS erken görüntülerde elde edilen TS T SUVmaks, TS T SUVort, TS T SUVort-maks/KC SUVort, LBM T SUVmaks-ort değerleri TS Ki-67 değerleri ile orta düzeyde korele idi. TS T SUVort/KC SUVort TS GLUT1 ile de orta derecede korelasyon gösteriyordu.

Sonuç: LİRK hasta grubunda neoadjuvan KRT cevabı değerlendirmede F-18 FDG PET-BT etkili bir yöntemdir. Tedavi cevabı değerlendirmek için kullanılacak SUV parametreleri içersinde en önce anlamlı sonuçlar tümör/karaciğer oranları ile oluşan değerlerdir. Daha sonra LBM SUV değerleri anlamlılık kazanmaktadır.

TS Ki-67 pozitifliği ile SUV değerleri korele bulunması SUV değerinin iyi bir metabolik gösterge olduğunu teyit etmektedir. TS GLUT1 ile TS T/KC oranlı SUV değerlerinin korelasyon göstermesi de; tedavi cevabı değerlendirmede T/KC oranının SUV parametreleri içersinde metabolik aktiviteyi daha doğru gösterdiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: F-18 FDG PET-BT, SUV değerleri, LİRK, Ki-67, GLUT1.

2. ABSTRACT

PET-CT imaging in patients with locally advanced rectal cancer before and after the neoadjuvant chemo radiotherapy: staging, evaluation of treatment response with high resolution pelvic MRI, and correlation with Ki-67 and GLUT1

Murat KOÇ, Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Nuclear Medicine
Dokuz Eylül University School of Medicine, 35340, İnciraltı- İzmir

Aim: We investigated the correlation between the SUV parameters, pelvic MRI and histopathology in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) with PET-CT before and after the neoadjuvant chemo radiotherapy (CRT). We also looked for the correlation between PET-CT parameters, Ki-67 and GLUT1.

Methods: 29 patients diagnosed as LARC with biopsy between November 2009 and February 2012 were included in our study. Patients were referred to Department of Nuclear Medicine for staging and evaluation of treatment response. SUV parameters obtained from PET-BT for early and delayed images before (BT) and after (AT) treatment (early and delayed SUVmax-average, LBM SUVmax-average, tumor/liver (T/L) SUV and retention ratios, Δ SUVmax) were calculated. Pathological staging, pathological complete response, tumor regression grade (TRG) and MRI (BT and AT) results were compared in subgroups. Immunohistochemical staining with Ki-67 and GLUT1 were performed on biopsy and surgery specimens. Correlation between staining ratios and SUV were also investigated.

Results: AT SUV parameters were generally decreased comparing with BT SUV parameters ($p < 0.001$). All SUV parameters in delayed scans were higher than early scans both AT and BT images ($p < 0.001$).

Eight different groups were generated according to the pathological complete response, TRG, the presence of macroscopic tumor, the presence of significant fibrosis, T staging regression compared with BT MRI, pathological N staging regression compared with BT MRI, T staging regression with BT-AT MRI, pathological N staging regression with BT-AT MRI. When we classified the patients according to the TRG; there were 12 (%41) patients with TRG1, 10 (%35) patients with TRG2, 7 (%24) patients with TRG3. There was significant difference in AT delayed T SUVaverage / L SUVaverage ($p: 0.047$) and LBM AT delayed T SUVaverage ($p: 0.036$) between three groups.

There were 5 (17%) patients with complete response and 24 (83%) patients with non-complete response. There was significant difference in AT delayed SUVmax-average, LBM AT delayed SUVmax-average and T/L ratios between early and delayed scans. There were 17 (%59) patients with macroscopic tumor and 12 (%41) patients with non-macroscopic tumor. ATdelayed T SUVaverage, LBM ATdelayed T SUVmax and LBM ATdelayed T SUVaverage were significantly lower in the patients with non-macroscopic tumor. There was significant difference in T/L SUV values between AT and BT images in both early and delayed scans.

There were 22 (%76) patients with significant fibrosis and 7 (%24) patients without significant fibrosis in the pathologic surgical specimen. ATdelay T SUVmax (p: 0.047) and LBM ATdelay T SUVaverage (p: 0.047) were calculated as significantly lower in the patients with significant fibrosis. There was no significant difference in SUV parameters in the other groups.

AT T SUVmax, AT T SUVaverage, AT T SUVaverage/L SUVaverage, AT T SUVmax/L SUVaverage, LBM T SUVmax and LBM T SUVaverage in the AT early scan and AT Ki-67 values were moderately correlated. AT T SUVaverage/L SUVaverage, AT T SUVmax/L SUVort values and AT GLUT1 were also moderately correlated.

Conclusion: PET-CT is an effective method for assessing the response to neoadjuvant CRT in the patients with LARC. The most significant parameter for assessing treatment response between SUV parameters is tumor/liver ratios. LBM SUV values may have a role to evaluate effectiveness of therapy.

Since a significant correlation between AT Ki-67 and SUV values was found, it showed that SUV value is a good metabolic indicator. Because AT GLUT1 and AT T/L ratio were correlated, we thought that T/L ratio might reflected the rate of metabolic activity more accurately than the other SUV parameters in the assessment of treatment response

Key words: F-18 FDG PET-CT, SUV values, LARC, Ki-67, GLUT1.

3. GİRİŞ VE AMAC

Kolorektal kanserler tüm kanserler içinde en sık görülen 3. kanser grubu olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2., kadınlarda 3. sıradadır (1). Tüm kolorektal kanserlerin ise % 30'unu rektum kanserleri oluşturmaktadır. Lokal ileri evre rektum kanseri (LİRK) tedavisinde, lokal nüksleri azalttığı ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinter koruyucu cerrahi oranını artırdığı için neoadjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir (2).

PET dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv görüntüleme yöntemidir. F-18 FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir (3,4). PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Bir lezyondaki F-18 FDG tutulum oranına standart uptake değeri (SUV) denilmektedir. SUV; lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan yarısayısal bir parametredir (5).

Aşırı enerji gereksinimleri nedeniyle normale göre daha yüksek oranda glukoz kullanan malign dokular F-18 FDG-PET görüntülerinde yüksek foton sayımı veren dokular olarak gözüktür. Çoğu malign tümörde olduğu gibi rektum kanserlerinde de glikoliz artışı olduğu için, F-18 FDG-PET görüntülemeye genellikle kolaylıkla tespit edilebilmektedirler (6,7). Kolorektal kanserlerde de radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulamasından sonra tümördeki metabolik aktivite azalması, tedaviye iyi yanıtı göstermektedir (8).

Hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67 nükleer immunoreaktivitesi ile tümör dokusundaki mitoz sayısı arasında korelasyon vardır. Bu antikor yardımıyla belirli hücre populasyonunda büyüme fraksiyonunu tespit edilebilir. Proliferasyon indeksi kabaca tümör evresi ile korelasyon gösterir. Tümörlerde Ki-67 ile büyüme fraksiyonlarını göstermenin sadece tanısal bir önemi yoktur, aynı zamanda birçok kanserde bağımsız bir prognostik değere sahiptir (9-11).

Kanser hücresi büyümesi enerji gerektiren bir durumdur. Glukoz tutulumunda artış gereklidir. GLUT1 ekspresyonu enerji ihtiyacı arttığı ve büyüme uyarıldığı durumlarda artmaktadır. Meme, akciğer, kolon, serviks, over ve mide karsinomu ile mezotelyoma, seminom gibi birçok kanser türünde immunohistokimyasal yöntemle GLUT1 varlığı

gösterilmiştir. Bunlardan bazılarında ekspresyon artışı, kötü prognoz, lenf nodu metastazı ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (12).

Biz bu çalışmada lokal ileri evre rektum kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi cevabı değerlendirmede PET-BT ve elde ettiğimiz SUV parametrelerinin immünohistokimyasal boyalar olan Ki-67 ve GLUT1 ile korelasyonu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİGİLER

4.1. Rektum

4.1.1. Anatomisi

Yaklaşık 13-15 cm uzunluğunda olan rektum üçüncü sakral vertebra önünde sigmoid kolonun devamı olarak başlar. Aşağıya doğru sakrumun ve koksiksin eğriliğini takip ederek, koksiks ucunun 2-3 cm anteroinferiorunda sonlanır. Anal kanal ile devam eder. Sigmoid kolondan farklı olarak tenia, epiploik apendiks ve haustra içermez. Rektumun kabaca üç segmente ayrıldığı kabul edilir. Dentate çizgiden (yani anal kanal) itibaren 0-7 cm arası aşağı rektumu, 7-12 cm arası orta rektumu ve 12 cm üzeri üst rektumu oluşturmaktadır. Bu segmentler anatomik olarak ayrı parçalar olmasa da cerrahi teknikler açısından ayırt edilmeleri gerekmektedir (13,14).

Rektumun önden bakıldığında başlangıcında sola kıvrımlı olduğu, fakat hemen sonra orta hatta olduğu gözlenir. Yandan bakıldığında ise sakrumun ön eğriliğini takip ederek anal kanal ile bağlantı yerinde aşağıya ve arkaya doğru kıvrılır. Rektum ve anal kanalın bağlantı yerinde levator ani kasının puborektal demetleri barsağın bu kısmını öne doğru çekerek anorektal açıyı meydana getirirler. Yine bu hizada sfinkter ani eksternus, internus ve puborektal kaslar birleşerek anorektal halkayı oluştururlar. Bu halka rektal muayene esnasında hissedilebilir (13,15).

4.1.2. Komşulukları

Periton rektumun 1/3 ilk kısmının ön ve yan duvarlarını sarar, 1/3 orta kısmının sadece ön duvarında bulunur, 1/3 alt kısım ise tamamen peritonsuzdur. Rektum arkada 3. , 4. ve 5. sakral vertebralar, koksiks, priform kas, koksigeal kas, plexus sakralis, sempatik trunkus ve levator ani ile komşuluk gösterirken; ön komşulukları kadında ve erkekte farklıdır. Erkeklerde rektumun peritonla örtülü 2/3 üst kısmı ekskavatio rektovesicalis içerisindeki sigmoid kolon ve ileum ansları ile, peritonsuz 1/3 alt kısmı ise mesane arka yüzü, duktus deferens, vesikula seminalis ve prostat ile komşudur. Kadınlarda peritonla örtülü 2/3 üst kısmı Douglas çıkmazı (ekskavatio rektouterina) içerisindeki sigmoid kolon ve ileum ansları ile peritonsuz 1/3 alt kısmı ise vajina arka duvarı ile komşuluk göstermektedir (13).

4.1.3. Arterial Kanlanması

Rektumun arterial kanlanması arteria rektalis superior, media ve inferior tarafından sağlanmaktadır. Inferior mezenterik arter lumbal 2-3. vertebralar seviyesinde, aorta bifurkasyonunun 3-5 cm üzerinden aortanın ön yüzünden çıkar. Aorta önünden sol yanda aşağıya uzanırken önce sol kolik arter dalını daha sonra sigmoid arter dallarını verir. Bu bölümden sonra superior rektal arter olarak devam eder. Arteria rektalis media internal iliak arterin küçük bir dalı, rektalis inferior (hemoroidal) ise pudental arterin bir dalıdır. Anorektal geçiş bölgesinde rektalis media ile anostomoz yapar (13).

4.1.4. Venöz ve Lenfatik Drenajı

Venöz sistem ise arterlerle uyumlu olarak vena rektalis superior, media ve inferior tarafından oluşturulmaktadır. Vena rektalis superior karın arka duvarında retroperitoneal bağ doku içerisinde seyrederek sigmoid venler ve sol kolik ven ile birleşerek inferior mezenterik vene drene olur. Orta ve inferior rektal venler ise internal iliak vene dökülerek kaval sisteme drene olurlar. Bu nedenle rektum alt 2/3 bölümde yerleşen kanserlerin karaciğer metastazı yapmadan iliak venler aracılığıyla direk akciğer metastazı yapma potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle rektum kanserlerinin akciğer metastazı yapma sıklığı kolon kanserlerine göre daha yüksektir (13).

Rektumun lenfatik drenajı biri dentate çizginin altında diğeri ise üzerinde olmak üzere iki sistemden olmaktadır. Dentate çizginin yukarısındaki drenaj rektumun perirektal bağ dokusu içerisinde bulunan pararektal lenf nodlarına, arteria rektalis süperior çevresinden yükselerek mezenterik lenf nodlarına ilerlemektedir. Dentate çizgi alt kesiminde kalan lenfatik akım ise orta pararektal lenf nodları ve ardından (arteria rektalis mediayı takip ederek) internal iliak lenf nodlarında sonlanmaktadır (13).

Rektum tümörlerinin lenfatik yayılımına bakıldığında ise orta alt rektum tümörleri yukarı ve laterale yayılım, üst rektum tümörlerinde ise sadece yukarı yayılım söz konusudur. Yukarı doğrultudaki lenfatik yayılım pararektal lenf nodlarına ardından mezenterik lenf nodlarına doğru olurken, laterale yayılım ise orta rektal lenf bezlerine ardından obturator lenf bezlerine son olarak da internal iliak lenf nodlarına doğrudur. Çok nadir olarak aşağı doğru lenfatik drenaj da görülebilmektedir. Rektum hipogastrik pleksustan sempatik ve parasempatik innervasyonu alır ve sadece gerilmeye duyarlıdır (13-16).

4.1.5. Histolojisi

Rektumun dört fonksiyonel tabakası vardır.

1. Mukoza; epitel destekleyici lamina propria ve ince muskularis mukoza bileşenlerinden meydana gelir. Rektumun mukozasında plika ve villus izlenmez. Goblet hücreleri ve enterositlerden zengindir. Lamina propriada submukozaya uzanan plazma ve lenfosit hücreleri bulunur.
2. Submukoza; mukozayı destekler ve kollajenden meydana gelir. Lenfatikleri, sinirleri ve vasküler elemanları içerir. Parasempatik ganglionlar mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar gönderir. Bu submukozal pleksusa Meissner pleksusu denir.
3. Muskularis propria; iç sirküler tabaka ve dış longitüdinal tabaka şeklinde sıralanmış düz kas yapılarından oluşur. Bu iki tabaka arasında Auerbeach pleksusu denilen parasempatik ganglion bulunur.
4. Seroza: en dış tabakadır. Major damar ve sinirleri sarar. En üst parçası periton ile alt parçası mezotel (basit skuamöz epitel) ile çevrilmiştir (16).

4.2. Rektum kanseri

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen 3. kanser olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde 2., bayanlarda 3. sıradadır (1). Tüm kolorektal kanserlerin % 30'unu rektum kanserleri oluşturmaktadır. Rektum kanseri insidansı erkek ve kadınlarda benzer olmakla beraber, erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Ortalama tanı yaşı 62 yıl olarak verilmektedir (17-20).

4.2.1. Etiyoloji

Rektum ve kolon kanserleri ayrı düşünüldüğünde epidemiyoloji, etiyoloji ve risk faktörleri arasında herhangi bir farklılık tanımlanmamıştır. Kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen çok sayıda değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörü tanımlanmaktadır. Yaş, aile hikayesi, inflamatuvar barsak hastalıkları, ailesel adenomatöz polipozis ve nonpolipozis kolon kanser sendromları değiştirilemez risk faktörleri arasında iken; obezite, diyet, alkol, sigara ve düşük fiziksel aktivite değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (21). Kolorektal kanserler sosyokültürel seviyesi yüksek ve posadan fakir diyetle beslenen gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. Kanser az görüldüğü coğrafi bölgelerden çok görüldüğü bölgelere göç edildiğinde bir kuşak sonra, az olan kanser insidansının göç edilen bölge insidansına çıktığı görülmektedir (19). Kolorektal kanserlerde

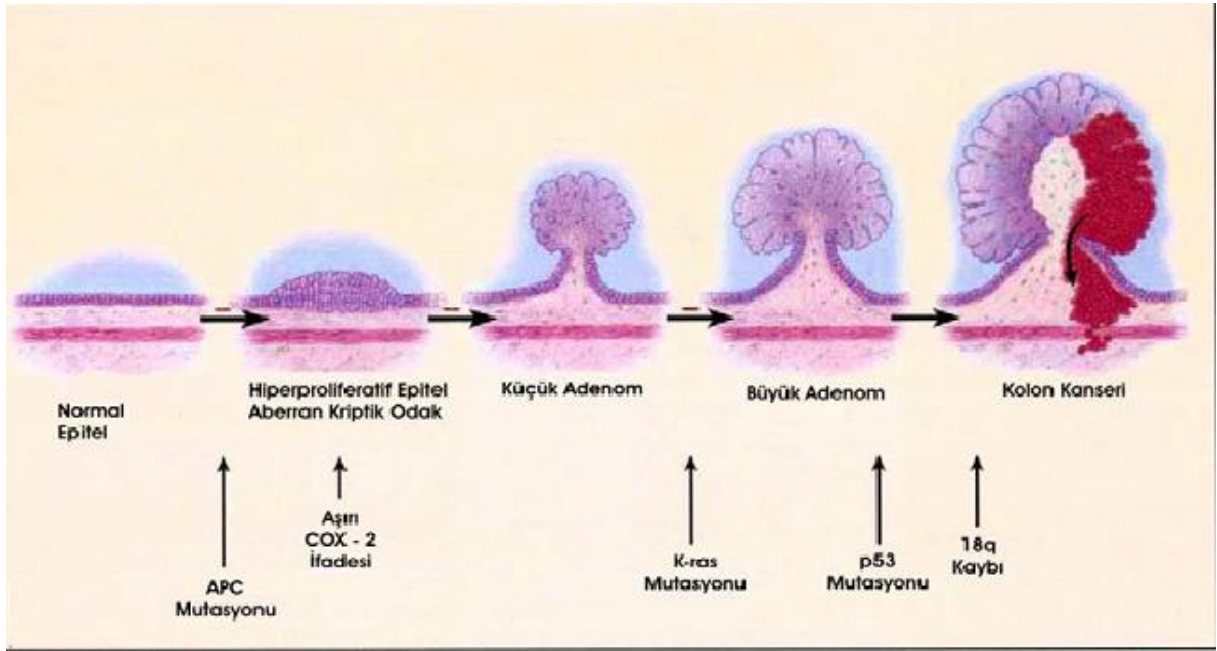
hastaların %4-5'inde kolonda tespit edilen ilk tümörle senkron ikinci bir karsinom bulunabilir (18, 19).

4.2.2. Adenom – Karsinom Süreci

Kolorektal kanserler kolon ve rektum mukozasını döşeyen epitel hücrelerinden köken alır. Normalde yaşam süreleri kısa olan kolon döşeyici epitel hücreleri mukozadaki kript yapılarının tabanında yerleşmiş kök hücrelerinden olgunlaşır. Yaşam sürelerini tamamladıklarında mukozal yüzeyde apoptozis ile ölürler. Bu hücreler besinlerle alınan kimyasallar, bakteriler ve bunların ürettiği kimyasal faktörler gibi toksik ve karsinojenik etkenlerle temas halinde bulunmaktadır. Bu faktörlerin ve bazı kalıtsal genetik faktörlerin etkisiyle epitel hücrelerinin yenilenme hızı artar. Hızla çoğalan hücrelerde olgunlaşma yetersizlikleri meydana gelerek, displastik hücre ve neoplastik hücreye dönüşüm gerçekleşir. Bu süreçte klinik olarak ortaya çıkan tablo adenom varlığıdır. Adenomların morfolojik özellikleri tek anormal öncü hücreden gelişen neoplastik hücrelerin çoğalması şeklindedir. Erken dönemde neoplastik değişiklikler olarak da adlandırılan "displastik" değişiklikler tek kript odağında görülür. Bu lezyonlar "aberran kript odağı" olarak isimlendirilir. Bu neoplastik hücreler öncelikle bazal membran üzerinde yüzeyde çoğalır ve zamanla barsak lümenine doğru büyüyen adenomatöz polipleri oluşturur. Adenomatöz polipleri oluşturan displazik hücreler ileri dönemde bazal membranı aşır, mukozanın destek dokusu olan "lamina propria" alanları içerisine infiltre olabilmektedirler (22).

Kolorektal kanserlerin çok büyük bölümü (>%90) daha önce gelişmiş olan adenomlardan kaynaklanmakta iken çok nadiren non-adenomatöz mukozadan da gelişebilmektedirler. Bu sürece adenom-karsinom sekansı adı verilmektedir (Şekil 1). Kolon mukozasından adenom, adenomdan displazi ve invaziv kanser gelişiminin ortalama 10 yıl aldığı gösterilmiştir (23).

Kanser gelişme riski, adenomların sayısı ve büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Adenom yapısındaki villöz komponentin fazlalığı da kanser gelişme riskini artırmaktadır. Tübüler adenomlarda kanserleşme riski %5 iken, tubulovillöz adenomlarda %22, villöz adenomlarda %40 civarında bildirilmektedir (24). Polip boyutu 2 cm'den büyük olduğunda kanserleşme riski artmakta ve %35-50 düzeyine ulaşmaktadır (23).



Şekil 1 Kolorektal kanser gelişiminde basamaklar (22)

4.3. Patoloji

Rektum kanseri rektum alt, orta ve üst 1/3 parçasında eşit oranda görülür. Lezyonlar karsinomatöz değişikliklerin az veya çok görüldüğü saplı adenom veya villöz polipten kaynaklanabilir. Kanserlerin çoğu bu tip polipoid ya da ülseratif lezyonlar olmakla beraber, daha az bir kısmı diffüz ve infiltratif lezyonlardır.

Dört farklı makroskopik görünüm tipi tanımlanmıştır.

- 1-Ekzofitik
- 2-Ülseratif
- 3-Stenozan
- 4-Konstrüktif (Annüler)

Ülseratif, lezyonların ekzofitik olanlara göre daha kötü bir prognoza sahip oldukları vurgulanmakla beraber, evreden bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı açık değildir (24).

Kolorektal kanserlerin histolojik alt tipleri:

A- Epitelyal kökenli olanlar

- 1- Adenokarsinom (%90-95)
- 2- Yassı hücreli kanser
- 3- Adenoyassı hücreli kanser

4- İndiferansiye kanserler

5- Karsinoidler

B- Sarkomlar

C- Lenfomalar

Müsinöz adenokarsinomlar adenokarsinomların alt tipini oluşturur. Tümör içinde büyük miktarda müsin birikimi ile kendini gösterir. Müsinöz kanserler tüm kolorektal kanserlerin %17'sini oluşturur. Taşlı yüzük hücreli kanser hücre çekirdeğinin bir tarafa itilmesine neden olan müsin birikimi ile karakterizedir. Primer kolorektal sarkom ve lenfomalar çok nadir görülür (25,26).

4.3.1. Dereceleme (Grade)

Tümörlerin histolojik dereceleri; tümör davranışının değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Adenokarsinomlar tümör hücrelerinin organizasyonu açısından normal epitel hücrelerine olan benzerliklerine göre derecelendirilir. Bunların yaklaşık %25'i derece 1, %60'ı derece 2, % 15'i derece 3'tür. Tümörlerin dereceleri arttıkça invaziv özellikleri artmaktadır. Bu derecelendirme International Union Against Cancer (UICC)'e göre dört derecede World Health Organizasyonu (WHO)'a göre iki derecede değerlendirilmektedir (Tablo 1). WHO sınıflaması klinikte kullanım açısından yeterli olmakla birlikte tümörlerde düşük dereceli ve yüksek dereceli alanlar birlikte bulunuyorsa yüksek dereceli olarak kabul edilmektedir (22).

Uluslararası Kanseri Önleme Birliği	Dünya Sağlık Örgütü
• İyi diferansiye (G1) • Orta diferansiye (G2) • Kötü-az diferansiye (G3) • Andiferansiye (G4)	• Düşük derece (G1 – G2 içerir) • Yüksek derece (G3 – G4 içerir)

Tablo 1 UICC ve WHO' ya göre histolojik derecelendirme

4.4. Rektum Kanserinde Yayılım

Rektum kanseri lenfatik yol, hematojen yol ve direkt yol ile yayılır (19).

4.4.1. Direkt Yayılım

Az ve orta derece malign tümörler yavaş ilerler. Mukozayı infiltre edip kas tabakasına yayılır. Ülseratif lezyonlar ise daha çok sirküler tarzda yayılarak anüler tarzda tümörler oluşturur. Perirektal yağ dokusuna penetrasyon yavaştır. Tümör uzun zaman boyunca fasya propria ile sınırlanmış olarak kalır. 1/3 üst rektum tümörlerinde direkt yayılma barsak serozasına olur. Retrovezikal boşlukta tümör nodülleri görülebilir. Tümör diferansiasyonu kötü ise pelvik peritonda çok sayıda metastatik nodül olabilir. Prostat, vesikula seminalis, mesane tabanı, vajina ve uterus gibi komşu organ metastazları erken dönemde gelişir. 1/3 üst rektum tümörleri sigmoid kolon veya ince barsak anslarını infiltre edip fistüllere yol açabilir (27).

4.4.2. Lenfatik Yayılım

Tümör intramural lenfatik pleksusu tutar. Hemoroidal ganglionlara oradan inferior mezenterik lenf bezleri ve yukarı doğru paraaortik ganglionlara yayılır. Aşağı doğru ve lateral lenfatik yayılım daha ziyade geç dönemde ve normal lenfatik yolun tümörle tıkanması durumunda retrograt lenf akımının oluşması ile görülür. Tümör dentat çizgiyi geçerse inguinal lenf nodlarında tutulum olabilir. Radikal cerrahi materyalleri incelendiğinde olguların yaklaşık %50'sinde lenfatik metastaz görülmüştür (19).

4.4.3. Venöz Yayılım

Hematojen yayılımda metastaz portal sistem yoluyla karaciğere olur. Çok daha az olarak akciğer, beyin ve kemik metastazları görülebilir.

Histolojik olarak incelenmiş olan preparatlarda damar invazyonu varlığı direkt olarak karaciğer metastazı ve sürvi ile ilgilidir. Özellikle büyük ve kalın duvarlı damarların invazyonu karaciğer metastazları açısından çok daha anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak damar invazyonu varlığı ve derecesi ile yakından ilişkili olan karaciğer metastazı varlığı rektum kanserinin seyri açısından prognostik faktördür (27).

4.5. Evreleme

UICC ve American Joint Comitte on Cancer (AJCC) tarafından ortaya atılan evrelme sistemi 1994 yılında revize edilmiştir. Önemli prognostik faktörlerden olan tutulan lenf bezi sayısı sisteme dahil edilerek, analiz edilen lenf bezi sayısının en az 12 olması gerektiği

bildirilmiştir. TNM sistemi (28) primer tümörü, lenf nodlarını ve metastazları ayrı ayrı değerlendiren evreleme sistemidir (Şekil 2).

Tümör

Tx: Primer tümör hakkında bilgi yok

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İntraepitelyal veya lamina propriaya invaze tümör

T1: Tümör submukozaya invaze

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Muskularis propria tamamen tutulu, subserozaya invazyon var veya peritonla örtülü olmayan dokularda invazyon var.

T4: Tümör doğrudan invazyonla diğer organ ve yapıları tutmuş yada tümör perforasyonu var

Lenf Nodları

Nx: Lenf nodu hakkında bilgi yok

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tutulan lenf nodu sayısı 1-3 arası

N2: Tutulan lenf nodu sayısı 4 ya da daha fazla

Uzak Metastaz

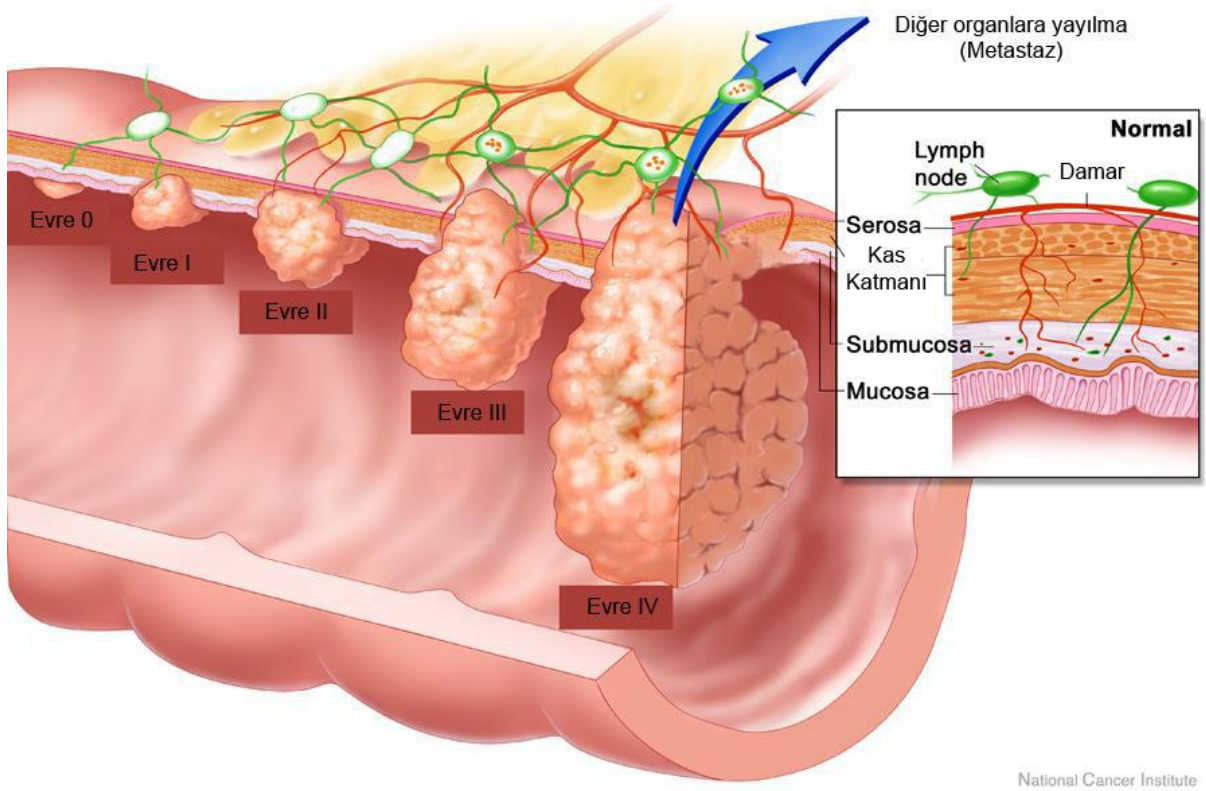
Mx: Uzak metastaz bilinmiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

EVRE	TÜMÖR	LENF NODU	METASTAZ
0	Tis-T0	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3-4	N0	M0
III	T1-4	N1-2	M0
IV	T1-4	N0-1-2	M1

Tablo 2 TNM evrelemesi



Şekil 2 Rektum kanserinin şematik evrelemesi (28)

4.6. LİRK

Kısmi fıkse (tethered) ya da sınırda rezektabl tümörlerden komşu organları doğrudan invaze etmiş fıkse tümörlere kadar aynı başlık altında tanımlanabilmektedir. Bazıları LİRK tanımı için endorektal ultrasonografi (ERUS) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulgularını kullanarak T3/4 veya N1 rektum tümörleri ve/veya klinik olarak büyük (bulky) tümörleri bu kategoriye sokar (29).

LİRK tanımı; preoperatif dönemde fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabileceği gibi histopatoloji raporu temel alınarak yapılabilir.

Fizik muayenede LİRK tanımı, klasik olarak rektal tuşede fıkse ya da komşu organlara yapışık bulgusu veren tümörlerdir.

Radyolojik olarak, MR'da mezorektal fasyaya en az 5 mm ilerlemiş tümörler ya da çevresel sınır pozitifliği riski taşıyan tümörler (primer tümör mezorektal fasyayı aşmış ya da 1-2 mm yaklaşmış) olarak tanımlanırlar.

Histopatolojik olarak ise rektum duvarını penetre eden (T3 ve T4) tümörler LİRK'dir. T3 tümörler, muskularis propriayı aşmış ve perirektal yağ dokusuna ulaşmış tümörlerdir. T3 tümörler, histopatolojik incelemede perirektal yağ dokusunda tümör invazyon derinliğine göre pT3a<1 mm, pT3b>1-5 mm, pT3c>5-15 mm ve pT3d>15 mm olmak üzere dörde ayrılır. pT3a ve pT3b (sınırlı T3 tümörler); yani perirektal yağ dokusuna invazyonun 5 mm'den daha az olduğu grup, görece daha iyi prognozlu, pT3c ve pT3d (ekstensif T3 tümörler); yani perirektal yağ dokusuna invazyonun 5 mm'den fazla olduğu tümörler görece daha kötü prognozlu kabul edilirler (30).

4.7. Tedavi

Günümüzde rektum kanseri tedavisinde en etkin yol cerrahidir. Amaç mümkün olan en az komplikasyonla tümör içeren segment ve tüm metastazların çıkarılmasıdır (31, 32). Bu amaçla yöntem çok distaldeki tümörlerde abdominoperineal rezeksiyon (APR) daha proksimal yerleşimli tümörlerde ise low anterior rezeksiyon (LAR)'dur.

Rezeksiyon sonrası görülen rekürrensler sağ kalım oranını düşürmekte ve yaşam kalitesini ileri derecede bozmaktadır. National Institutes of Health (NIH) tarafından 1990 yılında düzenlenen konsensus toplantısında Evre II-III rektal kanserlerin rekürrens riskinin fazla olduğu ve bu olgularda adjuvan tedavinin gerekli olduğu karara bağlanmıştır (33).

4.7.1. Cerrahi

Heald ve arkadaşları 5 olguda mezorektum içinde adenokarsinom odakları olduğunu göstererek yeni bir cerrahi girişim şekli olan total mezorektal eksizyonu (TME) tanımlamıştır. TME kısaca rektumun tamamen, tüm mezorektum ve fasiyası ile birlikte ve otonom sinir plexuslarının korunarak çıkarılmasıdır. Bu cerrahi yaklaşımla lokal rekürrens oranları %5-10 arasında bildirilmektedir (34, 35). Oysa sadece radikal cerrahi uygulanan gruplarda T1-2, N0 olgularda %10; T3, N0 olgularda %15-35; ve T3-4, N1-2 olgularda %45-60 olarak bildirilmektedir (36-38).

Cerrahi sonrası yapılan adjuvan tedavinin en belirgin üstünlüğü patolojik evreleme sonrası gerçek endikasyonu olan hastalarda tedavinin uygulanmasıdır. Buna karşın en büyük dezavantajı distal yerleşimli tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi şansının az olması ve

cerrahi sonrası oluşan hipoksik ortamda adjuvan tedavinin etkinliğinin azalabilmesidir. Ayrıca cerrahi alana olan yapışıklıklar nedeniyle ince barsak anslarının tedavi alanı içinde kalması komplikasyonları artırabilmektedir. APR sonrası perine de tedavi alanı içinde olacağı için yara komplikasyonlarında da artış görülebilir (31).

Gastrointestinal Tümör Study Group (GITSG) 7175 çalışmasında adjuvan tedavide postoperatif radyoterapi ya da kemoterapinin tek başına sağ kalım açısından cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Postoperatif kemoradyoterapi (KRT) uygulanan grupta ise 5 yıllık hastalıksız sağ kalım ve 5 yıllık tüm sağ kalım sonuçları anlamlı ölçüde daha iyidir (39).

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Medical Research Council (MRC) gibi araştırma grupları değişik fraksiyone doz ve fraksiyon sayılarında preoperatif radyoterapi uygulamışlardır. Tüm çalışmalarda ortak sonuç preoperatif radyoterapinin lokal kontrolü sağlamada sadece cerrahi yapılan gruba göre üstün olmasıdır (40-43).

Preoperatif tedavinin en büyük dezavantajı patolojik evrelemenin preoperatif dönemde yapılan radyolojik görüntüleme çalışmalarıyla yapılmasıdır. Yanlış evreleme olasılığı ve bazı hastalarda gereksiz tedavi uygulanması riski vardır. Buna karşın APR adayı bazı hastalarda tümör küçülmesi sonucu sfinkter koruyucu cerrahi şansının doğması büyük bir avantajdır. Ayrıca radyoterapinin operasyon öncesi yapılması radyoterapiye bağlı komplikasyon riskini azaltmaktadır. Operasyon sırasında cerrahi manüplasyonlar ile tümör ekilme riskinin de azaldığı vurgulanmaktadır (31).

Preoperatif uzun süreli uygulanan radyoterapi, 5-Fluorourasil (5-FU) ile kombine edildiğinde sinerjistik etki sağlanmaktadır. Preoperatif tedaviden 2-8 hafta sonra cerrahi uygulanmaktadır. İki hafta beklendiğinde komplet yanıt oranı %10 iken, 6-8 hafta beklendiğinde %26 olarak bulunmuştur (44).

4.7.2. Preoperatif KRT

Postoperatif KRT çalışmalarında elde edilen başarılı sonuçlar, preoperatif dönemde de radyoterapi ve kemoterapinin beraber kullanıldığı çalışmaların başlatılmasına neden olmuştur.

Yapılan faz II çalışma sonuçlarının sadece preoperatif radyoterapi ile elde edilen sonuçlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (45-49). Tam patolojik yanıt oranı sadece radyoterapi yapılanlarda %6-11 olarak bildirilirken, radyoterapi ve kemoterapinin birlikte

uygulandığı serilerde bu oran %20-%29 arasındadır. Ancak bu faz II çalışmalarda 5-FU'in diğer ilaçlarla birlikte kullanılması ve verilış şekli açısından önemli farklılıklar görölmektedir.

Preoperatif radyoterapi ve KRT'yi karşılaştıran 3 randomize çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır. FFCD 9203 çalışmasında hastalar radyoterapi ile kombine bolus 5FU ve 45 Gy radyoterapi kollarına randomize edilmiştir (50). Patolojik tam cevap oranları sırasıyla %11.4 ve %3.6 ($p<0,0001$), lokal yineleme oranları sırasıyla %8 ve %16.5 ($p<0,051$) olarak bulunmuştur. Ancak genel sağkalım farkı saptanmamıştır (50).

EORTC'nin çalışmasında 247 hasta randomize edilmiş ve preoperatif radyoterapi (34.5 Gy) ile KRT (aynı radyoterapi şeması ve ilk 4 gün 5 FU) grubu karşılaştırılmıştır. Her iki gruba da RT bitiminden 2 hafta sonra cerrahi uygulanmıştır. Hastalıksız sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmamış ancak genel sağkalımın preoperatif radyoterapi yapılan grupta sınırdan da olsa daha iyi olduğu bulunmuştur (%59, %46, $p=0.06$).

Benzer bir çalışma olan EORTC 22921'de hastalar preoperatif radyoterapi (45 Gy), preoperatif KRT (45 Gy Radyoterapi+5FU+Lökoverin), ek olarak adjuvan kemoterapi (5-FU+ Lökoverin) eklenmesiyle 4 kola randomize edilmiştir. Fransız çalışmasına benzer olarak preoperatif radyoterapi ve KRT kolları arasında 5 yıllık sağkalım farkı gözlenmemiştir ($p=0.84$). Tümör regresyonu KRT ve preoperatif radyoterapi kollarında sırasıyla %14 ve %5.3 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Preoperatif veya postoperatif kemoterapi eklenmesiyle lokal kontrol oranlarında anlamlı bir fark ($p=0,002$) oluşmuştur (51). Preoperative radyoterapi (50.4 Gy/1,8 Gy fraksiyonda/5,5 hafta), eş zamanlı bolus 5-FU+Lökoverin ve kısa dönem radyoterapi (25 Gy/5Gy fraksiyonda/5 gün) verilmesini karşılaştıran Polonya çalışmasında patolojik tam cevap oranları sırasıyla %15 ve %1 ($p<0.0001$), radyal sınır pozitiflik oranları sırasıyla %4 ve %13 olarak bulunmuştur. Sfinkterin korunması, lokal kontrol ve sağkalım farkı gözlenmemiştir (52).

Yapılmış olan ve devam eden birçok çalışmada kemoterapinin uygulanış şekli belirgin olarak farklılık göstermektedir. 5-FU bilinen radyasyon etkinliğini artırıcı etkisi sebebiyle radyoterapi ile eş zamanlı olarak kullanılmaktadır. Bazı çalışmalar bolus 5-FU, diğerleri ise lökoverin+5-FU birlikteliğini tercih etmektedir. Ancak Intergroup çalışmasının sonuçları düşük doz devamlı infüzyon 5FU'nun üstünlüğünü göstermiştir (53).

Mevcut veriler evre II veya evre III rektum kanseri olan hastalar için sürekli 5-FU infüzyonuyla birlikte preoperatif neoadjuvan eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapiyi izleyen mezorektal eksizyonla yapılan radikal rezeksiyon yaklaşımını desteklemektedir.

Preoperatif/postoperatif KRT tedavilerini karşılaştıran 4 adet çalışma yürütülmüştür. Upsala çalışmasında kısa süreli radyoterapiye (5.1 Gyx5 fraksiyone doz) karşı konvansiyonel fraksiyonlarda postoperatif 60Gy karşılaştırılmıştır. Preoperatif radyoterapi kolunda sağ kalımda anlamlı fark olmazken (%42'ye karşın %38) lokal nükste anlamlı (%13'e karşın %22) azalma ile sonuçlanmıştır (54).

RTOG 94-01/Intergroup 0417 ve NSABP R-03 yetersiz hasta sayısı nedeniyle erken kapatılmıştır. NSABP R-03 çalışması erken sonlanmasına rağmen 1 yıllık sonuçlar yayınlandığında preoperatif KRT kolunda %10'luk sfinkter korunma avantajı gösterilmiştir. Toksisite preoperatif kolda daha fazla olmakla birlikte anlamlı bir fark saptanmamıştır (55).

Üçüncü çalışma olan Alman çalışmasında (CAO/ARO/AIO-94) T3-T4/N+ hastalar preop KRT ve postop KRT kollarına randomize edilmiştir. Radyoterapi 50.4 Gy/1.8 Gy fraksiyonda/5,5 hafta, kemoterapi ise devamlı infüzyon 5-FU şeklinde uygulanmıştır. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından 2 grup arasında anlamlı fark oluşmazken, sfinkter korunması ve tümör regresyonunda preoperatif kol lehine istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (56).

Üstün hasta uyum oranı, daha iyi lokal kontrol, azalmış toksite ve aşağı yerleşimli tümörlerde artmış sfinkter koruyucu cerrahi oranı ile birlikte LİRK hasta grubu için preoperatif KRT bu çalışmadan sonra standart neoadjuvan tedavi haline gelmiştir (2).

4.8. Tanı

Rektum kanseri tanısında genel olarak, rektumun digital muayenesi, sigmoidoskopi/kolonoskopi, çift kontrastlı kolon grafileri ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Rektum kanserinin bölgesel evrelemesinde rektumun duvar tutulumu (T evreleme), tümörün perirektal yağlı dokuya ulaşması ve mezorektal fasya tutulumunun (visseral rektal fasya) değerlendirilmesi, lenf nodu tutulumunun saptanması (N evreleme) görüntüleme yöntemlerinin amacını oluşturur.

4.9. Evrelemede Kullanılan Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

4.9.1. ERUS

ERUS'un en önemli avantajı barsak duvar tabakalarını ve mural tümör penetrasyonunu göstermesidir. ERUS'da rektal tümör invazyonu farklı tabakaların distorsiyonu ve o bölgede bütünlük kaybı olarak izlenir (57). T ve N evreleme için doğruluk oranları sırasıyla %69-97 ve %62-82 arasında değişmektedir (57-59).

ERUS, küçük görüntüleme alanı nedeniyle; perirektal alana büyük ölçüde yayılan tümörün uzanımını ve periferik mezorektal lenf nodlarını görüntüleyememektedir. Stenoz

oluşturan tümörlerde uygulanamaması diğer dezavantajıdır. Rektosigmoid bileşkeye uzanan yüksek yerleşimli tümörler değerlendirilememektedir. Akustik penetrasyonun sınırlı derinliği göstermesi, T3 ve ileri evre tümörlerinin lokal yayılımını değerlendirmede engel oluşturmaktadır. Yüzeyel rektal tümörün evrelemesinde doğru ve güvenilir yöntem olmakla birlikte, mezorektal eksizyon planının değerlendirilmesinde uygun değildir (60).

4.9.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Uzaysal ve kontrast çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle rektal duvarın katlarının gösterilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yüzeyel tümörlerin değerlendirilmesinde düşük performansa sahiptir (60). T evrelemede BT'nin bildirilen doğruluk oranları yaklaşık % 73'tür (61).

4.9.3. MR

Rektum kanserinin preoperatif evrelemesinde MR ilk kez 1986'da Hodgman ve arkadaşları, Butch ve arkadaşları tarafından gövde sargısı ile kullanılmıştır. T evrelemedeki doğruluk oranları % 48-95 arasında bildirilmiştir (62,63).

Endoluminal sargıların kullanıma girmesiyle rezolusyon arttırılmış ve rektal duvar tabakaları detaylı olarak değerlendirilmiştir. T evrelemedeki doğruluk oranı %71-91 arasındadır. Endorektal MR ile ERUS karşılaştırıldığında başarı oranları birbirine yakın bulunmuştur (64-66). Görüntüleme alanının ERUS gibi sınırlı olması nedeniyle mezorektal faysa, yağ dokusu ve periferik lenf nodları değerlendirme yetersiz kalmıştır. Stenoz varlığı ERUS'da olduğu gibi sınırlayıcı bir faktördür (67). Stenoz oluşturan tümörlerde değerlendirmede zorluk, ağrı ve sargının yerleştirilmesindeki sıkıntılar tetkikin yapılmasını büyük ölçüde engeller (68).

Faz sıralı sargıların (phased array coil) kullanılmaya başlamasıyla MR de yüksek uzaysal çözünürlük, rektal duvar tabakalarının görüntülenebilmesi ve geniş görüntüleme alanıyla (FOV) hem yüzeyel hemde ileri rektal tümörlerin evrelendirilmesinde yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemi haline gelmiştir.

MR mukoza ve submukoza katmanlarının birbirinden ayırımında yetersiz kaldığından T1 ve T2 evreleri her zaman ayırt edemez. Muskularis propria ve perirektal yağ dokusu arasındaki sınır net izleniyorsa tümör evre T1 ya da evre T2 ile sınırlıdır. Bu alanda tümöral uzanımlar mevcutsa ya da sınır net izlenmiyorsa evre T3 ile uyumludur. Perirektal yağ tutulumu T2 ve T3 evrelerinin ayırımında kesin kriterdir. Evre T4 tümörde pelvik duvarlara ait musküler yapılar ve yayılıma bağlı komşu organlarda sinyal değişiklikleri izlenir (62).

4.10.İmmunohistokimyasal Belirleyiciler

4.10.1. Ki-67

İlk kez 1983 yılında Gerdes ve arkadaşları tarafından, hücre siklusuna bağımlı nükleer proliferasyon belirleyicisi olarak tanımlanmıştır. Gastrointestinal mukozadaki boyun hücrelerinde, epidermin bazal hücrelerinde, kortikal folliküllerin germinal merkez hücreleri gibi proliferatif hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (9).

Ki-67, 345 ve 395 kDa ağırlığında iki molekülden oluşan, 10. kromozom üzerine yerleşmiş, nonhiston nükleer proteindir. Hücre siklusunun G0 dışında kalan G1, G2, M ve S fazlarında eksprese edilir. Hücre proliferasyonunu gösteren Ki-67 nükleer immunoreaktivitesi ile tümör dokusundaki mitoz sayısı arasında iyi bir korelasyon vardır. Bu antikör yardımıyla belirli bir hücre populasyonunda büyüme fraksiyonunu tespit etmek mümkündür. Proliferasyon indeksi kabaca tümör evresi ile korelasyon gösterir. Bazı tümörlerin ayrıcı tanısında önemlidir. Proliferasyon oranı ile p53 geni anomalileri arasında aynı yönde güçlü bir ilişki bulunduğu ve bunun yanında meme, prostat, kolon, akciğer, karaciğer ve gastrik karsinomlarda, bazı lenfoma ve sarkomalarda olduğu gibi artmış proliferasyon olduğu belirtilmektedir. Tümörlerde Ki-67 ile büyüme fraksiyonlarını göstermenin sadece tanısal bir önemi yoktur, aynı zamanda birçok kanserde bağımsız bir prognostik değere sahiptir (9-11).

4.10.2. GLUT1 ve glukoz taşıyıcıları

Glukozu plazma membranından sitoplazmaya taşıma yeteneği bakterilerden memelilere kadar neredeyse tüm hücrelerde bulunan bir özelliktir. Membran transport sistemlerinin ana kategorilerinin çoğu glukoz transportu ile bir şekilde ilişkilidir. Memelilerde bu işlevi sodyum bağımlı “kotransporter”lar ve kolaylaştırılmış “uniporter”lar gerçekleştirir (69).

Glukoz taşıyıcıları, kolaylaştırılmış difüzyon transport sistemlerinin belki de en iyi çalışılmış olanlarıdır. Pasif taşıyıcılar enerjiden bağımsız olup, bir substratı konsantrasyon “gradient”ine uygun olarak taşır. En verimli çalışma koşulları, substratın ekstraselüler bölgede sabit ve yüksek bir konsantrasyonda bulunduğu durumlardır. Bu nedenle büyük oranda, kendi iç homeostazlarını koruyabilen çok hücreli organizmalarda görülürler (66).

Kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcılarının esas işlevi özellikle üç ana glukoz havuzu (kan, ekstraselüler sıvı, sitoplazma) arasında seçici yollar meydana getirmesidir. Glukozun vücutta farklı hücreler arasında, çeşitli metabolik durumlarda uygun dağılımı, farklı kinetik kapasitelerde glukoz taşıyıcısı izoformlarının dokuya özgü ekspresyonu ve regülasyonu ile sağlanır (69).

Kanser hücresinin büyümesi enerji gerektiren bir durumdur. Glukoz tutulumunda artış gereklidir. Glukoz taşıyıcıları üzerine yapılan çok sayıda çalışmada bugüne kadar tanımlanan 13 adet glukoz taşıyıcısı transmembran GLUT (=SLC2A; glukoz transporter) proteinleri halen üç grup halinde değerlendirilmekte olup, bunlardan en yaygını GLUT1'dir (70, 71).

GLUT proteinlerinin üç önemli özelliğinden bahsetmek gereklidir.

- 1- Glukoz taşıyıcıları glukoz ve diğer heksozları farklı etkinlik ve kinetiklerde taşırlar (örneğin; GLUT5 fruktoz taşıyıcısı),
- 2- İzofomlar dokuya özgü dağılım göstermekte ve genellikle bir hücrede birden fazla izofom görülmektedir,
- 2- Çoğu GLUT geninin ekspresyonu gelişimsel olarak düzenlenir. Erişkin dokularında endojen faktörler ile düzenlenen en az üç gen (GLUT1, GLUT2, GLUT4) bilinmektedir.

GLUT1, en yaygın izofom olup, dokuya özgü taşıyıcılara göre farklı miktarlarda ve oranlarda da olsa, çoğu fetal ve erişkin memeli hücre ve dokusunda bulunmaktadır. GLUT1 mRNA ekspresyonu oositten blastosite kadar tüm erken gelişim evrelerinde gösterilmiştir. Diğer evrelerde dağılım dokuya göre değişir.

GLUT1'in regülasyonu hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunların çoğu kültüre edilmiş insan hücreleri üzerindedir. Bu hücrelerin ana glukoz taşıyıcısının neredeyse her zaman GLUT1 olmasının hücre kültürü sırasında uğradıkları dediferansiyasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu aynı zamanda GLUT1 ekspresyonunun enerji ihtiyacının arttığı ve büyümenin uyarıldığı durumlarda arttığı yönündeki gözlemi de destekler. Forbol esterleri, sülfonil üreler, vanadat, butirat, hipoksi, tiroid hormonları, insülin, insülin-like growth faktör 1, platelet derived growth faktör, tumor nekrosis faktör, growth hormon, onkogenler ve birçok diğer etkenin GLUT1 ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. İnsülin, GLUT1 yanı sıra GLUT4 translokasyonu ile kan glukozunun düşürülmesinde rol oynamaktadır.

Kültüre edilmiş hücrelerde olduğu gibi, insan kanserlerinde de, GLUT1 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Meme, akciğer, kolon, serviks, over ve mide karsinomu ile mezotelyoma, seminom gibi birçok kanser türünde immunohistokimyasal yöntemle GLUT1 varlığı gösterilmiştir. Bunlardan bazılarında ekspresyon artışı, kötü prognoz, lenf nodu metastazı ve mortalitede artış ile ilişkilendirilmiştir (12).

4.11. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv görüntüleme yöntemidir. PET'de diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif

işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak O-15 gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid) sisteme uygun yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır. PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan; karbon (C), oksijen (O), flor (F) ve azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Radyoaktif olmayan bu moleküller gibi vücuda girerek aynı fizyolojik ve moleküler yollardan geçerek, saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde takip edilmektedirler. Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır (3).

Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe F-18 için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür. Birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 kiloelektron volt enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Annihilasyon) adı verilir (3).

Pozitronun salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede aldığı mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi hesaplama hatalarına da neden olur (4, 72).

4.11.1. Dedektör ve Kristal Yapıları

PET kameralarının gantri ünitesinde diğer Nükleer Tıp görüntüleme cihazlarında olduğu gibi, hastadan gelen gama ışınları dedeksiyon kristalleri ile etkileşerek elektronik sinyallere dönüştürülür. PET detektörleri, pozitron yok olması sonucu ortaya çıkan yüksek enerjili (511 keV) gama ışınlarıyla etkileşimlere uygun olan Bizmut Germanyum Oksit (BGO), Gadolinyum Silikat Oksit (GSO), Lutesyum Silikat Oksit (LSO), Lutesyum Yitrium Silikat Oksit (LYSO), Yitrium Okzosilikat (YSO) ve Baryum Florid (BaF₂) gibi yüksek yoğunluklu kristaller içerir (73, 74). PET kameralarda küçük kübik yapıdaki kristaller hastanın içinden geçeceği, halkasal bir boşluk oluşturacak şekilde sıralanmışlardır (73).

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılardaki (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır. Çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörü gelen gama fotonu tam

olarak durdurabilmeli, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturabilmelidir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce dedektör bulunur. Dedektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur (75).

4.11.2. PET Görüntüleme Yöntemleri

PET taramalarını 2 (2D) veya 3 (3D) boyutlu olarak yapmak mümkündür. 2D görüntülemelerde dedektörler arasına kurşun veya tungsten septalar konulmak suretiyle saçılmış radyasyonun dedektörlere ulaşması önlenir. Bu şekilde yapılan taramalarda toplam sayım yaklaşık %10-15 oranında azalmakla birlikte görüntü kalitesinde belirgin iyileşme sağlanır. PET görüntülemelerde genel kural olarak, toplam sayımın yeterli olduğu durumlarda mutlaka 2D tarama yapılır. Dedektörler arasında septalar olmaksızın yapılan taramalara ise 3D tarama adı verilir. Bu tip taramalarda her dedektör daha geniş alandan sayım alır. Sayım hızı yaklaşık 5-6 katına çıkar. Bu nedenle 3D taramalarda daha az miktarlarda görüntüleme ajanı kullanarak daha kısa süreler içerisinde tetkiki tamamlamak mümkündür (3).

4.11.3. Atenüasyon Düzeltme

Gama ışınları vücuttan geçerken, enerjilerinin bir kısmını kaybeder. Buna atenüasyon denir. Farklı dokular yoğunluklarının farklı olması nedeni ile gama ışınlarının enerjisini farklı oranlarda azaltırlar. Vücuttaki radyoaktivite dağılımının doğru görüntüsünü oluşturabilmek için çeşitli doku ve organların atenüasyonları dikkate alınmalıdır (76).

PET görüntülemelerde kullanılan gama fotonlarının enerjilerinin yüksek olması (511 keV) soğurulmanın belli bir oranda sınırlı kalmasını sağlasa da yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etmek için bir düzeltmenin yapılması gerekir. Bu işleme soğurulmanın düzeltilmesi (atenüasyon düzeltmesi) adı verilir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler PET tarama öncesi 511 keV enerjili bir nokta kaynak (Ge-68 gibi) veya X-ışın BT görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır. Her görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır (3). Konvansiyonel PET tarayıcılarında dedektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum(Ge)-68 veya Sezyum(Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek PET/BT hibrid sistemleri elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır (77). PET tarayıcılarında düzeltme gerektiren tek problem atenüasyon değildir. Tarayıcı tarafından algılanan tüm olaylar “gerçek” anihilasyon olayları değildir. Bazı

“rastgele” koincidans olayları veya “saçılma” da algılanabilir. Rastgele koincidans olayları aslında farklı pozitron bozunmalarından oluşmuş iki fotonun aynı anda dedektöre çarpmasıyla oluşur. Saçılma ise fotonlardan birisinin hastanın bir atomuna çarparak sapması ve yön değiştirmesidir (76).

4.11.4. PET Görüntüleme ve Kullanım Alanları

PET görüntülemede kullanılan radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri 1.3 dakika (dk) ile 110 dk arasında değişmektedir. Fiziksel yarı ömür radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her radyonüklid için karakteristiktir. PET ajanlarının kısa fiziksel yarı ömürlere sahip olması, görüntüleme merkezlerini kendi üretimlerini yapmaya zorlamaktadır. PET çalışmalarında %90 oranında Flor-18 (F-18) işaretli bileşikler kullanılmaktadır. F-18’in fiziksel yarı ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) bölgesel glukoz metabolizmasını kullanarak, F-18 NaF kemik tümörlerinde, C-11 metionin aminoasit uptake veya protein sentezi basamaklarında kullanılarak görüntülemede kullanılmaktadır. Bu maddeler PET görüntülemede sık kullanılan ajanlardan birkaçıdır (78).

4.11.5. F-18 FDG Tutulumunda Genel Prensipler

Partikül hızlandırıcıda H₂O-18 hedefinin protonlarla ışınlanması sonucunda O-18 (p,n) F-18 reaksiyonu ile elde edilen F-18, fiziksel yarı ömrü 109.8 dk olan radyoaktif bir elementdir. Otomatik sentez ünitesinde "SN₂ Nucleophilic Substitution" yöntemine göre elde edilen F-18 FDG, izotonik sodyum klorür içinde steril, ajirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, intravenöz (İV) yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili γ ışınları nükleer tıpta tanı amacıyla görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG birincil enerji kaynağı olarak glukozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Verilere göre uygulama esnasında PET tarama işleminin sonlandırılmasını gerektirecek yan etki veya advers olay rapor edilmemiştir. Ancak nadir ve geçici olarak hipotansiyon, hipo veya hiper glisemi ve alkalen fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir. F-18 FDG rutin kullanım için FDA onayı almıştır (79).

Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Onkolojide F-18 FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde

kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign hücrelerde artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür (80). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (GLUT1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT1 ve GLUT3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, F-18 FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (81).

F-18 FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren F-18 FDG, heksokinaz enzimi ile F-18 FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı F-18 FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (82). Düşük glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki F-18 FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, F-18 FDG görüntüleri rölatif glikoliz hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp hücrelerinde ve tümörlerde enjeksiyondan 45-60 dk sonra ulaşılır (83).

F-18 FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral apse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine zamana bağlı olarak artış gösteren geç döneme kadar izlenen F-18 FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (72).

F-18 FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki F-18 FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (81). F-18 FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. F-18 FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi (370-740 MBq) F-18 FDG'nin İV enjeksiyonundan yaklaşık 60 dk sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır (3).

4.11.6. F-18 FDG Normal Vücut Biyodağılımı

Dolaşımdan glukoz taşıyıcı proteinler aracılığı ile hücre içerisine transport edilen F-18 FDG vücutta glukoz ile oldukça benzer biyodağılım gösterir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler F-18 FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda F-18 FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Diğer organların da büyük bir çoğunluğu hücre içerisine girene kadar F-18 FDG'yi glukozdan ayırt edemezler. Enjekte edilen F-18 FDG'nin %16'sı ilk bir saat içerisinde, %50'si ise yaklaşık 2 saat içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (3,4,72).

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeni ile genellikle çok yoğun F-18 FDG tutulumuna sahiptir (3). Bu nedenle rutin kullanımda tüm vücut görüntülemeye kranyum görüntü alanına alınmamaktadır. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller ve dil kökünde düşükten orta düzeye kadar, glukoz sekresyonu nedeni ile de tükürük bezlerinde düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Myokardial F-18 FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve glisemi düzeyine göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde F-18 FDG'ye ait myokard aktivitesi izlenir (78).

F-18 FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesanede yoğun aktivite izlenir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusunda değişik düzeyde aktivite tutulumu saptanabilir. Karaciğerde hafif düzeyde heterojen F-18 FDG tutulumu sıklıkla izlenir. Dalakta normalde hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye sekonder tutulum diffüz olarak artabilir (78).

Kas tutulumu normalde düşük iken, test öncesi yoğun egzersize bağlı olarak artmış tutulum izlenebilir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı ve iyileşmekte olan kırıklar da artmış F-18 FDG tutulumu gösterebilir. F-18 FDG-PET'te kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir (78). Kemoterapi sonrası yenilenen kemik iliğine bağlı olarak, ilk bir ay içerisinde artmış kemik iliği aktivitesi, granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak da kemik iliğinde diffüz artmış F-18 FDG akümüasyonu görülebilir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir (78).

Düz kaslardaki peristaltizme bağlı olarak gastrointestinal sistemde, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzey ve paternde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren kadınlarda meme dokusunda değişik düzeyde F-18 FDG tutulumu gözlenebilmektedir (78).

4.11.7. Standart Uptake değeri (SUV)

PET'in en önemli özelliklerinden biri sonuçların sayısal olarak raporlanabilmesidir. Bu amaçla klinik çalışmalarda vizüel değerlendirmeyi desteklemek amacıyla yarı sayısal bir değer kullanılır. Tümörlerde F-18 FDG tutulumu değişiklik göstermektedir. Pek çok tümör yüksek oranda tutulum gösterirken, düşük grade lenfomalar, karsinoid tümör, bronkoalveoler karsinom, renal karsinom, tiroid ve prostat kanserleri gibi kanser tiplerinde F-18 FDG tutulumu düşüktür (5).

Bir lezyondaki F-18 FDG tutulum oranına SUV denilmektedir. SUV; lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan yarısayısal bir parametredir. SUV değerinin belirlenmesinde çizile ilgi alanı (Region of interest; ROI) içerisindeki F-18 FDG akümüasyonu, enjekte edilen total F-18 FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu düzeltme sayesinde farklı hastalardaki F-18 FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV değeri seçilmiş ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (5).

$$SUV = \frac{Akt_{voi} (mCi/ml)}{Akt_{doz} (mCi) / Ağırlık (kg)}$$

Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir (5).

SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. SUVortalama (SUVort), lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki piksellerin SUV'larından hesaplanan ortalama değerdir. Elle çizilen ROI alanında alınan SUVort değeri subjektif olup çok tercih edilen yöntem değildir. Standart olarak hesaplanan alanlarda (fixed size region) SUVort hesaplanması bu değişkenliği azaltır. ROI en yoğun sayımın olduğu alan merkez alınarak çizilir böylece kişisel farklılıklar ortadan kalkar. Ancak bu değer de tümörün boyutundan etkilenir. Örneğin 15x15mm ROI 4 cm'lik tümörde kullanılırsa gerçeğe yakın değerler verir. Ancak 2 cm'lik bir tümörde aynı ROI ile %18 oranında daha düşük SUVort değeri bulunur. Tedaviye yanıt değerlendirmede, tümör boyutu 4 cm'den 2 cm'e hiçbir metabolik aktivitesinde değişiklik olamadan azalmış ise 'fixed size region' yönteminden dolayı hatalı olarak SUVort değeri %18 azalmış gibi değerlendirilecektir (5). $SUV_{ROI1.2}$ yaklaşık 1.2cm

çapında dairesel ROI (aksiyel planda) en yüksek uptake izlenen alana yerleştirilir. Bu yöntem son zamanlarda literatürde SUVort değeri kullanılmak ise önerilen bir yöntemdir (84).

SUVmaksimum (SUVmaks) lezyonda en yüksek piksel değerdir. Gürültüden fazla etkilenir. Genelde gerçek değer in altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir (5).

4.12. Kolorektal Tümörlerde F-18 FDG PET

Aşırı enerji gereksinimleri nedeniyle normale göre daha yüksek oranda glukoz kullanan malign dokular F-18 FDG-PET görüntülerinde yüksek foton sayımı veren dokular olarak gözükür. Çoğu malign tümörde olduğu gibi epitelyal gastrointestinal kanal tümörlerinin büyük kısmında glikoliz artışı olduğu için, F-18 FDG-PET görüntülemeye genellikle kolaylıkla tespit edilebilmektedirler.

4.12.1. Primer tümör tanısı ve taramasında F-18 FDG-PET

Primer kolon kanserlerinin F-18 FDG afiniteleri yüksektir. Bu nedenle F-18 FDG PET ile kolorektal kanserlerinin primer tanısı olasıdır (6, 7). Ancak kolonda izlenebilen fizyolojik F-18 FDG tutulumu ve benign kolon poliplerinin malignite düzeyinde F-18 FDG tutulumu göstermesi primer tanıda PET'in birincil yöntem olmasını ve tarama testi olmasını engellemektedir.

Fizyolojik kolon tutulumu etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak hem mukozadaki glandüler yapıların hem de kolondaki mevcut lenfoid dokunun bunda etkili olduğu düşünülmektedir. Fizyolojik kolon tutulumları genellikle diffüz ve tubuler yapıda olduklarından genellikle ayırt edilebilirler.

Başta tubulovillöz adenomlar olmak üzere tüm kolon polipleri maligniteyi taklit eden ölçülerde F-18 FDG tutulumu gösterebilmektedir. Özellikle 13mm'den büyük poliplerde %90 oranında patolojik düzeyde artmış F-18 FDG tutulumu görülmektedir (85). Ayrıca displazi arttıkça F-18 FDG tutulumu arttığı gösterilmiştir (86). Bu nedenle PET görüntülerinde gastrointestinal kanalda izlenen fokal artmış F-18 FDG tutulumu odaklarının kolonoskopik değerlendirilmesi önerilmektedir.

4.12.2. Preoperatif evrelemede F-18 FDG PET

Lokal infiltrasyonun belirlenmesinde yetersiz çözümleme gücü ve anatomik detayı tam gösterememesi nedeniyle F-18 FDG-PET rolü yoktur. Entegre PET/BT sistemlerinde bu yetersizlik kısmen giderilmiştir. Lenf bezi tutulumunun belirlenmesinde boyuta bağlı değerlendirme yapan ultrasonografi, BT ve MR gibi konvansiyonel yöntemlerin duyarlılığı yetersizdir (87,88). Metabolik aktiviteye göre değerlendirme yapan PET'in avantajları olsa da

sınırlı uzaysal rezolüsyonu nedeniyle küçük lenf bezlerini ve tümöre çok yakın lenf bezlerini atlayabilmesi PET'in bu konuda yetersiz kalmasına neden olmaktadır (89). Ancak lenf nodu tutulumunu araştıran çalışmalar halen devam etmektedir.

Kolorektal kanserler uzak metastaz evrelemesinin önem kazandığı tümörlerin başında gelir. Diğer birçok tümörün aksine kısıtlı uzak metastazlar, özellikle karaciğerde ise primer cerrahi tedavi için kontraendikasyon oluşturmamaktadır. PET ve PET/BT ile yapılan evrelemede yaklaşık 1/3 hastada tedavi yaklaşımı değişmektedir.

4.12.3. Nüksler ve F-18 FDG PET

BT, nükslerin saptanmasında kullanılan rutin görüntüleme yöntemidir. BT'nin bu konudaki doğruluğu %25-73 arasında değişmektedir (90). Ayrıca BT cerrahi sonrası oluşan nedbe dokusunu lokal nüksten ayırt etmede oldukça başarısızdır (91).

F-18 FDG PET'in kolorektal kanserlerdeki nüks belirlemede etkinliği çok sayıda araştırmada ortaya konmuştur (92). F-18 FDG PET tüm vücut görüntüleme ile hem lokal nüksler hem uzak metastazlar erken dönemde etkin olarak ortaya konmaktadır. Bu konuda yapılan bir meta-analizde F-18 FDG PET'in duyarlılığı %95-99 (ortalama %97), özgüllüğü %65-88 (ortalama %76)'dır (92). Özellikle konvansiyonel görüntülemelerin normal olduğu ancak açıklanamayan CEA yüksekliği olan hastalarda nükslerin saptanmasında F-18 FDG PET kullanımı tercih edilmelidir.

BT ile karşılaştırmalı çalışmalarda F-18 FDG PET akciğer hariç diğer lokalizasyonlarda nükslerin belirlenmesinde BT'ye üstün olduğu bildirilmektedir (93). Akciğer metastazlarında her iki yöntem eşit duyarlılık gösterirken, en büyük fark abdomen, pelvis ve retroperitonda görülmüştür.

Batın ultrasonografisi, BT, MR, kolonoskopi ve toraks BT gibi konvansiyonel yöntemlerle değerlendirilen lokal nükslü hastaların sadece 1/4'ü ameliyattan gerçekten fayda görebilmekte iken, büyük kısmında saptanamayan metastazlar nedeniyle erken relaps görülmektedir (94). F-18 FDG PET ile özellikle abdominal lenf bezlerinde ve akciğerlerde %15-32 oranında beklenmeyen metastazlar gösterilebilmektedir (95-97).

4.12.4. Tedaviye yanıtın izlenmesi ve F-18 FDG PET

Çoğu solid tümörde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulamasından sonra tümördeki metabolik aktivitenin azalması, tedaviye iyi yanıtın göstermektedir. Anrezektabl karaciğer metastazlarında kemoterapiden 4-5 hafta sonra F-18 FDG uptake azalması tedaviye klinik cevabın iyi olacağının göstergesidir. F-18 FDG tutulumu azalmayan hastalarda ise tedavi şemasının değiştirilmesi önerilmektedir (8).

Radyoterapi sonrası oluşan nekrozun tümör nükslerinden ayrılmasında F-18 FDG PET kullanımı faydalıdır (95, 98). Ancak radyoterapi sonrası erken dönemde oluşan enflamatuvar değişiklikler F-18 FDG PET değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu nedenle radyoterapi sonrası kontrol F-18 FDG PET görüntülemenin en az 3 ay, ideal olarak 6ay sonra yapılması önerilmektedir. Rektal kanserli hastalarda kombine KRT sonuçlarının gösterilmesinde F-18 FDG PET etkili bulunmuştur (99). F-18 FDG PET lokal ileri evre rektal kanserlerde preoperatif tedavi yanıtı belirlemede ve buna göre prognoz öngörmede de kullanılmıştır. 15 hastayı içeren bir araştırmada neoadjuvan KRT sonrası SUVmaks değerinin azalma oranı değerlendirilmiştir. Ortalama 42 ay takip sonrası hastalıksız kalan hastalarda SUVmax değeri azalma oranı ortalama %69 iken, aynı dönemde nüks gelişen hastalarda bu oran ortalama %37 bulunmuştur (100,101).

5.GEREC VE YÖNTEMLER

5.1. Hasta Grubu

Kasım 2009-Şubat 2012 tarihleri arasında biyopsi ile rektum kanseri tanısı almış, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Nükleer tıp bölümünde evreleme için F-18 FDG PET/BT çekimi yapılan ve kayıtları prospektif olarak tutulan hastalar incelendi.

Olguların tedavisi multidisipliner olarak DEÜTF Kolon ve Rektum Kanser Konseyinde (Genel Cerrahi, Nükleer Tıp, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Radyoloji Anabilim Dalları, Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dallarından oluşan) tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı, WHO performans durumu ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı.

Konseyde LİRK olarak değerlendirilen, neoadjuvan KRT uygulanıp tedavi cevabı için F-18 FDG PET/BT çekimi yapılmış olan 29 hasta tespit edilmiş ve tamamı çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma protokolü 257/2009 protokol numarası ile 17 Eylül 2009 tarih ve 16/01/2009 nolu karar numarası ile DEÜTF Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Ek1).

5.2. Neoadjuvan KRT

Tüm hastalara eş zamanlı neoadjuvan KRT, protokolü doğrultusunda radyoterapi ile beraber santral damar yolundan 5-FU 225 mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofski performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle takip edildi. Olgular kemoterapi süresince toksisite yönünden WHO toksisite derecelendirme kriterlerine göre değerlendirildi. Radyoterapi planlaması çekilen BT’de elde edilen 3 boyutlu görüntülere paralel olarak tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre sağlam dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımı ile yapıldı. Ameliyat öncesi radyoterapi yüksek enerjili (6-23 mV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45 -50,4 Gy doz, 1.8 Gy’lik fraksiyonlar halinde 25-28 gün süreyle uygulandı. Planlanan hedef alanın sınırları, ön arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde, üst sınır sakral promontoryumun 1.5 cm üzerine, alt sınır tümörün 5 cm aşağısını, lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu, ön sınır T3 hastalıkta simfisis pubisin arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliak lenf düğümlerini de içererek simfisis pubisin önünden geçecek şekilde planlandı.

5.3. Cerrahi tedavi

Hastalarda cerrahi tedavi neoadjuvan KRT tedavi bitiminden 6-10 hafta sonra yapıldı. Tüm hastalara küratif, TME tekniğine uygun radikal rezeksiyon yapıldı. Cerrahi sırasında diseksiyonun, tümörün en distal ucundan en az 2 cm daha distale ilerletilemediği durumlarda negatif cerrahi sınırı sağlayabilmek için hastalara APR uygulandı. Diseksiyonun tümörün en distal ucundan en az 2 cm daha distale ilerletilebildiği ve negatif cerrahi sınırın güvenle sağlanabildiği hastalarda sfinkter kotuyucu cerrahi (SKC) işlemleri (LAR, very low anterior rezeksiyon; VLAR, kolorektal/koloanal anastomoz) yapıldı. Anastomoz yapılan hastalarda koruyucu ileostomi açıldı.

5.4. Patoloji

Hastaların operasyon materyalleri Collage of American Pathologists (CAP) kriterlerine uygun olarak DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi (102). Hastaların tümör regresyon dereceleri (TRG) değerlendirilirken üç evreli bir sınıflama sistemi olan Wheeler regresyon sınıflama sistemi (103) kullanıldı (Tablo3).

TRG değerlendirmesi	
TRG1	Sterilizasyon veya sadece küçük bir mikroskopik alanda adenokarsinom odağı ve artmış fibrozis
TRG2	Artmış fibrozis ve makroskopik hastalık izlenmesi
TRG3	Fibrozis'in az olması ya da hiç olmaması ve belirgin makroskopik hastalık

Tablo. 3 Wheeler regresyon skorlaması TRG: tümör regresyon grade

Hastaların tanı için yapılmış biopsi materyalleri ve cerrahi preperatlarından tümör dokusu bulunanlara immünohistokimyasal olarak GLUT1 ve Ki-67 boyamaları yapılmıştır. Biyopsi ve radikal cerrahi materyallerinin tümör içeren formalin fikse parafine gömülü doku bloklarından hazırlanan 5 mikron metre kalınlığındaki doku kesitleri, poli-l-lizin kaplı lamlara alındı. 37derece santigratta gece etüvde bekletilen kesitler 1 saat 60 derece santigratta etüvde bekletildi. Ksilol (5 dk), %99, %96, %90, %80 (her biri 2 dk) alkol serilerinden sonra distile suya alındı. PT modülde (DAKO) antijen retrival işlemi için 95 derece santigratta 20 dk kaynatıldı ve 5 dk yıkama solüsyonunda (wash buffer) bekletildi.

Otomatik boyama cihazına (Dako; Autostainer Link48) alınan kesitlere aşağıdaki işlemler uygulandı:

- Yıkama (wash buffer)

- İnkübasyon: Envision FLEX Peroksidaz Blocking Reagent: 5 dk (100 ml)
- Yıkama (wash buffer)
- İnkübasyon: Primer antikor: 40 dk (100 ml)
- Yıkama (wash buffer)
- İnkübasyon: Envision FLEX Horseradish Peroksidaz: 20 dk
- Yıkama (wash buffer)
- 5 dk bekletme
- Yıkama (wash buffer)
- İnkübasyon: Substrate working solution 10 dk (200 ml)
- Yıkama (wash buffer)
- Yıkama (distile su):10 dk

Cihaz dışında, Emallume Mayer's Hematoksilen 5 kez batırılıp çıkarılan kesitler hafif açık musluk suyu altında akan su berraklaşana kadar beklentildi. %80, %90, %96, %99 (her biri 2 dk) alkol serilerinden sonra ksilole (5 dk) alındı ve lamel ile kapatıldı.

Kullanılan primer antikorlar:

Ki-67 (prediluted, PRM325AA, Biocare Medical)

GLUT1 için HIF-1 Alpha (dil: 1/300, cme349A Biocare Medical)

Değerlendirme yöntemi: ki-67 ve HIF-1 alfa için değerlendirmede en çok ekspresyon olan alanlardaki 1000 hücre sayılarak pozitif hücre sayısı belirlenmiştir.

5.5. Yüksek Rezolüsyonlu Pelvik MR

İncelemelerin tümü 1.5 Tesla MR cihazında (Philips Achiva Release 8, Eindhoven, Hollanda) faz dizilimli 4 kanallı yüzeyel sargı kullanılarak yapıldı. Tüm hastalarda yağ baskısız turbo spin echo (TSE) T2 ağırlıklı sekans ile sagittal, rektum tümörüne paralel (parakoronal) ve dik (paraaksiyel) görüntüler elde edildi (Tablo 4). İnceleme öncesi rektal temizlik yapılmadı. Ancak antiperistaltik ajan (20 mg Hyosin N Butilbromür) verildi.

Repetetion time(TR)	4500 msn
Effective echo time (TE)	120 msn
Echo train length	16
Matrix	256 x 512
Field of view (FOV)	180 mm (aksiyal) 220 mm (sagital ve koronal)
Kesit kalınlığı	3 mm
Gap	0.8 mm

Tablo 4 MR çekim parametreleri

MR görüntüleri radyolog tarafından tekrar incelenerek, lenf nodu pozitifliği, tümör boyutları açısından ve radyolojik evreleme açısından değerlendirilmiştir.

5.6. PET/BT Protokolü

Hastalara biopsi ile rektum kanseri tanısı konulduktan sonra neoadjuvan tedavi öncesi ve tedavi cevabı değerlendirme amacıyla tedavi sonrası aynı protokol kullanılarak F-18 FDG PET/BT yapılmıştır.

Hastalar F-18 FDG enjeksiyonundan 30 dk öncesi Pozitif kontrast madde olarak suda çözünür non-iyonik 50 mg kontrast madde (sodium ioxitalamat, meglumine ioxitalamat) 1 lt içme suyunun içerisine karıştırılarak veya negatif kontrast madde 1 lt içme suyu içerisine 125 ml laktuloz karıştırılarak hazırlanmaktadır. Hastalar rutin olarak aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilmiştir. 6 saat açlık sonrası 7-15mCi (259-555 MBq) F-18 FDG İV enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 1 saat sonra (erken) görüntüleme yapılmıştır. Atenuasyon düzeltme için düşük doz BT kullanılmıştır. 100 mAs ve 120kVp değeri, kesit kalınlığı 5mm, rotasyon süresi 0.5 saniye (sn), 39mm/sn yatak hızı, matriks 512x512 ve supin pozisyonda kranyumdan uyluğa doğru BT görüntüleri elde edilmiştir. BT görüntülerini takiben kafa tabanından, proksimal uyluğa doğru supin pozisyonda 9 yatak pozisyonu, her yatak pozisyonu 2 dk olmak üzere PET görüntüleri alınmıştır. Enjeksiyondan 2 saat sonra (geç görüntüleme) batin için karaciğer üst kesiminden proksimal uyluğa kadar aynı protokolde PET-BT incelemesi tekrarlanmıştır. PET-BT cihazı Philips Gemini TF olup, 3D mod, rezolüsyonu 4.7 mm, kristali LYSO, kristal boyutları 4x4x22 mm, kristal sayısı 28.336, dedektör pixelar, transvers FOV 576 mm, aksiyel FOV 180 mm'dir. Rekonstrüksiyon için iterativ algoritma kullanılmıştır.

5.6.1. PET-BT Değerlendirme:

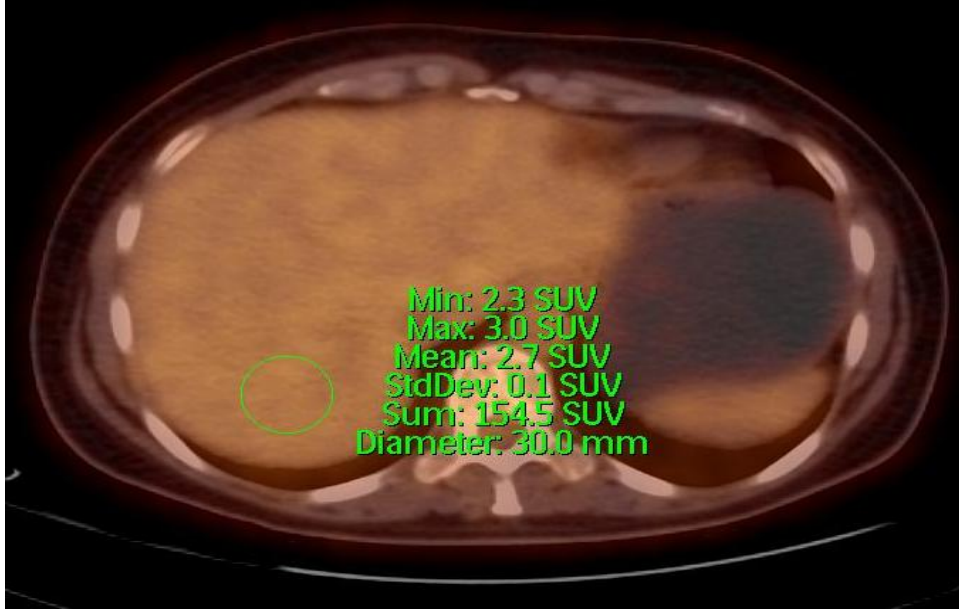
Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) erken ve geç PET-BT'leri nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Primer kitlenin SUVmaks ve merkezi en yüksek aktivitenin olduğu piksel olmak üzere çapı 1.2cm dairesel olarak çizilen ROI alanlarındaki SUVmaks, SUVort değerleri TÖ ve TS erken ve geç görüntülerde ayrı olmak üzere hesaplanmıştır (resim 1).



Resim 1 Tümörde merkezi en yüksek aktivitenin olmak üzere çapı 1.2 cm olma üzere çizilen ROI.

SUVmaks ve ROI 1.2 SUVmaks değerleri aynı olduğu için ayrı değerlendirilmemiştir. Karaciğer sağ üst lob posteriora 3 cm çaplı ROI çizilerek karaciğer SUVmaks ve SUVort değerleri TÖ ve TS erken ve geç görüntüler için ayrı olmak üzere hesaplanmıştır (resim 2).



Resim 2 Karaciğerden TÖ ve TS elde edilen SUVmaks ve SUVort değerleri için çizilen 3 cm çapındaki ROI.

Aşağıda belirtilen tüm parametreler primer kitle (T) için verilmiştir.

TÖe T SUVmaks: Tedavi öncesi 60. dk tümör SUVmaks değeri,

TÖe T SUVort: Tedavi öncesi 60. dk tümör SUVort değeri,

TÖe KC SUVmaks: Tedavi öncesi 60. dk karaciğer SUVmaks değeri,

TÖe KC SUVort: Tedavi öncesi 60. dk karaciğer SUVort değeri,

TÖg T SUVmaks: Tedavi öncesi 120. dk tümör SUVmaks değeri,

TÖg T SUVort: Tedavi öncesi 120. dk tümör SUVort değeri,

TÖg KC SUVmaks: Tedavi öncesi 120. dk karaciğer SUVmaks değeri,

TÖg KC SUVort: Tedavi öncesi 120. dk karaciğer SUVort değeri,

TSe T SUVmaks: Tedavi sonrası 60. dk tümör SUVmaks değeri,

TSe T SUVort: Tedavi sonrası 60. dk tümör SUVort değeri,

TSe KC SUVmaks: Tedavi sonrası 60. dk karaciğer SUVmaks değeri,

TSe KC SUVort: Tedavi sonrası 60. dk a karaciğer SUVort değeri,

TSg T SUVmaks: Tedavi sonrası 120. dk tümör SUVmaks değeri,

TSg T SUVort: Tedavi sonrası 120. dk tümör SUVort değeri,

TSg KC SUVmaks: Tedavi sonrası 120. dk karaciğer SUVmaks değeri,

TSg KC SUVort: Tedavi sonrası 120. dk karaciğer SUVort değeri.

Tümör için TÖ ve TS erken ve geç görüntüler arasında SUVmaks ve SUVort farkları ve retansiyon oranı (RO); tedavi öncesi SUV değerinden tedavi sonrası SUV değerinin farkının tedavi öncesi SUV değerine oranlanması ile hesaplanır (104).

$$\Delta \text{ Te SUVmaks} = \text{TÖe T SUVmaks} - \text{TSe T SUVmaks}$$

$$\text{RO Te SUVmaks} = (\text{TÖe T SUVmaks} - \text{TSe T SUVmaks}) \times 100 / \text{TÖe T SUVmaks}.$$

Literatürde değişik tümör gruplarında PET-BT kullanılarak tedavi cevabının değerlendirildiği çalışmalarda; T/KC oranları kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan parametreler T SUVmaks/KC SUVort ve T SUVort/KC SUVort oranlarıdır (105). Bizde çalışmamızda TÖ ve TS erken ve geç görüntüler için T SUVmaks/KC SUVort ve T SUVort/KC SUVort oranlarını hesaplanmıştır.

$$\text{TÖe T SUVort/KC SUVort} = \text{TÖe T S SUVort} / \text{TÖe KC SUVort},$$

$$\text{TÖe T SUVmaks/KC SUVort} = \text{TÖe T SUVmaks} / \text{TÖe KC SUVort},$$

$$\text{TÖg T SUVort/KC SUVort} = \text{TÖg T SUVort} / \text{TÖg KC SUVort},$$

$$\text{TÖg T SUVmaks/KC SUVort} = \text{TÖg T SUVmaks} / \text{TÖg KC SUVort}$$

$$\text{TSe T SUVort/KC SUVort} = \text{TSe T SUVort} / \text{TSe KC SUVort},$$

$$\text{TSe T SUVmaks/KC SUVort} = \text{TSe T SUVmaks} / \text{TSe KC SUVort}$$

$$\text{TSg T SUVort/KC SUVort} = \text{TSg T SUVort} / \text{TSg KC SUVort},$$

$$\text{TSg T SUVmaks/KC SUVort} = \text{TSg T SUVmaks} / \text{TSg KC SUVort}.$$

Ayrıca PERCIST değerlendirme kriterlerinde tavsiye edilen şekilde yağsız vücut kitlesi (Lean body mass = LBM) değerleri ile düzeltme faktörü uygulanarak SUVmaks ve SUVort değerleri hesaplanmıştır (84).

LBM ise aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır;

$$\text{LBM(kg) (kadın)} = 1.07 k - 148 (\text{kilo/boy cm})^2$$

$$\text{LBM (kg) (erkek)} = 1.1 k - 128 (\text{kilo/boy cm})^2$$

$$\text{LBM SUV} = \frac{\text{Aktroi (mCi/ml)}}{\text{Aktdoz (mCi) / LBM}}$$

Aşağıdaki parametreler LBM düzeltmesi uygulanarak elde edilmiştir.

LBM TÖe T SUVmaks: Tedavi öncesi 60. dk tümör LBM SUVmaks değeri,

LBM TÖe T SUVort: Tedavi öncesi 60. dk tümör LBM SUVort değeri,

LBM TÖe KC SUVmaks: Tedavi öncesi 60. dk karaciğer LBM SUVmaks değeri

LBM TÖe KC SUVort: Tedavi öncesi 60. dk karaciğer LBM SUVort değeri,

LBM TÖg T SUVmaks: Tedavi öncesi 120. dk tümör LBM SUVmaks değeri,

LBM TÖg T SUVort: Tedavi öncesi 120. dk tümör LBM SUVort değeri,

LBM TÖg KC SUVmaks: Tedavi öncesi 120. dk karaciğer LBM SUVmaks değeri

LBM TÖg KC SUVort: Tedavi öncesi 120. dk karaciğer LBM SUVort değeri,

LBM TSe T SUVmaks: Tedavi sonrası 60. dk tümör LBM SUVmaks değeri,

LBM TSe T SUVort: Tedavi sonrası 60. dk tümör LBM SUVort değeri,

LBM TSe KC SUVmaks: Tedavi sonrası 60. dk karaciğer LBM SUVmaks değeri,

LBM TSe KC SUVort: Tedavi sonrası 60. dk karaciğer LBM SUVort değeri,

LBM TSg T SUVmaks: Tedavi sonrası 120. dk tümör LBM SUVmaks değeri

LBM TSg T SUVort: Tedavi sonrası 120. dk tümör LBM SUVort değeri,

LBM TSg KC SUVmaks: Tedavi sonrası 120. dk karaciğer LBM SUVmaks değeri

LBM TSg KC SUVort: Tedavi sonrası 120. dk karaciğer LBM SUVort değeri.

5.7. İstatiksel analiz

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken Windows için 2011 KB.SAG.034 (201138) numaralı projeden alınan SPSS 20.0 paket programı paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu bulunan p değeri <0.05 ise anlamlı olarak kabul edilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bağımlı iki grupta normal dağılmayan sayısal veriler karşılaştırılırken Wilcoxon Sign testi, bağımsız iki grupta normal dağılmayan sayısal veriler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kruskal Walls testi bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında tercih edilmiştir. Hasta grupları kategorik veriler içerdiği için SUV parametreleri ile korelasyon bakılmasında Kendall's korelasyon testi, immünohistokimyasal boyanma parametreleri ile SUV değerleri arası korelasyon araştırılırken ise Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.

6. BULGULAR

Yirmidokuz hastaya neoadjuvan KRT sonrası cerrahi uygulandı. Hastaların 9'una APR, 18'ine LAR, 2'sine VLAR olmak üzere küratif amaçlı rezeksiyon uygulandı. Değerlendirme 29 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların 14 erkek (%48) ve 15 kadın (%52) idi. Yaş ortalaması 62 ± 11 yıl, dağılım aralığı 34-80 yıl olarak hesaplandı. MR'a göre tümörlerin rektumda yerleşimleri 10 (%35) alt, 12 (%41) orta ve 7 (%24) üst rektumda idi. Hastaların tümüne neoadjuvan KRT için; radyoterapi ile eş zamanlı 5-FU infüzyon şeklinde uygulandı. Radyoterapi 1.8 Gy 25 fraksiyonda 45 Gy olarak 13 (%45), 28 fraksiyonda 50.4 Gy 16 (%55) hastaya uygulandı. Hastaların tamamına neoadjuvan KRT sonrası MR yapılmıştı. Ancak neoadjuvan KRT önce 2 hastaya MR yapılmamış, 27 hastaya yapılmıştı. Hastalara ait demografik veriler tablo 5'de verilmiştir.

Özellik		
Demografik Veriler	Ortalama yaş	62 $\pm$ 11 yıl (34-80) yıl
	Cinsiyet	Erkek
		Kadın
Kemoterapi	5-FU	29 (%100)
Radyoterapi Dozu	45 Gy (1.8 fraksiyonda 25 seans)	13 (%45)
	50.4 Gy (1.8 fraksiyonda 28 seans)	16 (%55)
Operasyon Şekli	LAR	18 (%62)
	VLAR	2 (%7)
	APR	9 (%31)
Tümör Yerleşim Yeri	Alt	10 (%35)
	Orta	12 (%41)
	Üst	7 (%24)

Tablo 5 Demografik veriler

TÖ ve TS tümörden hesaplanan SUV parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı. TS tümörden hesaplanan SUV parametreleri genel olarak TÖ göre

azalmıştı. Hem TÖ erken ve geç görüntülerden, hem de TS erken ve geç görüntülerden tümörden hesaplanan SUV parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (tablo 6 ve 7). Geç görüntülerden elde edilen tüm SUV parametreleri erken görüntülerdeki tüm SUV parametrelerinden yüksek olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası karaciğerden hesaplanan SUV parametreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hem TÖ hem de TS erken ve geç görüntülerde hesaplanan KC SUVort ve LBM KC SUVort değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Karaciğerden hesaplanan SUVort ve LBM SUVort değerlerinin geç görüntülerde erken görüntülere göre bir miktar azaldığı dikkati çekmiştir. SUVmaks ve LBM SUVmaks değerlerinde erken ve geç görüntüleme arasında fark yoktu (tablo 8).

Erken	TÖ	TS	p
T SUVmaks	17.3 ± 7.4	5.9 ± 3.2	<0.001*
T SUVort	11.8 ± 4.7	4.4 ± 2.2	<0.001*
T SUVort/KC SUVort	5.2 ± 2.6	2.0 ± 1.2	<0.001*
T SUVmaks/KC SUVort	7.7 ± 4.1	2.7 ± 1.6	<0.001*
LBM T SUVmaks	12.2 ± 5.2	4.3 ± 2.6	<0.001*
LBM T SUVort	8.4 ± 3.6	3.2 ± 1.8	<0.001*

Tablo 6 TÖ ve TS erken görüntülerde tümör SUV parametreleri. p değerleri TÖ ve TS için SUV değerleri arası anlamlılıkları ifade etmektedir. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.

Geç	TÖ	TS	p
T SUVmaks	21.5 ± 10.2	7.3 ± 4.4	<0.001*
T SUVort	14.6 ± 6.4	5.4 ± 2.8	<0.001*
T SUVort/KC SUVort	7.8 ± 4.6	3.0 ± 2.0	<0.001*
T SUVmaks/KC SUVort	11.6 ± 7.0	4.0 ± 3.0	<0.001*
LBM T SUVmaks	15.4 ± 7.6	5.5 ± 3.6	<0.001*
LBM T SUVort	10.5 ± 4.8	4.0 ± 2.3	<0.001*

Tablo 7 TÖ ve TS geç görüntülerde tümör SUV parametreleri. p değerleri TÖ ve TS için SUV değerleri arası anlamlılıkları ifade etmektedir. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.

TÖ	Erken	Geç	p
KC SUVmaks	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.7	0.567
KC SUVort	2.4 ± 0.6	2.1 ± 0.5	<0.001*
LBM KC SUVmaks	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.4	0.721
LBM KC SUVort	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.3	<0.001*
TS			
KC SUVmaks	2.7 ± 0.7	2.6 ± 0.6	0.265
KC SUVort	2.3 ± 0.4	2.0 ± 0.4	<0.001*
LBM KC SUVmaks	1.9 ± 0.3	1.9 ± 0.4	0.304
LBM KC SUVort	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.3	<0.001*

Tablo 8 Karaciğer SUV parametreleri. p değerleri erken ve geç görüntüler için SUV değerleri arası anlamlılıkları ifade etmektedir. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.

Hastaların neoadjuvan KRT öncesi ve sonrası MR ve patolojiye göre T ve N evrelemesi tablo 9'da verilmiştir.

Evreleme	TÖ MR		TS MR		Patoloji (yPTN)	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
T0 N0					5	18
Tx N1c					1	3
T1 N0					1	3
T2 N-			14	48	4	14
T2 N+	1	4	2	7		
T3 N-	6	22	3	10	11	38
T3 N+	15	55	6	21	2	7
T4 N-			-		4	14
T4 N+	5	19	4	14	1	3
TOPLAM	27	100	29	100	29	100

Tablo 9 TÖ ve TS MR ve patolojiye göre T ve N evrelemeleri verilmiştir. Tedavi öncesi 2 hastaya MR yapılmadığından TÖ MR verileri 27 hasta üzerinden verilmiştir.

Çalışma grubumuz patolojik değerlendirme ve MR verilerine göre tedavi yanıtı açısından 8 farklı şekilde gruplandırılmıştır. Patolojik tam cevap varlığı, TRG, makroskopik tümör varlığı, belirgin fibrozis varlığı, TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi, TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre T evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre N evre gerilemesi olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Gruplardaki hasta dağılımları tablo 10'da verilmiştir.

Patolojik Değerlendirme		Hasta Sayı (%)	Toplam Sayı
TRG	TRG1	12 (%41)	29
	TRG2	10 (%35)	
	TRG3	7 (%24)	
Tam Cevap	var	5 (%17)	29
	yok	24 (%83)	
MakroskopikTümör	var	17 (%59)	29
	yok	12 (%41)	
Belirgin Fibrozis	var	22 (%76)	29
	yok	7 (%24)	
TÖ MR'a Göre Patolojik T ve N Evre Gerilemesi			
TÖ MR Göre Patolojik T Evre Gerilemesi	var	13 (%48)	27
	yok	14 (%52)	
TÖ MR Göre Patolojik N Evre Gerilemesi	var	17 (%63)	27
	yok	10 (%37)	
TÖ-TS MR'a Göre T ve N Evre Gerilemesi			
TÖ-TS MR Göre T Evre Gerilemesi	var	14 (%52)	27
	yok	13 (%48)	
TÖ-TS MR Göre N Evre Gerilemesi	var	9 (%33)	27
	yok	18 (%67)	

Tablo 10 Patoloji ve/veya MR'a göre değerlendirmede tedavi cevabı açısından oluşturulan alt gruptaki hasta dağılımları.

TRG Grubu:

Patolojik olarak elde edilen TRG değerleri açısından hastalar 3 gruba ayrıldığında; TRG1 12 (%41) hasta, TRG2 10 (%35) hasta, TRG3 7 (%24) hasta vardı. TRG göre oluşturulan 3 grup için TSg T SUVort/KC SUVort ($p=0.047$) ve LBM TSg T SUVort ($p=0.036$) değerleri arası fark anlamlı saptandı. Diğer SUV parametrelerinde gruplar arası fark yoktu. TS elde edilen SUV prametreleri ile TRG dereceleri orta düzeyde korelasyon vardı. TSg T SUVort/KC SUVort korelasyon derecesinin en yüksek saptandığı parametre idi (Tablo 11).

	TRG derecesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p	Korelasyon (r, p)
TSe T SUVmaks	1	4.5 $\pm$ 1.2	0.143	0.304 0.042*
	2	5.6 $\pm$ 2.2		
	3	8.5 $\pm$ 5.2		
TSe T SUVort	1	3.5 $\pm$ 0.9	0.087	0.341 0.023*
	2	4.3 $\pm$ 1.5		
	3	6.3 $\pm$ 3.6		
TSg T SUVmaks	1	5.6 $\pm$ 1.5	0.069	0.355 0.026*
	2	6.9 $\pm$ 2.5		
	3	12.3 $\pm$ 7.6		
TSg T SUVort	1	4.3 $\pm$ 1.2	0.060	0.382 0.016*
	2	5.2 $\pm$ 1.6		
	3	8.7 $\pm$ 4.7		
Δ Te SUVmaks	1	14.4 $\pm$ 9.2	0.357	-0.210 0.158
	2	9.8 $\pm$ 6.6		
	3	9.0 $\pm$ 4.8		
RO Te SUVmaks	1	69.5 $\pm$ 17.0	0.190	-0.264 0.076
	2	57.9 $\pm$ 26.6		
	3	52.6 $\pm$ 20.8		
TSe T SUVort/KC SUVort	1	1.5 $\pm$ 0.5	0.080	0.348 0.019*
	2	2.1 $\pm$ 0.7		
	3	2.9 $\pm$ 1,9		
TSe T SUVmaks/KC SUVort	1	1.9 $\pm$ 0.7	0.128	0.312 0.036*
	2	2.7 $\pm$ 1.1		
	3	3.9 $\pm$ 2.7		
TSg T SUVort/KC SUVort	1	2.0 $\pm$ 0.8	0.047*	0.432 0.013*
	2	2.8 $\pm$ 1.0		
	3	4.7 $\pm$ 3.0		
TSg T SUVmaks/KC SUVort	1	2.6 $\pm$ 1.0	0.062	0.415 0.016*
	2	3.7 $\pm$ 1.4		
	3	6.7 $\pm$ 4.7		
LBM TSe T SUVmaks	1	3.2 $\pm$ 0.9	0.231	0.258 0.083
	2	4.1 $\pm$ 1.8		
	3	6.3 $\pm$ 4.4		
LBM TSe T SUVort	1	2.5 $\pm$ 0.7	0.190	0.276 0.064
	2	3.1 $\pm$ 1.2		
	3	4.7 $\pm$ 3.0		
LBM TSg T SUVmaks	1	3.9 $\pm$ 1.1	0.064	0.376 0.018*
	2	5.2 $\pm$ 1.9		
	3	9.5 $\pm$ 6.4		
LBM TSg T SUVort	1	3.0 $\pm$ 0.8	0.036*	0.429 0.007*
	2	3.9 $\pm$ 1.2		
	3	6.7 $\pm$ 4.0		

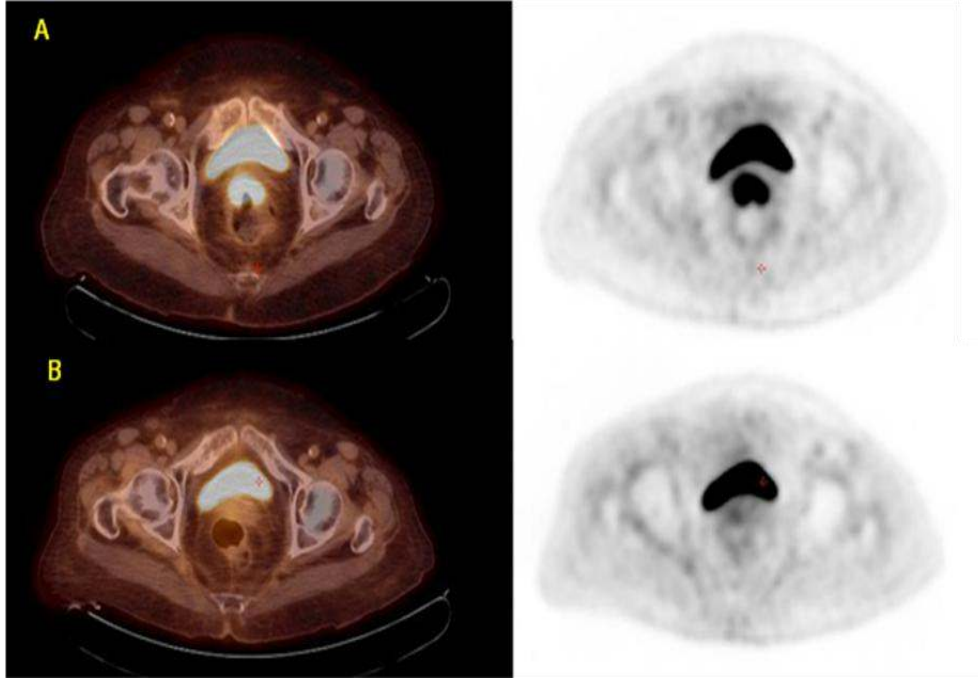
Tablo 11 TRG alt grupları için SUV parametreleri verilmiştir. p: TRG gruplar arası fark anlamlılık derecesi, korelasyon: kendall korelasyon testi. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.

Tam Cevap Grubu

Hastalar patolojik olarak tam cevap ile tam cevap oluşmamış olarak iki gruba ayrıldığında, tam cevap olan 5 (%17) hasta, tam cevap olmayan 24 (%83) hasta vardı. Tam cevap oluşmuş hasta örneği resim 3'de verilmiştir. Grup ortalamaları arasındaki fark araştırıldığında, tam cevap veren hastalarda TSg T SUVmaks, TSg T SUVort, LBM TSg T SUVmaks ve LBM TSg T SUVort değerleri tam cevap oluşmayan gruba göre düşüktü. Diğer parametreler arası fark anlamlı bulunmadı. Karaciğer değerine oran olarak hesaplanan T/KC değerleri açısından bakıldığında erken SUV parametrelerinin de (TSe T SUVort/KC SUVort, TSe T SUVmaks/KC SUVort, TSg T SUVort/KC SUVort ve TSg T SUVmaks/KC SUVort değerleri) tam cevap veren grupta düşük olduğu izlendi (tablo 12).

	Tam Cevap	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	4.0 $\pm$ 0.7	0.073
	yok	6.3 $\pm$ 3.4	
TSe T SUVort	var	3.1 $\pm$ 0.4	0.078
	yok	4.7 $\pm$ 2.4	
TSg T SUVmaks	var	4.5 $\pm$ 0.8	0.012*
	yok	8.0 $\pm$ 4.6	
TSg T SUVort	var	3.6 $\pm$ 0.8	0.025*
	yok	5.9 $\pm$ 2.9	
Δ Te SUVmaks	var	11.2 $\pm$ 9.7	0.729
	yok	11.6 $\pm$ 7.3	
RO Te SUVmaks	var	63.2 $\pm$ 22.8	0.862
	yok	61.0 $\pm$ 22.3	
TSe T SUVort/KC SUVort	var	1.2 $\pm$ 0.2	0.028*
	yok	2.2 $\pm$ 1.2	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	var	1.5 $\pm$ 0.3	0.038*
	yok	2.9 $\pm$ 1.7	
TSg T SUVort/KC SUVort	var	1.5 $\pm$ 0.2	0.011*
	yok	3.2 $\pm$ 1.9	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	var	1.9 $\pm$ 0.3	0.006*
	yok	4.4 $\pm$ 2.9	
LBM TSe T SUVmaks	var	2.8 $\pm$ 0.7	0.083
	yok	4.6 $\pm$ 2.8	
LBM TSe T SUVort	var	2.2 $\pm$ 0.5	0.094
	yok	3.4 $\pm$ 1.9	
LBM TSg T SUVmaks	var	3.2 $\pm$ 0.8	0.015*
	yok	6.0 $\pm$ 3.7	
LBM TSg T SUVort	var	2.5 $\pm$ 0.7	0.025*
	yok	4.4 $\pm$ 2.4	

Tablo 12 Tam cevap grubu SUV parametreleri verilmiştir. * p<0.05 istatiksel anlamlı.



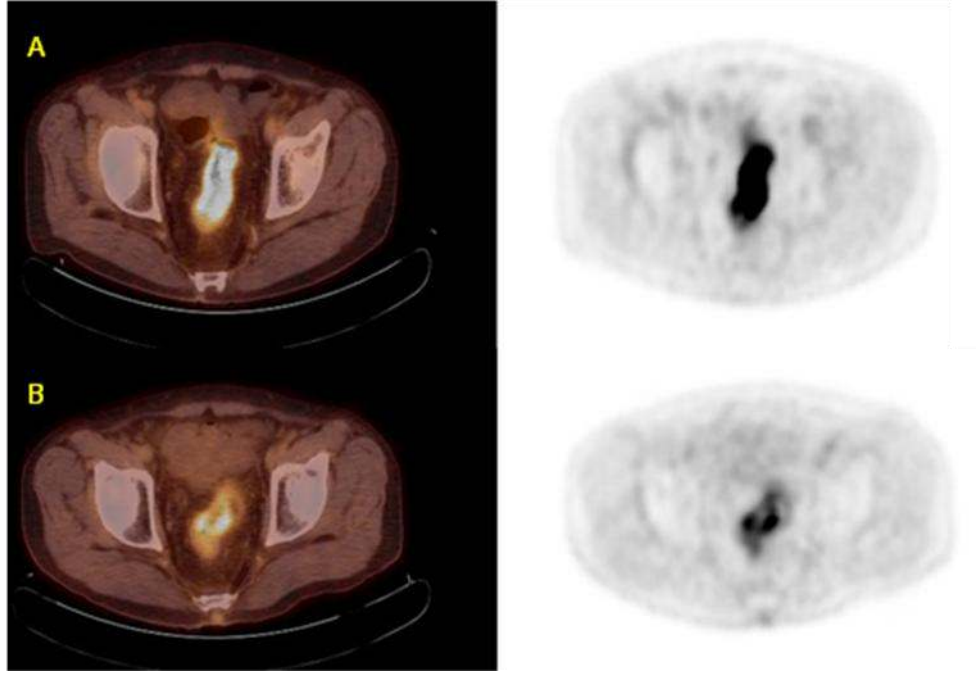
Resim 3 Neoadjuvan KRT sonrası patolojik tam cevap olmuş hastanın F-18 FDG PET görüntüleri. Neoadjuvan KRT sonrası patolojik parsiyel yanıt oluşmuş hastanın F-18 FDG PET görüntüleri. TÖ görüntüde (A) tümörde yoğun F-18 FDG tutulumu izleniyor (SUVmaks:19.5) TS görüntüde (B) tümörde F-18 FDG tutulumu tama yakın azalıyor (SUVmaks:3.3).

Makroskopik Tümör Var Olan Grup

Patolojik olarak cerrahi materyalde makroskopik tümör görülen (TRG2 ve TRG3) 17 (%59) hasta, makroskopik tümör olmayan (TRG1) 12 (%41) hasta vardı. Makroskopik olarak tümör izlenen ancak TS parsiyel yanıt oluşmuş hasta örneği resim 5'de verilmiştir. SUV parametreleri açısından TSg T SUVort, LBM TSg T SUVmaks ve LBM TSg T SUVort değerleri makroskopik tümör olmayan grupta istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşüktü. TSg T SUVmaks değeri arası fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0.051$). T/KC değerleri açısından bakıldığında ise hem erken hem geç görüntülerde fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer parametreler arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo13).

	Makroskopik Tümör	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	yok	4.5 $\pm$ 1.2	0.084
	var	6.8 $\pm$ 3.9	
TSe T SUVort	yok	3.5 $\pm$ 0.9	0.054
	var	5.1 $\pm$ 2.7	
TSg T SUVmaks	yok	5.6 $\pm$ 1.5	0.051
	var	8.8 $\pm$ 5.4	
TSg T SUVort	yok	4.3 $\pm$ 1.2	0.031*
	var	6.5 $\pm$ 3.4	
Δ Te SUVmaks	yok	14.4 $\pm$ 9.1	0.156
	var	9.5 $\pm$ 5.7	
RO Te SUVmaks	yok	69.5 $\pm$ 17.0	0.101
	var	55.7 $\pm$ 23.8	
TSe T SUVort/KC SUVort	yok	1.5 $\pm$ 0.5	0.027*
	var	2.4 $\pm$ 1.3	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	yok	1.9 $\pm$ 0.7	0.046*
	var	3.2 $\pm$ 1.9	
TSg T SUVort/KC SUVort	yok	2.0 $\pm$ 0.8	0.019*
	var	3.5 $\pm$ 2.1	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	yok	2.6 $\pm$ 1.0	0.025*
	var	4.8 $\pm$ 3.3	
LBM TSe T SUVmaks	yok	3.2 $\pm$ 0.9	0.121
	var	5.0 $\pm$ 3.2	
LBM TSe T SUVort	yok	2.5 $\pm$ 0.7	0.101
	var	3.8 $\pm$ 2.2	
LBM TSg T SUVmaks	yok	3.9 $\pm$ 1.1	0.031
	var	6.8 $\pm$ 4.4	
LBM TSg T SUVort	yok	3.0 $\pm$ 0.8	0.018*
	var	4.9 $\pm$ 2.8	

Tablo 13 Makroskopik tümör var olan grup SUV parametreleri verilmiştir. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.



Resim 4 Neoadjuvan KRT sonrası patolojik parsiyel yanıt oluşmuş hastanın F-18 FDG PET görüntüleri. TÖ görüntüde (A) tümörde yoğun F-18 FDG tutulumu izleniyor (SUVmaks:14.0) TS görüntülerde (B) tümörde F-18 FDG tutulumu azalıyor (SUVmaks: 6.7).

Fibrozis Grubu

Patolojik olarak cerrahi materyalde belirgin fibrozis rapor edilen (TRG1 ve TRG2) 22 (%76) hasta, belirgin fibrozis izlenmeyen 7 (%24) hasta vardı. SUV parametreleri açısından TSg T SUVmaks ($p=0.047$) ve LBM TSg T SUVort ($p=0.047$) değerleri fibrozisin belirgin olduğu grupta istatistiksel anlamlı düşük hesaplanmıştır. TSg T SUVort ($p=0.051$) ise anlamlılık sınırına oldukça yakın bulundu (Tablo 14).

	FibrozisVarlığı	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	5.0 $\pm$ 1.8	0.097
	yok	8.5 $\pm$ 5.2	
TSe T SUVort	var	3.9 $\pm$ 1.2	0.063
	yok	6.3 $\pm$ 3.6	
TSg T SUVmaks	var	6.2 $\pm$ 2.1	0.047*
	yok	12.3 $\pm$ 7.6	
TSg T SUVort	var	4.7 $\pm$ 1.4	0.051
	yok	8.7 $\pm$ 4.7	
Δ Te SUVmaks	var	12.3 $\pm$ 8.2	0.386
	yok	9.0 $\pm$ 4.7	
RO Te SUVmaks	var	64.2 $\pm$ 22.1	0.169
	yok	52.6 $\pm$ 20.8	
TSe T SUVort/KC SUVort	var	1.8 $\pm$ 0.7	0.169
	yok	2.9 $\pm$ 1.9	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	var	2.3 $\pm$ 1.0	0.203
	yok	3.9 $\pm$ 2.7	
TSg T SUVort/KC SUVort	var	2.4 $\pm$ 1.0	0.078
	yok	4.7 $\pm$ 3.0	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	var	3.1 $\pm$ 1.3	0.092
	yok	6.7 $\pm$ 4.7	
LBM TSe T SUVmaks	var	3.6 $\pm$ 1.4	0.169
	yok	6.3 $\pm$ 4.4	
LBM TSe T SUVort	var	2.8 $\pm$ 1.0	0.139
	yok	4.7 $\pm$ 3.0	
LBM TSg T SUVmaks	var	4.5 $\pm$ 1.6	0.074
	yok	9.5 $\pm$ 6.4	
LBM TSg T SUVort	var	3.4 $\pm$ 1.1	0.047*
	yok	6.7 $\pm$ 4.0	

Tablo 14 Cerrahi materyalde patolojik fibrozis varlığına göre SUV parametreleri verilmiştir.

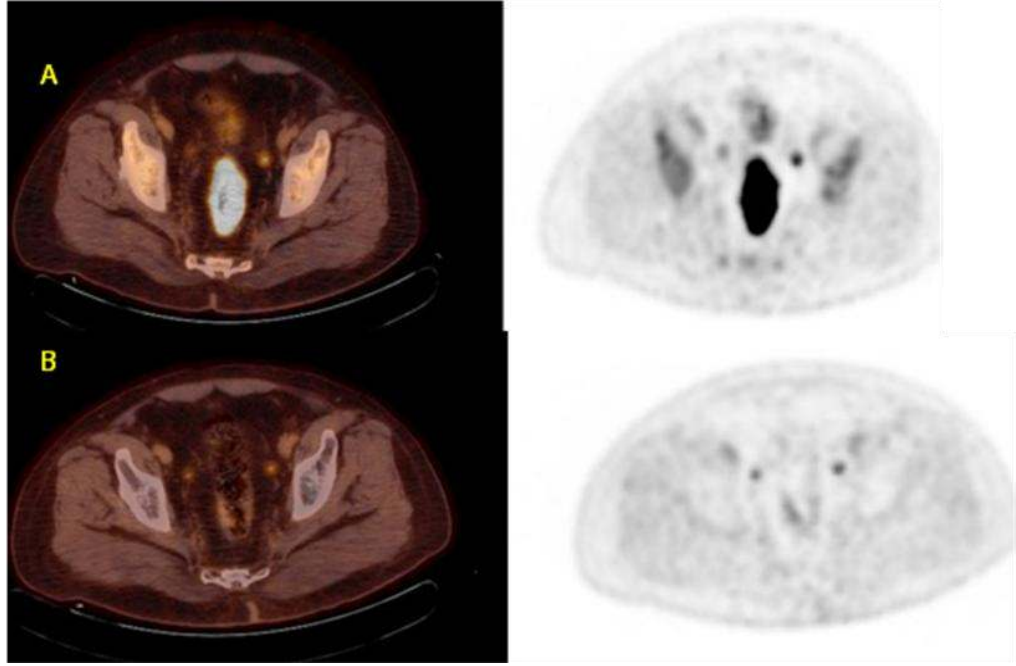
* p<0.05 istatistiksel anlamlı.

TÖ MR'a Göre Patolojik T Evre Gerilemesi

Neoadjuvan KRT öncesi yapılan MR'da saptanan T evresi ile patolojide saptanan T evresi karşılaştırıldığında; T evre gerilemesi olan 13 (%48) hasta, T evre gerilemesi olmayan 14 (%52) hasta vardı. T evre gerilemesi olan hasta örneği resim 5'de verilmiştir. SUV parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 15).

	T Evre Gerilemesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	5.5 $\pm$ 3.0	0.409
	yok	6.4 $\pm$ 3.6	
TSe T SUVort	var	4.2 $\pm$ 2.2	0.285
	yok	4.8 $\pm$ 2.4	
TSg T SUVmaks	var	7.0 $\pm$ 3.9	0.531
	yok	7.8 $\pm$ 5.0	
TSg T SUVort	var	5.1 $\pm$ 2.5	0.384
	yok	5.9 $\pm$ 3.2	
Δ Te SUVmaks	var	11.3 $\pm$ 8.4	0.627
	yok	12.1 $\pm$ 7.5	
RO Te SUVmaks	var	60.8 $\pm$ 21.8	0.923
	yok	61.1 $\pm$ 24.2	
TSe T SUVort/KC SUVort	var	1.9 $\pm$ 1.3	0.225
	yok	2.2 $\pm$ 1.1	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	var	2.5 $\pm$ 1.7	0.225
	yok	2.9 $\pm$ 1.7	
TSg T SUVort/KC SUVort	var	2.8 $\pm$ 2.3	0.227
	yok	3.0 $\pm$ 1.6	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	var	3.9 $\pm$ 3.5	0.227
	yok	4.0 $\pm$ 2.4	
LBM TSe T SUVmaks	var	4.2 $\pm$ 2.7	0.593
	yok	4.5 $\pm$ 2.8	
LBM TSe T SUVort	var	3.1 $\pm$ 2.0	0.497
	yok	3.4 $\pm$ 1.9	
LBM TSg T SUVmaks	var	5.3 $\pm$ 3.6	0.586
	yok	5.7 $\pm$ 3.8	
LBM TSg T SUVort	var	3.8 $\pm$ 2.3	0.384
	yok	4.3 $\pm$ 2.5	

Tablo 15 TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri verilmiştir.



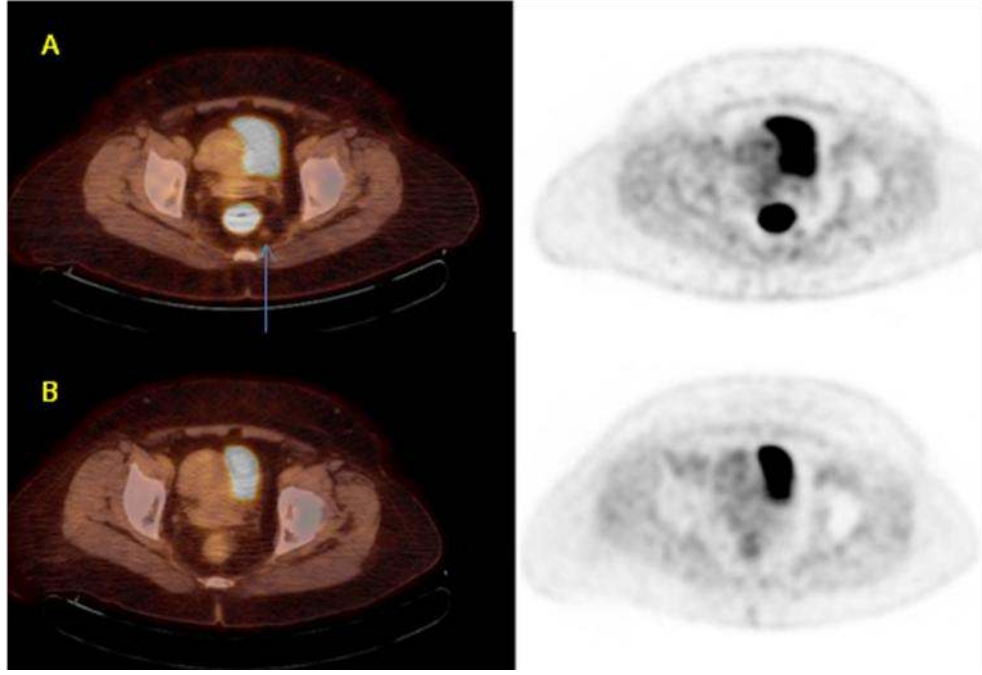
Resim 5 Neoadjuvan KRT öncesi çekilen pelvik MR ile patolojik değerlendirme karşılaştırıldığında T evre gerilemesi olan hastaya ait F-18 FDG PET görüntüleri. TÖ görüntüde (A) tümörde belirgin artmış F-18 FDG tutulumu izleniyor (SUVmaks:29.7) TS görüntülerde (B) tümörde F-18 FDG tutulumu belirgin azalıyor (SUVmaks: 4.3).

TÖ MR'a Göre Patolojik N Evre Gerilemesi

Neoadjuvan KRT öncesi yapılan MR'da saptanan N evresi ile patolojide saptanan N evresi karşılaştırıldığında; N evre gerilemesi olan 17 (%63) hasta, N evre gerilemesi olmayan 10 (%37) hasta vardı. N evre gerilemesi olan hasta örneği resim 6'da verilmiştir. SUV parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

	N Evre Gerilemesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	5.9 $\pm$ 3.4	0.900
	yok	6.1 $\pm$ 3.2	
TSe T SUVort	var	4.5 $\pm$ 2.3	0.880
	yok	4.7 $\pm$ 2.3	
TSg T SUVmaks	var	7.6 $\pm$ 4.4	0.428
	yok	7.1 $\pm$ 4.7	
TSg T SUVort	var	5.6 $\pm$ 2.8	0.515
	yok	5.2 $\pm$ 3.0	
Δ Te SUVmaks	var	10.9 $\pm$ 7.5	0.616
	yok	13.0 $\pm$ 8.6	
RO Te SUVmaks	var	60.5 $\pm$ 23.3	1.000
	yok	61.7 $\pm$ 22.7	
TSe T SUVort/KC SUVort	var	1.9 $\pm$ 1.1	0.393
	yok	2.3 $\pm$ 1.3	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	var	2.6 $\pm$ 1.7	0.422
	yok	3.0 $\pm$ 1.7	
TSg T SUVort/KC SUVort	var	2.8 $\pm$ 1.7	0.971
	yok	3.0 $\pm$ 2.2	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	var	3.8 $\pm$ 2.5	0.772
	yok	4.1 $\pm$ 3.5	
LBM TSe T SUVmaks	var	4.3 $\pm$ 2.7	0.880
	yok	4.4 $\pm$ 2.8	
LBM TSe T SUVort	var	3.2 $\pm$ 1.8	0.880
	yok	3.4 $\pm$ 2.1	
LBM TSg T SUVmaks	var	5.6 $\pm$ 3.4	0.396
	yok	5.3 $\pm$ 4.2	
LBM TSg T SUVort	var	4.1 $\pm$ 2.2	0.428
	yok	3.9 $\pm$ 2.7	

Tablo 16 TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri verilmiştir.



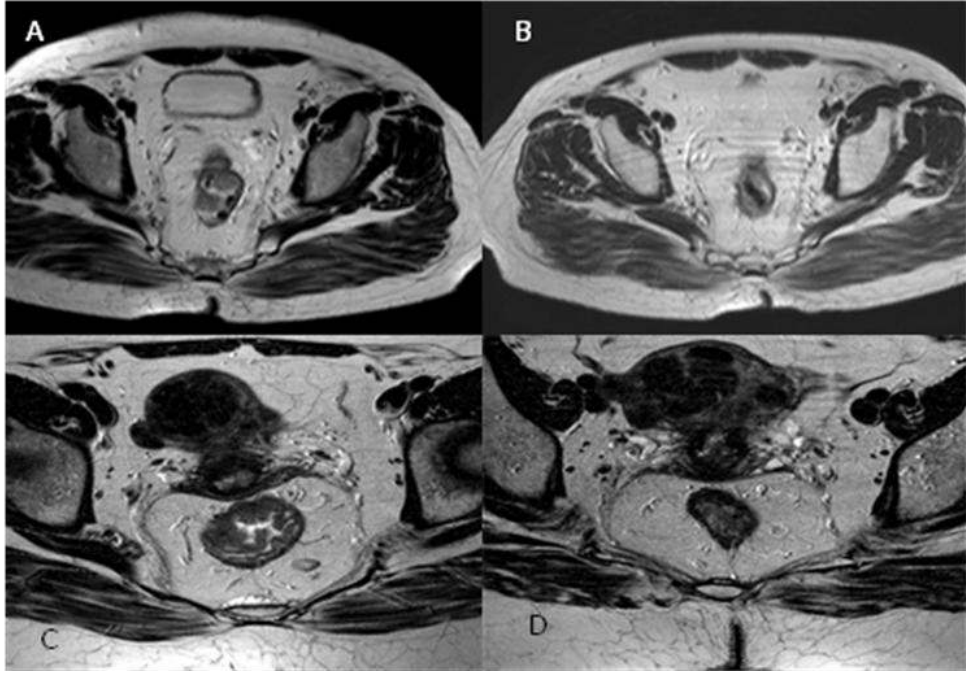
Resim 6 Neadjuvan KRT öncesi çekilen pelvik MR ile patolojik değerlendirme karşılaştırıldığında N evre gerilemesi olan hastaya ait F-18 FDG PET görüntüleri. TÖ görüntüde (A) tümörde belirgin artmış F-18 FDG tutulumu izlenirken tümör komşuluğunda perirektal lenf noduna ait fokal hafif artmış (ok) F-18 FDG tutulumu (SUVmaks:2.6) izleniyor. TS görüntülerde (B) tümörde F-18 FDG tutulumu belirgin azalırken, lenf nodu izlenmiyor.

TÖ ve TS MR'a Göre T evre gerilemesi

TÖ yapılan MR'da saptanan T evresi ile TS MR'da saptanan T evresi karşılaştırıldığında; T evre gerilemesi olan 14 (%52) hasta, evre gerilemesi olmayan 13 (%48) hasta vardı. TÖ ve TS MR'a göre evreleme farkı olan hasta örnekleri resim 7'de gösterilmiştir. TSg T SUVort/KC SUVort, TSg T SUVmaks/KC SUVort değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Diğer SUV parametreleri açısından iki grub arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

	T Evre Gerilemesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	5.9 $\pm$ 3.8	0.497
	yok	6.0 $\pm$ 2.8	
TSe T SUVort	var	4.4 $\pm$ 2.6	0.331
	yok	4.7 $\pm$ 2.0	
TSg T SUVmaks	var	6.9 $\pm$ 5.1	0.182
	yok	7.9 $\pm$ 3.8	
TSg T SUVort	var	5.0 $\pm$ 3.4	0.102
	yok	5.9 $\pm$ 2.3	
Δ Te SUVmaks	var	12.2 $\pm$ 9.1	0.903
	yok	11.2 $\pm$ 6.5	
RO Te SUVmaks	var	60.3 $\pm$ 26.8	0.846
	yok	61.7 $\pm$ 18.2	
TSe T SUVort/KC SUVort	var	1.9 $\pm$ 1.2	0.145
	yok	2.2 $\pm$ 1.1	
TSe T SUVmaks/KC SUVort	var	2.6 $\pm$ 1.8	0.286
	yok	2.9 $\pm$ 1.5	
TSg T SUVort/KC SUVort	var	2.4 $\pm$ 1.9	0.018*
	yok	3.4 $\pm$ 1.8	
TSg T SUVmaks/KC SUVort	var	3.3 $\pm$ 2.9	0.029*
	yok	4.4 $\pm$ 2.8	
LBM TSe T SUVmaks	var	4.1 $\pm$ 2.9	0.382
	yok	4.6 $\pm$ 2.6	
LBM TSe T SUVort	var	3.1 $\pm$ 2.0	0.190
	yok	3.5 $\pm$ 1.8	
LBM TSg T SUVmaks	var	5.0 $\pm$ 4.0	0.157
	yok	5.9 $\pm$ 3.3	
LBM TSg T SUVort	var	3.7 $\pm$ 2.6	0.115
	yok	4.4 $\pm$ 2.1	

Tablo 17 TÖ ve TS MR'a göre T evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri verilmiştir. * p<0.05 istatistiksel anlamlı.



Resim 7 TÖ ve TS MR'a göre T evre gerilemesi hasta örnekleri. A: TÖ MR'a göre evre T3, B: TS MR'a göre evre T2, C: TÖ MR'a göre lenf nodu pozitif, D: TS MR'a göre lenf nodu negatif.

TÖ ve TS MR'a Göre N evre gerilemesi

TÖ yapılan MR'da saptanan N evresi ile TS MR'da saptanan N evresi karşılaştırıldığında; N evre gerilemesi olan 9 (%33) hasta, N evre gerilemesi olmayan 18 (%67) hasta vardı. N evre gerilemesi olmayan hasta örneği resim 8'de verilmiştir. SUV parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo 18).

	N Evre Gerilemesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	p
TSe T SUVmaks	var	5.5 $\pm$ 2.2	0.898
	yok	6.2 $\pm$ 3.8	
TSe T SUVort	var	4.2 $\pm$ 1.5	0.877
	yok	4.7 $\pm$ 2.6	
TSg T SUVmaks	var	6.5 $\pm$ 2.0	0.977
	yok	7.8 $\pm$ 5.2	
TSg T SUVort	var	4.9 $\pm$ 1.3	0.907
	yok	5.7 $\pm$ 3.3	
Δ Te SUVmaks	var	11.6 $\pm$ 9.4	0.797
	yok	11.8 $\pm$ 7.2	
RO Te SUVmaks	var	59.4 $\pm$ 28.5	0.837
	yok	61.7 $\pm$ 20.0	
TSe T SUVort/KC	var	1.7 $\pm$ 0.8	0.382
	yok	2.2 $\pm$ 1.3	
TSe T SUVmaks/KC	var	2.3 $\pm$ 1.1	0.382
	yok	2.9 $\pm$ 1.9	
TSg T SUVort/KC	var	2.1 $\pm$ 0.8	0.350
	yok	3.2 $\pm$ 2.1	
TSg T SUVmaks/KC	var	2.8 $\pm$ 1.1	0.392
	yok	4.3 $\pm$ 3.2	
LBM TSe T SUVmaks	var	3.9 $\pm$ 1.8	0.758
	yok	4.6 $\pm$ 3.1	
LBM TSe T SUVort	var	2.9 $\pm$ 1.2	0.719
	yok	3.5 $\pm$ 2.2	
LBM TSg T SUVmaks	var	4.8 $\pm$ 1.8	1.000
	yok	5.8 $\pm$ 4.2	
LBM TSg T SUVort	var	3.6 $\pm$ 1.1	0.907
	yok	4.3 $\pm$ 2.7	

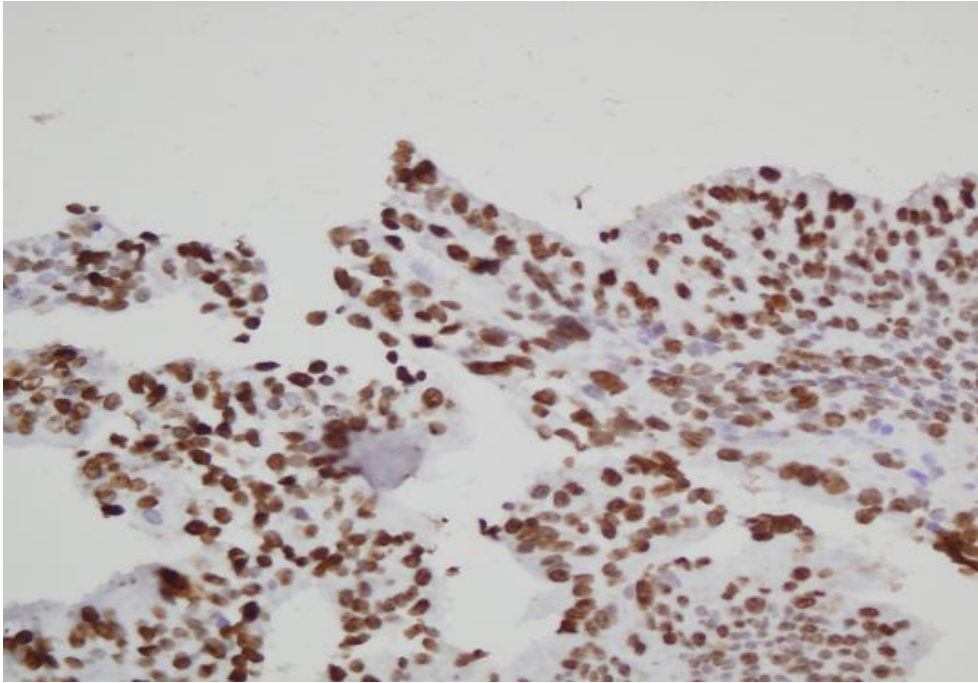
Tablo 18 TÖ ve TS MR kıyaslandığında N evre gerilemesi varlığına göre SUV parametreleri verilmiştir.

İmmüno Histokimyasal Boyalar

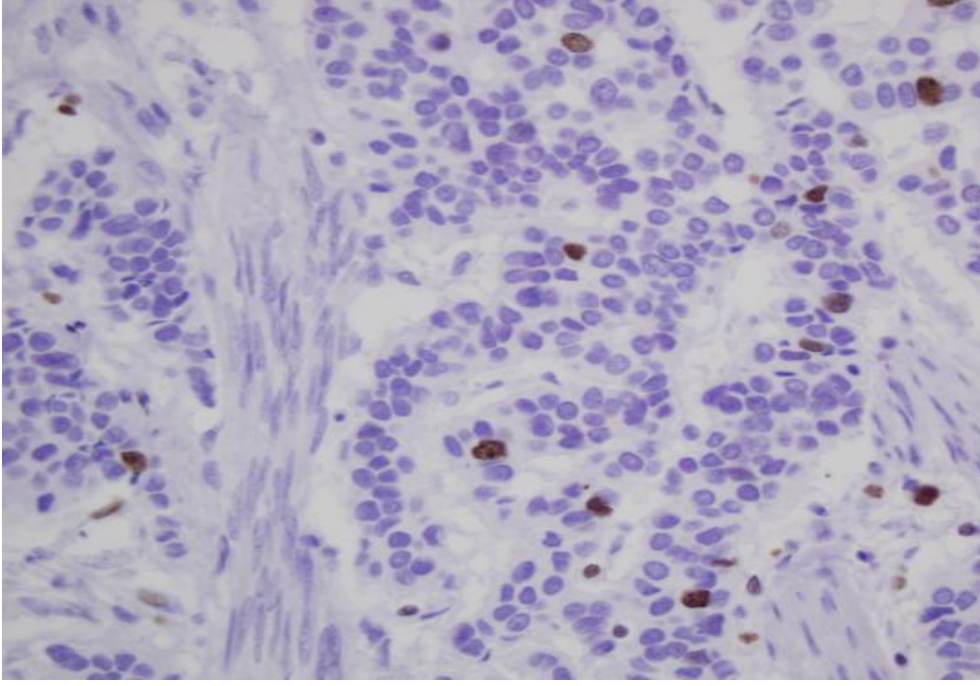
29 hastanın 23'ünde TÖ elde edilen biopsi materyallerine ulaşılabildi. Bu hastaların biopsi materyallerinde Ki-67 ve GLUT1 çalışıldı. TS ise 29 hastanın 5'inde tam cevap, 1'inde ise T0N1 olduğu için patolojik olarak primer tümör yoktu. TÖ ile kıyaslandığında 19'u aynı

hasta da olmak üzere 23 vakadan elde edilen ameliyat materyallerinden elde edilen kesitlerde Ki-67 ve GLUT1 için boyama yapıldı.

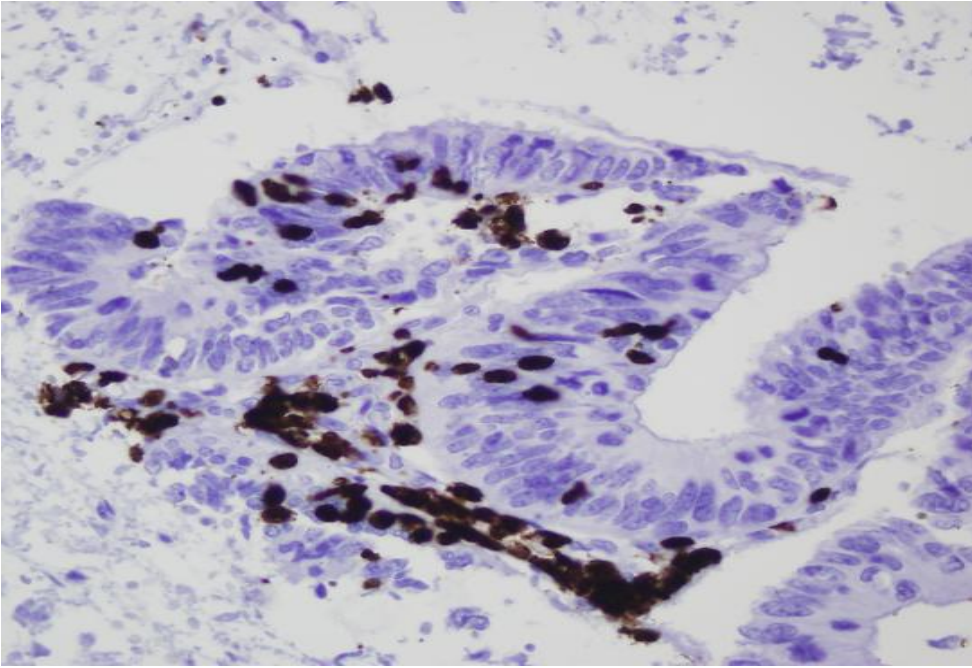
İmmün boyanma oranları TÖ Ki-67 ve GLUT1 için sırasıyla 58.7 ± 29.7 , 5.9 ± 5.9 iken TS Ki-67 ve GLUT1 için sırasıyla 53.8 ± 31.4 ve 3.0 ± 4.6 olarak bulundu. Ki-67 ve GLUT1 açısından TÖ elde edilen değerler TS elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel fark izlenmedi. TÖ hem erken görüntülerden hem de geç görüntülerden elde edilen SUV parametreleri ile tümör Ki-67 ve GLUT1 değerleri arasında korelasyon bulunmadı. Sadece %RR ile TS Ki-67 ($r = -0.46$, $p = 0.027$) ve TS GLUT1 ($r = -0.50$, $p = 0.016$) değerleri arasında korelasyon vardı. TS erken görüntülerde elde edilen TS T SUVmaks ($r = 0.51$, $p = 0.013$), TS T SUVort ($r = 0.45$, $p = 0.03$), TS T SUVort/KC SUVort ($r = 0.49$, $p = 0.017$), TS T SUVmaks/KC SUVort ($r = -0.52$, $p = 0.012$), LBM T SUVmaks ($r = -0.55$, $p = 0.007$) ve LBM T SUVort ($r = -0.49$, $p = 0.02$) değerleri TS Ki-67 değerleri ile orta düzeyde korele idi. TS T SUVort/KC SUVort, TS T SUVmaks/KC SUVort değerleri TS GLUT1 (sırasıyla $r = 0.44$, $p = 0.04$ ve $r = -0.48$, $p = 0.02$) ile de orta derecede korelasyon gösteriyordu. TÖ ve TS boyama örnekleri resim 8-10'da gösterilmiştir. Materyaller farklı hastalara aittir.



Resim 8 TÖ biyopsi materyalinde %94 hücrede nükleer Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir.



Resim 9 TS cerrahi materyalde %5 hücrede nükleer Ki-67 ekspresyonu izlenmiştir.



Resim 10 TÖ biyopsi materyalinde %18 hücrede nükleer GLUT1 ekspresyonu izlenmiştir.

Hastalar tedavi cevabına göre gruplara ayrıldığında TÖ değerlerde hem Ki-67 hem de GLUT1 boyanma parametrelerinde istatistiksel fark saptanmadı. TS tam cevap grubunda tümör olmadığından Ki-67 ve GLUT1 çalışılmadı. TS Ki-67 değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı GLUT1 de ise TRG, makroskopik tümör varlığı, belirgin fibrozis varlığı, TÖ MR göre patolojik T evre gerilemesi olan gruplarda istatistiksel anlamlı fark vardı. (Tablo 19 ve 20).

Ki-67 Gruplara Göre Karşılaştırma					
		TÖ Ki-67	p	TS Ki-67	p
Tam Cevap	var	64.3 ± 27.7	0.681	-	-
	yok	57.9 ± 30.6		53.8 ± 31.4	
TRG	TRG1	53.5 ± 29.2	0.799	44.9 ± 34.4	0.644
	TRG2	57.7 ± 31.1		56.5 ± 29.2	
	TRG3	65.3 ± 31.9		59.7 ± 34.8	
Makroskopik Tümör	var	61.0 ± 30.6	0.570	58.7 ± 30.3	0.594
	yok	53.5 ± 29.1		44.8 ± 34.4	
Belirgin Fibrozis	var	55.8 ± 29.3	0.570	51.7 ± 30.9	0.483
	yok	65.3 ± 31.9		59.7 ± 34.8	
TÖ MR'a Göre Patolojik T ve N Evre Gerilemesi					
TÖ MR Göre Patolojik T Evre Gerilemesi	var	48.9 ± 31.0	0.232	54.1 ± 30.2	0.837
	yok	64.2 ± 28.0		52.1 ± 33.7	
TÖ MR Göre Patolojik N Evre Gerilemesi	var	55.5 ± 31.2	0.881	52.7 ± 27.5	0.860
	yok	64.0 ± 26.8		53.1 ± 42.0	
TÖ-TS MR'a Göre T ve N Evre Gerilemesi					
TÖ-TS MR Göre T Evre Gerilemesi	var	69.1 ± 29.6	0.051	66.7 ± 25.5	0.096
	yok	48.6 ± 26.8		43.2 ± 33.0	
TÖ-TS MR Göre N Evre Gerilemesi	var	62.6 ± 35.0	0.526	63.9 ± 17.0	0.397
	yok	56.2 ± 27.4		47.7 ± 36.0	

Tablo 19 Patoloji ve /veya MR'a göre oluşturulan alt grupların Ki-67 boyanma yüzdeleri.

GLUT1 Gruplara Göre Karşılaştırma					
		TÖ GLUT1	p	TS GLUT1	p
Tam Cevap	var	5.0 ± 7.0	0.730	-	-
	yok	6.0 ± 6.1		3.0 ± 4.6	
TRG	TRG1	4.3 ± 3.9	0.628	0.3 ± 0.5	0.014*
	TRG2	7.6 ± 7.2		3.7 ± 5.8	
	TRG3	5.4 ± 6.7		5.0 ± 4.1	
Makroskopik Tümör	var	6.6 ± 0.8	0.403	4.19 ± 5.1	0.011*
	yok	4.29 ± 3.8		0.3 ± 0.5	
Belirgin Fibrozis	var	6.1 ± 6.0	0.644	2.3 ± 4.7	0.020*
	yok	5.4 ± 6.7		5.0 ± 4.1	
TÖ MR'a Göre Patolojik T ve N Evre Gerilemesi					
TÖ MR Göre Patolojik T Evre Gerilemesi	var	2.9 ± 3.6	0.226	0.6 ± 0.9	0.047*
	yok	6.5 ± 6.5		4.3 ± 5.5	
TÖ MR Göre Patolojik N Evre Gerilemesi	var	5.7 ± 6.5	0.496	3.3 ± 5.3	0.798
	yok	3.9 ± 3.9		2.1 ± 3.2	
TÖ-TS MR'a Göre T ve N Evre Gerilemesi					
TÖ-TS MR Göre T Evre Gerilemesi	var	4.4 ± 5.3	0.617	3.6 ± 6.0	0.808
	yok	5.5 ± 6.2		2.5 ± 3.7	
TÖ-TS MR Göre N Evre Gerilemesi	var	5.2 ± 6.0	0.770	3.6 ± 6.5	0.912
	yok	5.0 ± 5.8		2.7 ± 3.8	

Tablo 20 Patoloji ve /veya MR'a göre oluşturulan alt grupların GLUT1 boyanma verileri.

* p<0.05 istatistiksel anlamlı.

TRG derecesine alt gruplarda, TS GLUT1 boyanma oranları TRG düşük olanda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Aynı zamanda TS GLUT1 boyanma oranı TRG derecesi ile orta düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 21). Diğer boyanma parametreleri ile gruplar arası istatistiksel anlamlı fark ve korelasyon saptanmadı.

	TRG derecesi	Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Korelasyon	
			r	p
TÖ Ki-67	1	53.5 $\pm$ 29.2	0.120	0.480
	2	57.7 $\pm$ 31.1		
	3	65.3 $\pm$ 31.9		
TS Ki-67	1	44.9 $\pm$ 34.4	0.155	0.362
	2	56.5 $\pm$ 29.2		
	3	59.7 $\pm$ 34.8		
TÖ GLUT11	1	4.8 $\pm$ 3.8	-0.010	0.955
	2	7.6 $\pm$ 7.2		
	3	5.4 $\pm$ 6.7		
TS GLUT1	1	0.3 $\pm$ 0.5	0.508	0.005*
	2	3.7 $\pm$ 5.8		
	3	5.0 $\pm$ 4.1		

Tablo 21 TRG derecesine ile immünohistokimyasal boyanma oranları arasındaki korelasyonu göstermektedir. * $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı.

7. TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda hasta yaş ortalamaları ve rektumda tümör yerleşim lokalizasyonları literatür ile benzer dağılım gösteriyordu.

Malign hücreler hızlı çoğaldıkları için metabolik hızları genel olarak artmıştır. Artmış glikolitik hız nedeniyle çoğu malign tümörde olduğu gibi rektum kanserleri de F-18 FDG PET-BT ile tespit edilebilirler. PET-BT değerlendirmesinde SUV değeri semikantitatif bir parametre olarak kullanılmaktadır. SUVmaks değeri kişisel farklılıklar içermemesi açısından yaygın kullanılan parametredir. Vücut ağırlığı ve kompozisyonundan, sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D görüntüleme yapılması ve kan şekeri düzeyi gibi parametrelerden etkilenmektedir (5).

Özellikle tedavi cevabı değerlendirme amaçlı yapılan PET-BT görüntülemesi için tedavi öncesi ve sonrası elde edilen görüntülerde daha benzer koşullarda ölçüm sağlayabilecek parametre araştırmaları yapılmaktadır. Tümör/karaciğer oranı; karaciğerin glukoz metabolizmasında vücuttaki regülatör görevi nedeniyle karaciğerde lezyon olmayan alandan ölçülen SUV parametresinin indeks olabileceği varsayımıyla araştırılan bir parametredir. Literatürde özellikle görsel değerlendirme için batin bölgesinde karaciğer tutulumuna göre skorlamalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Tümör/karaciğer SUV oranı kolorektal kanserlerde ve başka tümörlerde bu amaçla kullanılmıştır (106).

PET-BT kullanılarak tedaviye cevap kriterlerinin derlendiği bir makalede de LBM SUV değerleri önerilmektedir (84). Normalde vücut ağırlığı kullanılarak hesaplanan SUV parametresinin özellikle yüksek kilolu kişilerde SUV değerinin gerçeğinden yüksek hesaplanmasına neden olduğu vurgulanmıştır. LBM değerinin tüm vücut metabolik hızını daha doğru bir göstergesi olduğu, bu nedenle erkek ve kadın için ayrı hesaplanma formülü bulunduğu değinilmiştir. Vücut ağırlığı yerine LBM ile oranlanarak hesaplanan SUV parametrelerinin daha gerçeğe yakın metabolik parametreler olabileceği belirtilmiştir (84).

SUVort değeri hesaplamada kullanılan ROI değişimlerinden çok etkilendiğinden satandardizasyondaki zorluklar nedeniyle yaygın kullanılamamıştır. Ancak SUVmaks değerini santralize edilerek çizilecek olan standart ROI alanında yapılan hesaplamaların kişisel farkları ortadan kaldırılabileceği belirtilmiştir (84). Yine de özellikle 2 cm altındaki lezyonlarda SUVort etkileniyor olması kısıtlılıklarından birisi olarak rapor edilmektedir (5). SUVort değerini neoadjuvan KRT cevabını değerlendirmede kullanan çalışmalar mevcuttur (107).

Rektum kanserinde evreye göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Özellikle LİRK grubunda neoadjuvan KRT uygulanması sonrası cerrahi genel kabul gören tedavi şeklidir (2).

Neoadjuvan KRT sonrası tedavi cevabı değerlendirme için yapılan çalışmada Leibold T ve arkadaşları 27 hastada TÖ SUVmaks 12.4 (5.9-29.2), SUVort 6.0 (2.9-15.0), TS SUVmaks 8.6 (2.9-14.3), SUVort 4.0 (0.9-10.1) olarak hesaplamışlardır (108). Hur ve arkadaşları 37 hastada yapılan çalışmalarında TÖ SUVmaks 13.1 (4.6-33.5), TS SUVmaks 4.1 (1.6-10.1), olarak hesaplamışlardır (104). De Geus-Oei LF ve arkadaşlarının kolorektal kanserlerde F-18 FDG PET ile tedavi cevabı değerlendirmesinin değerlendirildiği derlemede pek çok çalışmada neoadjuvan KRT sonrası SUV değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (109). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, TS tümörde hesaplanan SUVmaks, SUVort, LBM SUVmaks gibi (tablo 6 ve 7) tüm SUVdeğerleri ortalamaları TÖ SUV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktü.

Neoadjuvan KRT cevabı değerlendirme için yapılan PET-BT'de en önemli kısıtlılıklardan birisi tedavi nedeniyle oluşan enflamasyonun lokal FDG tutulumu artırmasıdır. FDG tutulumunun tümör dokusunda zamanla artışı bilinmektedir. Heksokinaz ve Glukoz-6-fosfataz FDG'nin hücre içi fosforilasyonunu ve defosforilasyonunu düzenler. Tümörlerde artmış heksokinaz/Glukoz6-fosfataz oranı FDG-6-fosfatın akümüülasyonuna sebep olmaktadır (110). Normal dokularda ve kronik enflamasyonda görevli olan mononükleer hücrelerde glukoz-6-fosfataz ekspresyonunun daha fazla ve bu nedenle de göreceli olarak daha düşük heksokinaz/fosfataz oranına sahip oldukları gösterilmiştir (111). FDG-6-fosfat benign hücrelerde daha hızlı defosforile olmaktadır. Benign ve malign hücrelerde zamanla meydana gelen FDG tutulum farkı FDG glukoz-6-fosfataz ve heksokinaz enzim seviyelerindeki bu farklılıktan kaynaklanmaktadır (112). Enflamatuvar dokuda ise geç görüntülerde erken görüntülere göre artış olmadığı hatta bir miktar azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum tedavi cevabı değerlendirme amacıyla yapılan PET-BT'de geç görüntüleme yapmanın ek katkısı olasılığına cevap aramayı gerekli kılmaktadır. Jeong Won Lee ve arkadaşları kolorektal kanselerde karaciğer metastazı olan hastalarda yaptıkları geç görüntülemelerde, karaciğerdeki malign lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde SUVmaks değereinin arttığını ($p<0.001$), benign lezyonlarda ise SUV değerinin benzer olduğu ($p=0.3$) göstermişlerdir (106). Bizim çalışmamızda hem TÖ hem TS alınan geç görüntülerdeki tümörden hesaplanan tüm SUV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) artış saptandı (tablo 6 ve tablo 7).

TÖ ve TS karaciğerden hesaplanan SUVmaks değerleri geç görüntülemelerde erken görüntüler ile kıyaslandığında değişmez iken SUVort değerleri geç görüntülerde anlamlı düşüktü (tablo 8). Drisamer ve arkadaşlarının yaptığı karaciğer metastazlarının geç görüntülemelerde de değerlendirildiği çalışmada normal karaciğer dokusunda erken SUV ortalaması 3.3, geç SUV ortalaması 2.9 olarak hesaplanmış ve aradaki fark (p:0.034) anlamlı bulunmuştur (113). Gallagher ve arkadaşları F-18 FDG dağılımı etkiyen faktörleri araştırdıkları çalışmada karaciğer, akciğer ve böbrekler, kalp ve beyinde tutulumun glikoz kullanımının yansıması olduğunu, bu organlarda yüksek heksokinaz aktivitesi olduğunu saptamışlar. Glukoz-6-fosfataz aktivitesini karaciğer ve daha az miktarda böbrekte tespit etmişlerdir (114). Nelson ve arkadaşları fare tümör modellerinde 3H-2-deoksiglukoz tutulması ile ilgili olarak glukoz transportu, heksokinaz ve glukoz-6-fosfataz arasındaki etkileşimi inceledikleri çalışmada böbrek, karaciğer ve akciğerde yüksek glukoz-6-fosfataz aktivitesi ve 3H-2-DG hızlı klirensi olduğunu tespit etmişler (115). Bizim çalışmamızda geç karaciğer SUVort değerlerinin erken görüntülere göre düşük olması karaciğerde bulunan glukoz-6-fosfataz aktivitesine bağlı olduğu düşünülebilir (116). Özellikle tedavi cevabının değerlendirildiği çalışmalarda geç görüntülerde karaciğer F-18 FDG tutulumunun istatistiksel anlamlı düşüş göstermesi, geç görüntülerde tümör/ karaciğer oranlarının kullanılabilirliğinin başka araştırmalarla da desteklenmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

LİRK hastalarda neoadjuvan KRT cevabının değerlendirildiği çalışmalarda tedavi cevabını değerlendirmede patoloji ve/veya MR sonuçlarına göre değişik hasta grupları oluşturulmuştur (104, 108, 109). Son yayınlarda neoadjuvan KRT'ye tam cevap veren hasta grubunun prognostik önemi olduğu vurgulanmaktadır. Yine TRG'ye göre TÖ veya TS MR patoloji kıyaslaması ile oluşturulmuş hasta grupları mevcuttur. Çalışmamızda da patoloji, ve/veya MR kıyaslamasıyla TRG, patolojik tam cevap varlığı, makroskopik tümör varlığı, belirgin fibrozis varlığı, TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi, TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre T evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre N vre gerilemesi olacak şekilde 8 alt grup oluşturulmuştur. Oluşturulan alt gruplar hangi grup yapılanmasının PET parametreleri ile daha korele aldığını araştırma fırsatı vermiştir.

LİRK hasta grubunda neoadjuvan KRT sonrası oluşan cevabı patolojik olarak değerlendirmek amacıyla değişik tümör regresyon sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Hur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Mandard'a göre TRG sınıflaması kullanarak hastaları tedaviye iyi cevap (TRG1-2) ve kötü cevap verenler (TRG3-4) olarak iki gruba ayırmışlardır.

İki grup arasında TS SUVmaks değerlerini anlamlı ($p: 0.006$) farklı bulmuşlar (104). Martoni ve arkadaşları ise Dworak sistemine göre TRG sınıflaması yaptıklarında gruplar arası SUVmaks değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (117). Casini ve arkadaşları Mandard'a göre sınıflama ile SUVmaks ve SUVort ölçerek değerlendirmişlerdir. TS hem SUVmaks hem de SUVort değerlerinin TRG değerleri ile korele olduğunu bulmuşlardır (107). Capirci ve arkadaşları 2007'de yaptıkları çalışmada Mandard'a göre TRG sınıflamasında TRG1-2 ve TRG3-4 olarak iki gruba ayrıldığında ise TS SUVmaks ve Δ SUVmaks değerlerini anlamlı bulmuşlardır (118). Benzer şekilde Vliegen ve arkadaşları TRG1-2 ve TRG3-5 diye iki gruba ayırdıklarında SUVmaks değerleri arası farklılığı anlamlı bulmuşlar (119). Literatür dikkatle gözden geçirildiğinde LİRK hasta grubunda tedavi cevabı değerlendirmede TRG değerlendirmede değişik patolojik sınıflamalarının kullanıldığı, hastalar TRG'ye göre gruplandırıldığında SUVmaks, SUVort ve Δ SUVmaks gibi parametreler ile paralellik gösterebilmektedir. DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı Wheeler Regresyon skorlamasını kullanmaktadır (103). Çalışma grubumuzda TRG göre hastalar 3 gruba ayrıldığında iyi cevap veren hastalarda TSg T SUVort/KC SUVort ($p:0.047$) ve LBM TSg T SUVort ($p:0.036$) değerleri daha düşük olarak bulunmuştu.

Leibold T ve arkadaşları neoadjuvan KRT cevabını patolojik olarak %95 ve üzeri olanları tam cevap olarak değerlendirmişlerdir. Δ SUVmaks ve Δ SUVort değerlerini tam cevap olan ve olmayan grup için farklı bulmamışlardır. Ancak aynı gruplar için yapılan F-18 FDG görüntülerinin görsel cevap skorlamasında (VRS) iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda tam cevap veren hasta oranı literatürde benzer %17 bulunmuştur (45-49). Tam cevap oluşan hasta grubunda TSg T SUVmaks-ort, TSe T SUVmaks-ort/KC SUVort, TSg T SUVmaks-ort/KC SUVort, LBM TSg T SUVmaks-ort değerlerinde tam cevap oluşmayan hasta grubundan istatistiksel farklı olacak şekilde düşüktü.

Oluşturulan diğer grup patolojik makroskopik tümör var olup olmamasına göre idi. TSg T SUVort, TSe T SUVmaks-ort/KC SUVort, TSg T SUVmaks-ort/KC SUVort, LBM TSg T SUVmaks-ort değerlerinde istatistiksel fark anlamı bulunmuştur.

Hastalar belirgin fibrozis olup olamamasına göre ayrıldığında sadece TSg T SUVmaks, LBM TSg T SUVort değerleri arası istatistiksel fark anlamlı saptandı. Diğer SUV parametreleri arası anlamlı fark yoktu. Bu durum fibrozis izlense dahi makroskopik tümör olan bazı hastalar bulunmasından kaynaklı olabilir.

Yong Beom Cho ve arkadaşları neoadjuvan KRT sonrası MR ile yapılan evrelemeyi histopatolojik evreleme ile karşılaştırdıkları çalışmada; T evreleme için yPT0 olan 4 hastanın tamamını MR T1-2 olarak, yPT1-2 olan 13 hastanın 5 tanesi T3-4 olarak yüksek evrelediğini saptamışlardır (120). Tedavi sonrası oluşan fibrozis ve tümör doku ayrımını yapmak MR için önemli kısıtlılıklardan gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da MR ile yapılan evreleme ile patolojik evreleme uyumlu değildi.

Hur ve arkadaşlarının çalışmasında T evre azalması olan grupta TS SUVmaks değeri T evre azalması olmayarak gruptan düşük bulunmuştu ($p:0.002$). Aynı çalışmada N evre gerilemesi olup olmamasına göre gruplar oluşturulduğunda SUV değerleri farklı bulunmamıştır (104). Bizim çalışmamızda da TÖ MR'a göre patolojik olarak T ve N evre gerilemesi olan gruplarda ve TÖ ve TS MR'a göre T ve N evre gerilemesi olan gruplarda SUV parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum MR'a göre yapılan sınıflamalarda her iki grupta makroskopik tümör içeren hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Alt grublardan özellikle TRG, patolojik tam yanıt varlığı ve makroskopik tümör varlığına göre hastalar gruplandığında, tedaviye cevap veren hastalarda vermeyen hastalara göre SUV parametrelerinde anlamlı düşüş izleniyordu. Bu gruplar özellikle patolojik tümör varlığına ve/veya makroskopik tümör varlığına göre gruplanmış olduklarından gerçek anlamda tümör varlığını dedekte etmekte F-18 FDG'nin etkin olduğu söylenebilir.

TÖ ve TS erken ve geç görüntülerinden elde edilen SUV parametrelerinden geç görüntüler için TÖ ve TS değerleri arası fark öncelikle anlamlı çıkmaktadır. Bu bulgu geç görüntülerde tümör dokusunda F-18 FDG tutulumunun dolayısıyla SUV değerinin artığının gösterildiği Drisamer ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumludur (113). Çalışmamızda tümör olmayan ya da mikroskopik tümör olan grupta geç görüntülerde SUV parametreleri daha düşüktü. Bu bulguya göre özellikle tam ya da patolojik iyi cevabı göstermede neoadjuvan KRT sonrası PET-BT'de geç görüntü almak yararlı olabilir.

Çalışmamızda SUVort değerleri arası farkları, SUVmaks değerine göre genellikle daha anlamlı bulduk. SUVort değeri lezyonun metabolik aktivitesini SUMaks'a göre daha iyi yansıtıyor olabilir. Ancak tedaviye iyi cevap veren gruplarda tümör boyutunun küçüklüğünden SUVort değerini etkileyip etkilemediğini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç var.

SUV parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar öncelikle tümör/karaciğer oranlarında özellikle de geç görüntülerden elde edilen tümör/karaciğer oranlarında ortaya çıkmaktadır. Erken görüntülerden elde edilen tümör/karaciğer oranlarını kullanan çalışmalar mevcuttur (121). Ancak geç görüntülerde çalışmamızda da gösterdiğimiz şekilde karaciğer SUVort azalıyor olması tümör/karaciğer oranını artmasına neden olabilir. Bu nedenle geç tümör/karaciğer oranlarının tedavi cevap değerlendirmesinde klinik kullanılabilirliğinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. LBM SUV değerleri T/KC değerlerinden hemen sonra gruplar arası farklılık gösteriyordu. Metabolik aktiviteyi vücut ağırlığı oranlı SUV değerine göre daha doğru gösterdiğinden olabilir. PERCIST kriterlerinde de önerildiği gibi tedavi cevabı değerlendirmede tercih edilebilir. Ancak özellikle LİRK hasta grubunda benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Belirgin fibrozis varlığı, TÖ MR'a göre patolojik T evre gerilemesi, TÖ MR'a göre patolojik N evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre T evre gerilemesi, TÖ-TS MR'a göre N vre gerilemesi olacak şekilde oluşturulan alt gruplarda ise SUV parametrelerinde TÖ TS fark belirgin değildi. Bu grupların her iki alt grubunda da makroskopik tümörü olan hastalar olması nedeniyle SUV değerleri ortalamaları arası fark oluşmamış olabilir.

Hücre çoğalmasını gösteren Ki-67 pozitifliği ile tümör dokusundaki mitoz sayısı arasında iyi bir korelasyon vardır. Artmış Ki-67 proliferasyon indeksi birçok kanserde bağımsız prognostik değere sahiptir. Kyzer ve arkadaşları kolorektal kanserli hastalarda metastaz ile Ki-67 pozitifliği arasında korelasyon bulmuşlardır (122). Petrowsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, karaciğer metastazı bulunan kolorektal kanserli hastalarda Ki-67 ekspresyonunun yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123). Koert ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada primer ve metastatik kolorektal kanserde Ki-67 ile klinikopatolojik bulgular arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak Ki-67 ekspresyonunun karaciğer metastazı unrezektabl olan vakalarda daha yüksek oranda gözlendiğini belirtmişlerdir (124). Eeva ve arkadaşlarının rektosigmoid kanserli 146 hasta grubunda yaptıkları çalışmada, histopatolojik grade'e bağlı olmaksızın Ki-67 ekspresyonunun artması iyi surveyle ilişkilendirilmiştir (125). Kefeli ve arkadaşları azdiferansiye kolorektal adeno kanserler ile iyi ve orta diferansiye olanlar arasında Ki-67 boyanma açısından ilişki bulmuşlardır (126) .

Vücutta dokular arası glukoz ihtiyacı ve glukozu kullanma hızları farklılık göstermektedir. Glukoz hücrelere kolaylaştırılmış difüzyonla alınmaktadır. Dokular arası bu

farklılığı reğüle edebilmek için hücre membranında glukoz taşınmasını kolaylaştıran reseptörler mevcuttur. İhtiyaca göre bu reseptörlerin miktarının artırılabilirdiği bilinmektedir (69). Kanser hücresinin büyümesi enerji gerektiren bir durumdur. Glukoz tutulumunda artış gereklidir. GLUT proteinleri halen üç grup halinde değerlendirilmekte olup, bunlardan en yaygını GLUT1'dir (70,71). Bir glukoz analogu olan F-18 FDG'nin hücre içine alınmasında GLUT proteinlerinin etkili olduğu saptanmıştır. Riedl ve arkadaşları karaciğer metastazlı kolorektal kanserli hastalarla yaptıkları çalışmada SUV değerleri ile GLUT1 (p:0.03) ve Ki-67 (p:0.026) arasında korelasyon bulmuşlardır (127). Jinyu GU ve arkadaşları yine aynı hasta grubunda GLUT1 ile SUV değerleri arasında korelasyon bulmuşlardır (128).

Biz de çalışmamızda TS GLUT1 boyanma oranlarını gruplar açısından incelediğimizde TRG (p:0.014), makroskopik tümör (p:0.011), belirgin fibrozis (p:0.020), ve TÖ MR'a göre T evre gerilemesi olan (p:0.047) gruplarda istatistiksel olarak boyanma oranlarını farklı bulduk. TRG grubu kategorik veriler içerdiği için immün boyalar ile korelasyonuna baktığımızda TS GLUT1 ile orta düzeyde pozitif korelasyon saptadık (r:0.508, p: 0.005). TS GLUT1 değerinin patolojik cevabı iyi olan grup için daha düşük olduğunu saptadık. Diğer gruplarımız var yok şeklinde ikili grublardan oluştuğu için korelasyon değerlendirmesi yapılamadı. Nelson ve arkadaşları fare tümörlerinde GLUT1 ve heksokinaz ekspresyonu ve bunun 3H-2-DG birikimine yol açtığını göstermişlerdir (115). Tedavi cevabı iyi olan gruplarda GLUT1 boyanmanın daha az olması daha az tümör olması ile ilgili olabilir.

SUV parametreleri ile immünboyanma parametreleri arası korelasyonu değerlendirdiğimizde TÖ Ki-67 ile TSe T SUVmaks arasında (r:0.414, p:0.050) sınırda anlamlı bir korelasyon saptadık. Bunun dışında biyopsi materyallerinden yaptığımız TÖ Ki-67 ve GLUT1 ile SUV parametreleri arasında korelasyon bulunmadı. Hastalardan 23 tanesinin TÖ biyopsi materyaline ulaşılabilmişti. Bu nedenle tüm grubumuzu tam temsil etmeyebilir. Bir başka kısıtlılıkta biyopsi materyallerinin tüm tümör dokusunu immün boyanma açısından temsil etmiyor olabilmesidir.

TS Ki-67 boyanma ile TSe T SUVmaks-ort (r:0.510, p:0.013 ve r:0.452, p:0.030, sırasıyla), TSe T SUVort-maks/KC SUVort (r:0.493, p:0.017 ve r:0.515, p:0.012, sırasıyla), LBM TSe T SUVmaks-ort (r:0.545, p:0.007 ve r:0.498, p:0.018, sırasıyla)değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca RO Te SUVmaks (r:- 0.461, p:0.027) olarak negatif korelasyon saptandı. Ki-67 hücre çoğalmasının bir göstergesi olduğu için, hızlı çoğalan hücrelerde F-18 FDG tutulumunun arttığı sonucunu çıkarabiliriz.

TS GLUT1 boyanma ile TSe T SUVort-maks/KC SUVort (r:439, p:0.036 ve r:479, p:0.021, sırasıyla) değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca Ayrıca RO Te SUVmaks (r:- 498, p:0.016) olarak negatif korelasyon saptandı. TS değerlerde GLUT1 ile sadece T/KC oranlarında korelasyonun anlamlı saptanmasının nedeni hasta grubunda sadece tümör dokusu olan 23 hastaya boyama yapılabilmesi olabilir. Özellikle iyi tedavi cevabı oluşmuş tam cevap grubundaki hastalara (tümör dokusu olmadığı için) boyama yapılamamış olması korelasyon saptanmasında kıtlılık oluşturmuş olabilir. Yine de T/KC oranlı SUV değerlerinin anlamlı sonuç vermesi dokunun gerçek metabolik aktivitesi ile iyi korelasyonundan kaynaklı olabilir.

8. SONUC

LİRK hasta grubunda neoadjuvan KRT cevabı değerlendirmede F-18 FDG PET-BT etkili bir yöntemdir. Tedavi cevabı için alt gruplara ayırmada patolojik verilerin kullanılması daha doğru gruplamayı sağlamaktadır.

Tedavi cevabı değerlendirmek için kullanılacak SUV parametreleri içerisinde bizim çalışmamızda en önce anlamlı sonuçlar tümör/karaciğer oranları ile oluşan değerlerdir. Tedavi cevabı iyi olanlarda geç görüntülerdeki SUV değerleri erken görüntülerden daha çok farklılık göstermektedir. Karaciğer geç SUVort değerleri erkene göre azaldığı için geç tümör/karaciğer oranı SUV değerlerindeki farklılık artmaktadır. Klinik kullanılabilir olduğunu araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

LBM SUV değerleride SUV değerlerinden daha önce farklılık gösterdiği için tedavi cevabı değerlendirmede daha kullanılabilir bulunmuştur.

SUVort değerleri SUVmakslardan daha farklılık göstermiştir. Standart ROI'den elde edilmiş SUVort değerleri SUVmakslardan daha değerli olabilir. Ancak tümör boyutuyla birlikte çalışmaların yapıldığı ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar yapılmalıdır.

TS Ki-67 pozitifliği ile SUV değerleri korele bulunması özellikle LİRK hasta grubunda SUV değerinin iyi bir metabolik gösterge olduğunu desteklemektedir.

Tedavi cevabı iyi olan gruplarda TS GLUT1 boyanma oranının az olması GLUT1-tümör varlığı ilişkisi gösteriyor olabilir. TS GLUT1 ile TS T/KC oranlı SUV değerlerinin korelasyon göstermesi de tedavi cevabı değerlendirmede T/KC oranının SUV parametreleri içerisinde metabolik aktiviteyi daha doğru gösterdiğini düşündürmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisoni P, Shin HR, Forman D ve ark. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide <http://www.dep.iorc.fr/globocan/globocan>.
2. Terzi C. Lokal ileri evre rektum kanserlerinde tedavi. Kolon ve rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği 2010:479-507.
3. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, Günalp B, Ilgan S ve ark. Pozitron emisyon tomografisi temel prensipler ve klinik uygulamalar. GATA Basımevi, Ankara, 2004.
4. JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. JAMA 1988; 259:1854-60.
5. Soret M, Bacharach SL. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J Nucl Med. 2007; 48:932-45.
6. Takeuchi O, Saito N, Koda K, Sarashina H ve ark. Clinical assessment of positron emission tomography for the diagnosis of local recurrence in colorectal cancer. Br J Surg. 1999;86(7):932-7.
7. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H ve ark. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. Oncol Rep. 2000;7(1):85-7.
8. Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A ve ark. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. J Clin Oncol. 1996;14(3):700-8.
9. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31:13-20.
10. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry philadelphia. Churchill Livingstone 2002.
11. Rosai J, Gastrointestinal tract, large bowel. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby 2004:776-855.
12. Haber RS, Rathana A, Weiser KR, Pritsker A ve ark. Glut1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma a marker for poor prognosis. Cancer 1998; 83(1):34-40.
13. Richard S. Snell, pelvis boşluğu içindeki oluşumlar. Klinik Anatomi 1999:309-11.
14. Kuzu M.A, Aşlar A.K. Rektum kanseri radikal cerrahini ilkeleri. Kolon ve rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği 2010:399-436.

15. Corman ML, Colon and rektal surgery. Lipincott Williams & Wilkins. 5th Edition 2004:905-1061.
16. Heald RJ, Moran BJ, Embryology and anatomy of the rectum, seminars in surgical oncology 1998;15:66-71.
17. Leibel SA, Phillips TL. Radiotherapy in rectal cancer. In: Leibel SA, Philips TL(eds). Textbook of radiation oncology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders 1998:686-701.
18. Perez CA. Rectal cancers. In: Perez CA, Brady LW(eds).Principles and practice of radiation oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippicott-Raven 1997;189-194:1489-510.
19. Ellis H(Çev: Alemdaroğlu K). Rektum ve anal kanal tümörleri. In: Schwartz SI, Ellis, Husser WC (eds)(Çev Ed: Andican A) Maingot abdominal operasyonlar 8. baskı İstanbul Nobel kitap evi 2:1149-97.
20. Steele GL, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Zuidema GD(ed) Shackelford's Surgeryof the Alimentary Tract 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; IV:124-39.
21. Wilkes G, Hartshorn K, Colon rectal and anal cancers. Seminars in oncology nursing, 2009;25:32-47.
22. Kuzu I, Kuzu A, Kolorektal kanser patolojisi, histopatolojik rapor evreleme ve prognostik faktörler. Kolon ve rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği 2010:117-45.
23. Ertürk S. Kolorektal kanserler: epidemiyoloji, etyolojide rol oynayan etkenler, tarama ve kemoprovansiyon. Kolon ve rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği 2010:1-15.
24. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon rectum and anus. Schwartz's Principles of Surgery 8th ed., 2005:1055-117.
25. Willet CG, Tepper JE. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. Seminars in Radiation Oncology 1993;3:13-64.
26. Leibel SA, Phillips TL. Radiotherapy in rectal cancer. In: Leibel SA, Philips TL(eds). Textbook of radiation oncology 1st ed. Philadelphia: WB Saunders 1998:686-701.
27. Vincent T. Colorectal Cancers In: Vincent T, Vita D, Hellman S, Rosenberg SA(eds) Cancer principles and practice of oncology 4th ed. Philadelphia W.B. Saunders Company, 1993;2:978-1006.
28. www.cancerstaging.org/staging/index.html. AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society 2010.

29. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, Shia J ve ark. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241:829-36.
30. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, ve ark. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2001;165:305-6.
31. Yıldız F. Rektum kanserinde preoperatif adjuvan tedavi. *Hematoloji-Onkoloji* 2004;6:99-103.
32. Wu JS, Fazio VW. Management of rectal cancer. *J Gastrointestinal Surg* 2004;8:139-49
33. NIH Concensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-50.
34. Leong AFPK. Selektive total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1237-40.
35. Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, Enker WE ve ark. T3N0 Rectal cancer: Results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointestinal Surg* 1999;3:642-7.
36. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation following curative surgery for adenocarcinoma of the rectum: Clinichopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974;34:1278-86.
37. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM ve ark. Patterns of recurrence of rectal cancer after potential curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-25.
38. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA ve ark. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61:408-17.
39. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS ve ark. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15 .
40. Swedish Rectal Cancer Trial: Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996;162:397-402.
41. Swedish Rectal Cancer Trial: Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:1333-6.

42. Gerard AG, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the organisation for research and treatment of cancer(EORTC). *Ann surg* 1988;208:606-14.
43. Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW. Preoperative radiation and surgery of rectum: Veterans administration surgical oncology group trial II. *Cancer* 1986;58:352-9.
44. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J ve ark. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sfinkter sparing surgery for rectal cancer. The Lyon R90-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-403.
45. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, Birnbaum E ve ark. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;32:41.
- 46 Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ ve ark. Preoperative infusional chemoirradiation for stage T3 rectal cancer. *Int J. Rad. Oncol Biol Phys*1995;32:1025-9.
47. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L ve ark. Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221:779-86.
48. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE ve ark. Enhancement of radiation induced downstaging of rectal cancer by 5FU and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84.
49. Willett CG. The role of radiation therapy and 5-fluorouracil in colon and rectal cancer. *Semin Radiat Oncol* 1997;7;300-5.
50. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O ve ark. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;23:4620-5.
51. Bosset JF, Collette L, Calais G. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
52. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W ve ark. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.
53. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE ve ark. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.

54. Pahlman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211:187-95.
55. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H ve ark. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
56. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C ve ark. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
57. Heriot A.G, Grundy A, Kumar D. Preoperative Staging of Rectal Carcinoma. *British Journal of Surgery* No:86, 1999;17-28
58. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, Sugihara K ve ark. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 2000;24:1061-8.
59. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989;170:319-22.
60. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*. 2004;232:335-46.
61. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15:9-20.
62. Hodgman CG, MacCarty RL, Wolff BG, May GR ve ark. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0.15T magnetic resonance imaging. Preliminary report. *Dis Colon Rectum*.1986;29:446- 50.
63. Butch RJ, Stark DD, Wittenberg J, Tepper JE ve ark. Staging rectal cancer by MR and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 198;146:1155- 60.
64. Zagoria RJ, Schlarb CA, Ott DJ, Bechtold RI, Wolfman NT ve ark. Assessment of rectal tumor infiltration utilizing endorectal MR imaging and comparison with endoscopic rectal sonography. *J Surg Oncol*. 1997;64:312-7.
65. Gualdi GF, Casciani E, Guadalajara A, d.Orta C ve ark. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000;43:338-45.

66. Maldjian C, Smith R, Kilger A, Schnall M ve ark. Endorectal surface coil MR imaging as a staging technique for rectal carcinoma: a comparison study to rectal endosonography. *Abdom Imaging* 2000;25:75-80.
67. Lindmark G, Elvin A, PShlman L, Glimelius B. The value of endosonography in preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:162-6.
68. Laghi A, Ferri M, Catalano C, Baeli I ve ark. Local staging of rectal cancer with MRI using a phased array body coil. *Abdom Imaging* 2002;27:425-31.
69. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *European Journal of Biochemistry* 1994; 219:713-25.
70. Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A ve ark. GLUT-1 expression in ovarian carcinoma, association with survival and response to chemotherapy. *Cancer*, 2001;92:1144-50.
71. Manolescu AR, Witkowska K, Kinnaird A, Cessford T ve ark. Facilitated hexose transporters: New perspectives on form and function. *Physiology*, 2007;22:234-40.
72. Kılbas Z. Kolorektal Kanserli Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006.
73. Çınaral F. FDG PET/BT Görüntülemeye insidental fokal tiroid uptake'nin değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009.
74. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Bilim Yayınları 2009.
75. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eyr J Nucl Med Mol İmaging*. 2003;30:1574-97.
76. Lynch TB. PET/CT in Clinical Practice. London: Springer, 2007:157-214.
77. Elboğa U. Plevral kitlelerin benign/malign yönünden ayırıcı tanısında FDG PET-BT görüntülemenin rolü (Uzmanlık Tezi). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009.
78. Ziessman H, O'Malley J. Nuclear Medicine The Requisites in Radiology. Third edition. 2006:302-46.
79. <http://www.monrol.com.tr/urun.asp.Product ID=10>. 2009-05-20.
80. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture *Cancer Res.*1983; 43:3466-92.
81. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*. 1999; 40:591- 603.

82. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, Seki H ve ark. Comparison of (18F) FDG PET and 201 TI SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2001;42:1489-96.
83. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro- 2-Deoxy-D-Glucose (F-18) Non- toxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980; 21:670-5.
84. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumours. *J Nucl Med.* 2009;50:122-50.
85. Yasuda S, Fujii H, Nakahara T, Nishiumi N ve ark. 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *J Nucl Med.* 2001;42:989-92.
86. Van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, Oyen WJ ve ark. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:3713-7.
87. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Bolen JW. Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology.* 1986;158:347-53.
88. Guinet C, Buy JN, Sezeur A, Mosnier H ve ark. Preoperative assessment of the extension of rectal carcinoma: correlation of MR, surgical, and histopathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12:209-14.
89. Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, Visokai V ve ark. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003;44:1784-8.
90. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. Asimplified plan for follow-up patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987;102:79-87.
91. Moss AA. Imaging of colorectal carcinoma. *Radiology* 1989;170:308-10.
92. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J ve ark. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2000;41:1177-89.
93. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR ve ark. Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg.* 1999;134:503-11.

94. Ito K, Kato T, Tadokoro M, Ishiguchi T ve ark. Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology*. 1992;182:549-52.
95. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM ve ark. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg*. 1996;131:703-7.
96. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC ve ark. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med*. 1997;38:1196-201.
97. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P ve ark. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:894-901.
98. Strauss LG, Clorius JH, Schlag P, Lehner B ve ark. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology*. 1989;170:329-32.
99. Guillem JG, Puig-La Calle J Jr, Akhurst T, Tickoo S ve ark. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:18-24.
100. Guillem JG, Moore HG, Akhurst T, Klimstra DS ve ark. Sequential preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment of response to preoperative chemoradiation: a means for determining longterm outcomes of rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;199:1-7.
101. Sönmezoğlu K. Kolorektal kanserlerde PET ve PET/BT uygulamaları. *Kolon ve Rektum kanserleri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği* 2010:101-15.
102. [www. cap.org/app/docs/committees/cancer/cancerprotocols/2011/Colon-11_protocol.pdf](http://www.cap.org/app/docs/committees/cancer/cancerprotocols/2011/Colon-11_protocol.pdf)
103. Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, Cunningham C ve ark. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2025-31.
104. Hur H, Kim NK, Yun M, Min BS ve ark. 18Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in assessing tumor response to preoperative chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2011;103:17-24.

105. Jackson T, Chung MK, Mercier G, Ozonoff A ve ark. FDG PET/CT interobserver agreement in head and neck cancer: FDG and CT measurements of the primary tumor site. *Nucl Med Commun.* 2012;33:305-12.
106. Lee JW, Kim SK, Lee SM, Moon SH ve ark. Detection of hepatic metastases using dual-time-point FDG PET/CT scans in patients with colorectal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:565-72.
107. Cascini GL, Avallone A, Delrio P, Guida C ve ark. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med.* 2006;47:1241-8.
108. Leibold T, Akhurst TJ, Chessin DB, Yeung HW ve ark. Evaluation of F 18-FDG-PET for early detection of suboptimal response of rectal cancer to preoperative chemoradiotherapy: a prospective analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2783-9.
109. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT ve ark. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med.* 2009;50:43S-54S.
110. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ ve ark. Dual-time point 18FFDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med.* 2001; 42:1412–1417.
111. Suzuki S, Toyota T, Suzuki H, Goto Y. Partial purification from human mononuclear cells and placental plasma membranes of an insulin mediator which stimulates pyruvate dehydrogenase and suppresses glucose-6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys.* 1984;235:418-26.
112. Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, Cheng L ve ark. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:475-9.
113. Dirisamer A, Halpern BS, Schima W, Heinisch M ve ark. Dual-time-point FDG-PET/CT for the detection of hepatic metastases. *Mol Imaging Biol.* 2008;10:335-40.

- 114 . Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR ve ark. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med.* 1978;19:1154-61.
115. Nelson CA, Wang JQ, Leav I, Crane PD. The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to 3H-2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol.* 1996;23:533-41.
116. Keiding S. Bringing physiology into PET of the liver. *J Nucl Med.* 2012;53:425-33.
117. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P ve ark . Prospective study on the FDG-PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol.* 2011;22:650-6..
118. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F ve ark. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1583-93.
119. Vliegen RF, Beets-Tan RG, Vanhauten B, Driessen A ve ark. Can an FDG-PET/CT predict tumor clearance of the mesorectal fascia after preoperative chemoradiation of locally advanced rectal cancer? *Strahlenther Onkol.* 2008;184:457-64.
120. Cho YB, Chun HK, Kim MJ, Choi JY ve ark. Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *World J Surg.* 2009;33:2688-94.
121. Walter F, Federman N, Apichairuk W, Nelson S ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28:579-87.
- 122- Kyzer S, Gordon PH. Determination of proliferative activity in colorectal carcinoma using monoclonal antibody Ki67. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:322-5.
123. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Köhne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:80-7.
124. Koert P. De J, Rudi S, Arend K, Jan K, Annette H. G, Wim J.S, Paul P, Maarten S, Elisabeth de V. Clinical relevance of transforming growth factor α , epidermal growth factor receptor, p53 and Ki-67 in colorectal liver metastases and corresponding primary tumors. *Hepatology.* 1998;28:971-9.

125. Eeva S, Salla P, Tero V, Peter JR, Karl-Owe S. Increased proliferation activity measured by immunoreactive Ki-67 is associated with survival improvement in rectal/recto sigmoid cancer. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3245-9.
126. Kefeli M, Karagöz F, Barış S, Yıldız L ve et al. Kolorektal karsinomlarda E-Cadherin ve Ki-67 ekspresyonunun evre, histolojik tip ve derece ile ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi.* 2005;21:8-10.
127. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF ve ark. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med.* 2007;48:771-5.
128. Gu J, Yamamoto H, Fukunaga H, Danno K ve ark. Correlation of GLUT-1 overexpression, tumor size, and depth of invasion with 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake by positron emission tomography in colorectal cancer. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2198-205.

EK 1:

"Lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi öncesi ve sonrası PET-BT: evreleme, tedavi cevabı değerlendirmede yüksek rezolüsyonlu pelvik MR, Ki-67 ve GLUT1 ile korelasyon" çalışması 257/2009 protokol numarası ile 17 Eylül 2009 tarih ve 16/01/2009 nolu karar numarası ile DEÜTF Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır .