



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARDA,
FDG PET/BT İLE ELDE EDİLEN METABOLİK
PARAMETRELERİN TEDAVİ YANITINI
ÖNGÖRMEDE ROLÜ**

DR. FATİH GÜZEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2024



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLOREKTAL KARSİNOMLU HASTALARDA,
FDG PET/BT İLE ELDE EDİLEN METABOLİK
PARAMETRELERİN TEDAVİ YANITINI
ÖNGÖRMEDE ROLÜ**

DR. FATİH GÜZEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ŞADİYE ALTUN TUZCU

DİYARBAKIR-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana her zaman yol gösteren başta tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Şadiye ALTUN TUZCU' ya, sayın hocam Prof. Dr. Bekir Taşdemir'e ve sayın hocam Doç. Dr. Ayten GEZİCİ' ye,

Rotasyon eğitimlerimde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalından sayın hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU' ya, Radyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı sayın hocalarıma ve tedavi rotasyonumda büyük katkıları olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalı hocalarıma,

Başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere; uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve tüm nükleer tıp personeline,

Tezimin istatistik hesaplamalarında emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi. İsmail YILDIZ'a,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan anneme ve babama, özveri ve sabrı ile her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, meslektaşım, eşim Elanur Güzel'e ve neşe kaynağım kızlarıma sonsuz şükranlarımı ve sevgilerimi sunarım.

DİYARBAKIR-2024

DR.FATİH GÜZEL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	5
TABLolar DİZİNİ	7
ŞEKİLLER DİZİNİ	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Kolorektal Embriyoloji	10
2.2. Kolorektal Anatomi.....	11
2.2.1 Kolon ve Rektumun Dolaşım Anatomisi	12
2.3. Kolorektal Kanser	13
2.3.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi	13
2.3.2. Kolorektal Kanser Etyolojisi.....	14
2.3.3. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri.....	15
2.3.3.1. Yaş	15
2.3.3.2. Aile Öyküsü	15
2.3.3.3. Cinsiyet.....	15
2.3.3.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	15
2.3.3.5. Abdominal ve Pelvik Bölgeye Radyasyon Maruziyeti	16
2.3.3.6. Coğrafya	16
2.3.3.7. Sigara ve Alkol Tüketimi	16
2.3.3.8. Diyabetes Mellitus.....	17
2.3.3.9. Fiziksel İnaktivite ve Obezite	17
2.3.3.10. Prekürsör Lezyonlar	17
2.3.3.11. Herediter Kanser Sendromları	18
2.3.4. Kolorektal Kanser Patogenezi	19
2.3.5. Kolorektal Kanserde Tanı ve Tarama Yöntemleri	20
2.3.5.1. Klinik Bulgular	21
2.3.5.2. Laboratuvar Bulguları	21
2.3.5.3. Görüntüleme Bulguları	22
2.3.6. Kolorektal Kanserde Evreleme.....	26
2.3.7. Kolorektal Kanserde Tedavi.....	29
2.4. Tümör Belirteçleri.....	30
3. MATERYAL VE METOD	33

3.1. Vaka Grubu	33
3.2. Hasta Seçimi Kriterleri.....	33
3.3. Veri Toplanması.....	34
3.4. Cihaz Bilgisi ve Görüntüleme Protokolü	34
3.5. Volümetrik Analiz.....	35
3.6. İstatistiksel Analiz.....	37
4.BULGULAR	38
4.1. Hasta Grubuna Ait Bulgular.....	38
4.2. Volümetrik Ölçümlere Ait Bulgular	40
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

ÖZET

Amaç: Kolorektal karsinom (KRK) tanısı almış ve tanı anında serum tümör belirteç yüksekliği olup, bu belirteçlerin takipte kullanıldığı hastalarda; belirteçler ve ^{18}F -FDG PET/BT ile primer tümörden ve metastazlarından elde edilen semikantitatif- metabolik parametreler (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) arasında korelasyon ve anlamlılık ilişkisi olup olmadığı ile tedaviye yanıtı öngörmeye hangi metabolik parametrenin daha duyarlı olduğunu araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Mayıs 2018 ile Eylül 2023 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına başvurup, bölümümüzde evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı ^{18}F -FDG PET/BT çalışması yapılan, primer tümörden opere olmamış 66 hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastalarda ardışık iki adet ^{18}F -FDG PET/BT çalışmalarında %40 eşik değeri ile manuel çizimler yapılarak elde edilmiş primer tümör ve tüm vücuda ait semikantitatif-metabolik parametreler [SUVmax, SUVmean, PT-MTV (Primer Tümör MTV), PT-TLG (Primer Tümör TLG), WB-MTV (Tüm vücut MTV), WB-TLG (Tüm vücut TLG)] ile her iki çekim döneminde elde edilen serum tümör belirteçlerini (CEA, CA 19-9) karşılaştırdık.

Bulgular: Ardışık iki ^{18}F -FDG PET/BT sonucuna göre çalışma grubumuzu regresyon gösteren hasta grubu (n=45) ve progresyon gösteren hasta grubu (n=21) olmak üzere ikiye ayırdık. Regresyon gösteren hasta grubunda WB-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ($r=0,618$, $p=0,000$), SUVmax ve PT-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=0,497$, $p=0,001$; $r=0,511$, $p=0,000$), SUVmean ve WB-MTV ile serum tümör belirteci arasında ise pozitif yönde düşük düzeyde ($r=0,435$, $p=0,003$) bir ilişki saptandı. Progresyon gösteren hasta grubunda ise WB-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,596$, $p=0,004$); SUVmax, SUVmean, PT-TLG, WB-MTV ile serum tümör belirteci arasında ise pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,343$, $p=0,128$; $r=0,299$, $p=0,188$; $r=0,279$, $p=0,220$; $r=0,374$ $p=0,095$).

Sonuç: FDG PET/BT’ nin; kolorektal karsinomlu hastalarda, rekürren hastalıkların ve nüksün tespitinde olduğu kadar tedavi yanıtının değeriendirilmesinde de büyük fayda sağlayacağına ve bu bağlamda özellikle de WB-TLG değeriinin tedavi yanıtını öngörmede, SUVmax’a alternatif olabilecek en duyarlı parametre olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Karsinom, 18F-FDG, PET/BT, TLG, MTV



ABSTRACT

Purpose: In patients diagnosed with colorectal carcinoma who had elevated serum tumor markers at the time of diagnosis and in whom these markers were used in follow-up, we aimed to investigate whether there is a correlation between markers and semiquantitative-metabolic parameters (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) obtained from primary tumor and metastases with ^{18}F -FDG PET/CT and which metabolic parameter is more sensitive in predicting response to treatment.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 66 patients who were admitted to Dicle University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine between May 2018 and September 2023 and underwent ^{18}F -FDG PET/CT studies for staging, treatment response and re-staging in our department and who had not undergone surgery for primary tumor. We compared the semiquantitative-metabolic parameters (SUVmax, SUVmean, PT-MTV, PT-TLG, PT-TLG, WB-MTV, WB-TLG) and serum tumor markers (CEA, CA 19-9) obtained from two consecutive ^{18}F -FDG PET/CT studies with a threshold of 40% and manual drawings.

Results: According to two consecutive ^{18}F -FDG PET/CT results, we divided our study group into two groups as regression group (n=45) and progression group (n=21). In the regressed patient group, there was a high positive correlation between WB-TLG and serum tumor marker ($r=0.618$, $p=0.000$), a moderate positive correlation between SUVmax and PT-TLG and serum tumor marker ($r=0.497$, $p=0.001$; $r=0.511$, $p=0.000$), and a weak positive correlation between SUVmean and WB-MTV and serum tumor marker ($r=0.435$, $p=0.003$). There was a moderate positive correlation between WB-TLG and serum tumor marker in the progression group ($r=0.596$, $p=0.004$). There was a weak positive correlation between SUVmax, SUVmean, TLG, WB-MTV and serum tumor marker in the progression group ($r=0.343$, $p=0.128$; $r=0.299$, $p=0.188$; $r=0.279$, $p=0.220$; $r=0.374$, $p=0.095$).

Conclusion: We concluded that FDG PET/CT will be of great benefit in the evaluation of treatment response as well as in the detection of recurrent disease in patients with

colorectal carcinoma and in this context, especially WB-TLG value is the most sensitive parameter that can be an alternative to SUVmax in predicting treatment response.

Keywords: Colorectal Carcinoma, 18F-FDG, PET/CT, TLG, MTV



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACS	: Amerikan Kanser Topluluğu
AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
APC	: Adenomatosis Poliposis Koli
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijeni 19-9
CA 15-3	: Kanser Antijen 15-3
CA 125	: Kanser antijen 125
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CIN	: Kromozomal İnstabilite
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAP	: Familyal Adenomatöz Poliposis
FDG	: Florodeoksiglukoz
¹⁸F-FDG	: Flor- 18 Florodeoksiglukoz
FM	: Fizik Muayene
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Transmembran Protein
KRK	: Kolorektal Kanser
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf Nodu
MIP	: Maximum intensity projection
MMR	: Mismatch repair
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PERCIST	: Solid Tümörlerde PET Cevap Kriterleri
PT- MTV	: Primer Tümör MTV değeri
PT-TLG	: Primer Tümör TLG değeri
RECIST	: Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri
RT	: Radyoterapi
SUV_{max}	: Maksimum Standart Tutulum Değeri
SUV_{mean}	: Ortalama Standart Tutulum Değeri
TB	: Tümör Belirteci
TLG	: Total Lezyon Glikolizi
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
VOI	: Volume of Interest
WB- MTV	: Tüm vücut total MTV değeri
WB-TLG	: Tüm Vücut Total TLG değer

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Kolorektal kanserde AJCC-TNM sınıflandırması	29
Tablo 2: Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı	38
Tablo 3: Tüm hasta grubunda, hastalığın yaygınlığına ait bilgiler	39
Tablo 4: Regresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametre Düşüş Oranları ile Tümör Belirteçleri Arasındaki Anlamlılık İlişkileri	40
Tablo 5: Progresyon Gösteren Hasta Grubunda, Volümetrik Parametre Artış Oranları ile Tümör Belirteçleri Arasındaki Anlamlılık İlişkileri	41
Tablo 6: Regresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametrelerin Tümör Belirteçleri ile Korelasyonu	42
Tablo 7: Progresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametrelerin Tümör Belirteçleri ile Korelasyonu	43
Tablo 8: Tüm Hasta Grubunda Analizler ile İlgili Genel İstatistiksel Veriler	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kolorektal embriyoloji	10
Şekil 2: Kolorektal anatomi	11
Şekil 3: Türkiye'de en sık görülen 10 ölüm nedeni	14
Şekil 4: Moleküler değişiklikler ve karsinogenezis	20
Şekil 5: Kolorektal kanserde T evrelemesi	27
Şekil 6: Primer kolorektal tümöre ait volümetrik parametre ölçümü	36
Şekil 7: Lenf nodu ve karaciğer metastazlarına ait volümetrik parametre ölçümü ...	36
Şekil 8: Akciğer metastazına ait volümetrik parametre ölçümü	37
Şekil 9: Hasta tanımlayıcı özellikleri	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) dünya genelinde kanserler arasında üçüncü sırada olup tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Kanser ile ilişkili ölümün, ikinci en sık nedenidir ve beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50-60'tır. Kolorektal kanserler için; 50 yaş üzerinde olmak, ailede kanser öyküsü olması, sigara kullanımı, genetik mutasyonların varlığı, diyet, polip varlığı ile özellikle ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının varlığı risk faktörleri arasındadır (1,2).

Kolorektal kanser tanısında iyi alınmış bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra, teşhis ve detaylı incelemede; rektal tuşe, kontrastlı radyolojik çalışmalar, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), proktosigmoidoskopi, flexible sigmoidoskop, kolonoskopik görüntüleme ve biyopsi, transrektal EUS (endoskopik ultrasonografi) gibi tetkikler kullanılmaktadır. Ayrıca; CEA, CA 19-9 gibi serum tümör belirteçleri de klinik takiplere büyük katkı sağlamaktadır.

Kolorektal kanserlerde F18-FDG PET/BT tümör lokalizasyonunu belirlemede, primer evrelemede, biyopsi alınacak lokalizasyonun değerlendirilmesinde, RT uygulanacak alanın belirlenmesinde, nükslerin tespit edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olması açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir.

FDG PET/BT'nin, neoadjuvan KRT (kemoradyoterapi) sonrası lokal ileri kolorektal kanserler ile lokal ya da sistemik tedavilerin kullanıldığı metastatik olgularda tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde, özellikle de erken tedavi yanıtı göstermede, diğer anatomik görüntüleme yöntemlerine oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir. İleri evre hasta grubunda tedavinin ikinci haftasında (erken tedaviye yanıtının değerlendirilmesi/ kemosenesitivite) çekilen FDG PET/BT ile histopatolojik yanıtın değerlendirildiği bu çalışmada, pozitif öngörü değerinin %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (3).

Çağlar ve ark. 155 kolorektal hastasından oluşan bir grupta, serum tümör belirteçlerinin, nüks gösteren KRK tespiti için duyarlılığını CEA ve CA 19-9 için sırasıyla %74- %35, özgüllüğünü %86- %83 olarak bulmuştur. PET/BT' nin duyarlılık

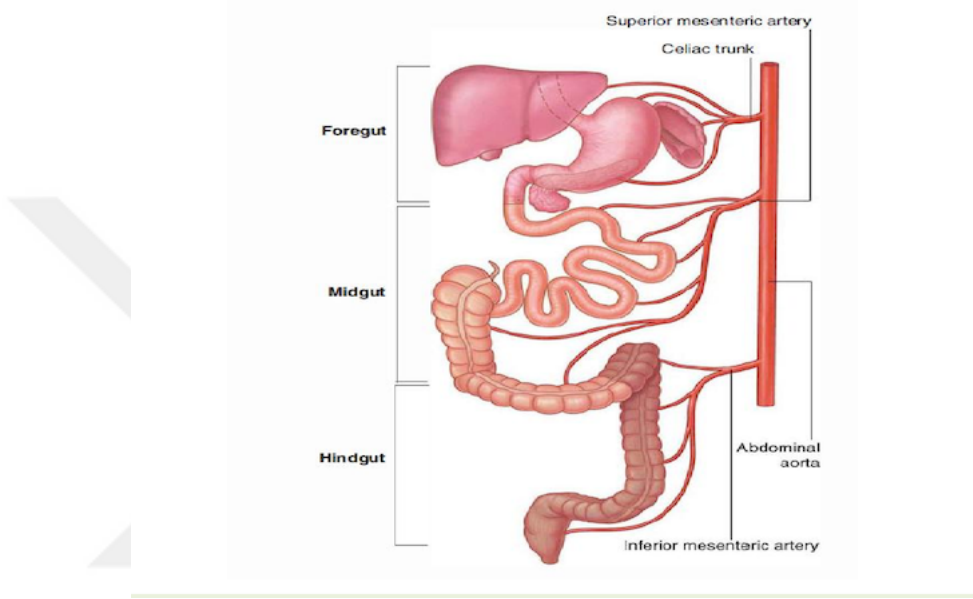
ve özgüllüğü ise bu çalışmada %92'ye %100 olarak tespit edilmiştir. Nüks değerlendirme amaçlı yapılmış bu çalışmada; ^{18}F -FDG PET/BT ve serum tümör belirteçleri taraması arasında orta düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir (4).

Sonuç olarak rutin pratikte, serum tümör belirteç yüksekliği bulunan hastalarda; ^{18}F -FDG PET/BT gibi serum tümör belirteç yüksekliği de tedavi yanıtını değerlendirme ve nüks tespiti için klinik takipte büyük önem kazanmaktadır. Biz bu tezimizde, tanı anında serum tümör belirteç yüksekliği olup, bu belirteçlerin takipte kullanıldığı hastalarda; belirteçler ve ^{18}F -FDG PET/BT ile elde edilen semikantitatif-metabolik parametreler (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) arasında korelasyon olup olmadığını ve tedaviye yanıtı öngörmeye hangi metabolik parametrenin daha duyarlı olduğunu araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Embriyoloji

İlkel bağırsak, yolk kesesinin endoderm tabakasından oluşur ve gestasyonun üçüncü haftasında başlayan süreç ile 3 bölüme ayrılır. Bunlar; ön (foregut), orta (midgut) ve arka (hindgut) bağırsaktır (Şekil 1) (7).



Şekil 1: Kolorektal embriyoloji

Ön bağırsak; oral membran, özefagus, mide ve proksimal duodenumu oluşturur ve bu kısımlar embriyolojik çağda çölyak arter tarafından beslenir. Orta bağırsak; duodenum distali ile, ince bağırsaklar, sağ kolon ve transvers kolonun proksimal üçte ikisini oluşturur ve bu bölgeler embriyolojik çağda superior mezenterik arter (SMA) tarafından beslenir. Arka bağırsak; transvers kolonun distal üçte birlik kısmı ile, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumu oluşturur ve yine embriyolojik çağda inferior mezenterik arter tarafından beslenir. Venöz ve lenfatik ağlar ilgili olduğu arterler ile paralel olarak gelişir (7).

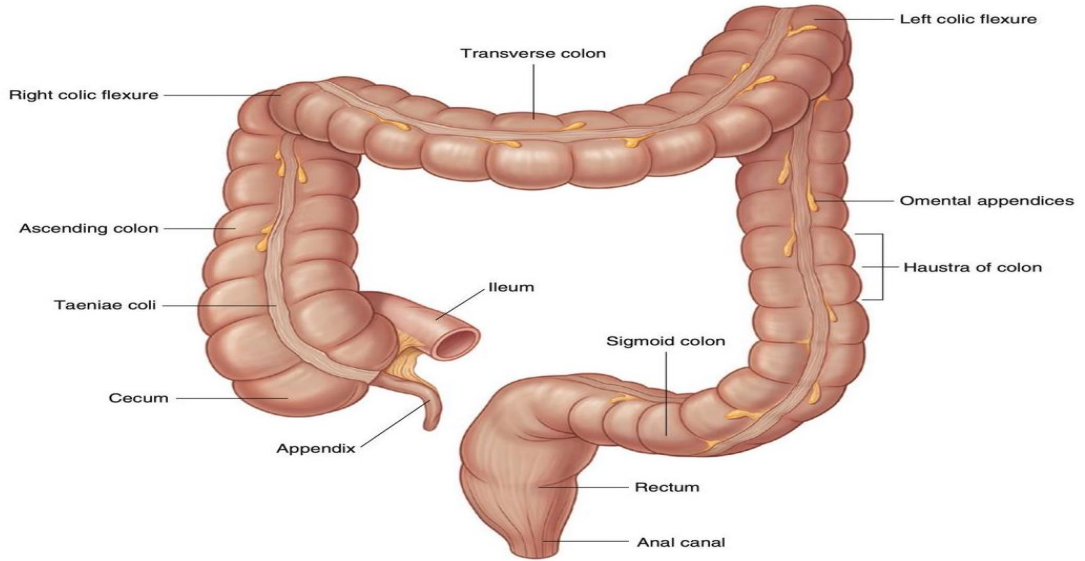
Orta bağırsak, embriyogenesin 6. haftasında karın bölgesinde ventral olarak geçici bir çıkıntı yapar. Organların doğru konumlanması ve uzunluk kazanması için bu çıkıntı, önemli bir adımdır. Daha sonra SMA' nın etrafında, saat yönünün tersine

270 derece rotasyon yaparak karın içerisindeki son durumunu alır. Bu durum gebeliğin 10. haftasına kadar devam eder (8).

Kloakal zarın üst kısmında, ilkel arka bağırsak, kloaka adı verilen genişlemeyi meydana getirir. Emriyogenesinin dördüncü ve altıncı haftaları arasında, koronal uzanımlı ürorektal septum, kloakayı iki farklı kısma ayırır. Ön kısımda ürogenital yapıların gelişeceği bölüm olan ürogenital sinüs ve dorsal kısımdaki alanda ise anorektal kanal oluşturur (8).

2.2. Kolorektal Anatomi

Kalın bağırsaklar; gastrointestinal sistemin terminal ileum sonrası başlayıp anüse kadar uzanım gösteren yaklaşık 150 cm'lik kısmını oluşturur. Ve sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, rektum ve anal kanal bölümlerinden oluşur. Mide, ince bağırsak, karaciğer, dalak, böbrekler, üreterler ve mesane ile komşuluk yapar ve hem periton içinde hem de retroperitoneal alanda yerleşim gösterir (5).



Şekil 2: Kolorektal anatomi

Kolon, üç adet tenia koli ve haustra içerir. Tenia koliler, kolonun dışında yer alan düz kas dokusuna ait longitudinal bantlardır ve mezokolik, serbest ve omental olarak isimlendirilirler.

Çekum, sağ alt kadranda iliak fossada yer alır. Alt komşuluğunda apendikse bağlıdır. Periton ile örtülüdür ve hareketlidir. Apendiks vermiformis çekumun posteromedial duvarından çıkan ortalama 5-10 mm çapında kör bir tüp şeklindeki lenfoid doku oluşumudur.

Çıkan kolon, çekumdan başlayıp karaciğer alt komşuluğu düzeyinde sağ kolik fleksuraya (hepatik fleksura) uzanır. Çoğu kişide mezenter dokusu yoktur ve karın arka duvarına sabitlenmiştir. Nadiren bazı kişilerde kendi mezenter dokusu bulunabilir.

Transvers kolon sağ kolik fleksuradan sol kolik fleksuraya (splenik flexura) uzanır. Karın arka duvarına transvers mezokolon tarafından sabitlenmiş konumdadır ve intraperitoneal yerleşimlidir.

İnen kolon, sol kolik fleksuradan sol alt kadranda iliak fossa düzeyine doğru inferior uzanım gösterir. Çoğu kişide mezenter dokusu yoktur ve karın arka duvarına sabitlenmiştir.

Sigmoid kolon, sol alt kadranda inen kolonun sol krista iliaka seviyesinde pelvise doğru kıvrılmasıyla başlayıp rektosigmoid bileşke olarak isimlendirilen kısımda aşağıya doğru mezenter doku bitişine kadar uzanır. Yaklaşık 2,5 cm çapı ile kolonun en dar yerini oluşturmaktadır. Sigmoid mezokolon adı verilen yapı tarafından çevrelenir. Sigmoid kolon posteriorun kesiminde, sigmoid mezokolon içerisinde, sol iliak venler (eksternal ve internal), sol gonadal venler, sakral pleksusa ait kökler gibi bazı damar ve sinirler ile sol üreter gibi önemli yapılar yer alır.

Rektum, S3 vertebra düzeyinde rektosigmoid bileşke düzeyinden başlar ve anal kanala uzanır. Retroperitoneal yerleşimlidir.

Anal kanal, rektum sonundan başlayarak perineumu geçer ve anüs olarak sonlanır (5,6).

2.2.1 Kolon ve Rektumun Dolaşım Anatomisi

Kolorektal arteriyel dolaşım genel olarak embriyolojik gelişime uygun olarak sağlanır. Ön bağırsakçı çölyak arter, orta bağırsakçı SMA, arka bağırsakçı ise IMA besler. Kolonun ve rektum üst kısımlarının beslenmesi SMA ve IMA tarafından sağlanır (9).

Kolon beslenmesinden sorumlu arterler SMA'dan çıkan; sağ kolik arter, orta kolik arter ve ileokolik arterlerdir. Çıkan kolonu SMA' nın ikinci dalı olan sağ kolik arter, transvers kolon 2/3 proksimal kesimlerini SMA' nın birinci dalı olan orta kolik arter ve ileoçekal alanı ise SMA' nın terminal dalı olan ileokolik arter besler (10).

IMA' dan sol kolik arter ve sigmoid arterler çıkar. Transvers kolonun 1/3 distal kesimini ve inen kolonu sol kolik arter beslerken, sigmoid kolonu sigmoidal arterler besler. Sigmoidal arterler, pelvik girimden sonra, sigmoid mezokolon seviyelerinde superior rektal arter olarak devam eder. Rektum orta kesimleri ise internal iliak arterin dalı olan medial rektal arter, inferior kesimleri ise internal pudental arterin dalı olan inferior rektal arter tarafından beslenir (11).

SMA ve IMA' nın anastomoz yaptığı yerler bulunur. Bunlardan ilki Drummond' un marginal arteri ve Riolan arkıdır. Drummond' un marginal arteri kolonun 1- 8 cm uzağında, kolon duvarına paralel seyreder. Riolan arkı ise SMA ile IMA arasındaki anastomoz hattıdır. Bu anastomoz SMA' nın orta kolik arteri ile IMA' nın sol kolik arteri arasındadır (12).

Kolorektal venöz dolaşımın, arteriyel beslenme ile benzerlik gösterir ve çoğunlukla arterlere paralel şekilde seyreder. Sağ taraftan gelen venler SMV yi, sol taraftan gelen venler IMV' e oluştururlar. Ardından SMV ve IMV portal vene katılırlar. Medial ve inferior rektal venler ise internal iliak vene drene olarak sistemik dolaşıma katılırlar. Burası sistemik dolaşım ile portal sistemin birleşme yeridir (11).

2.3. Kolorektal Kanser

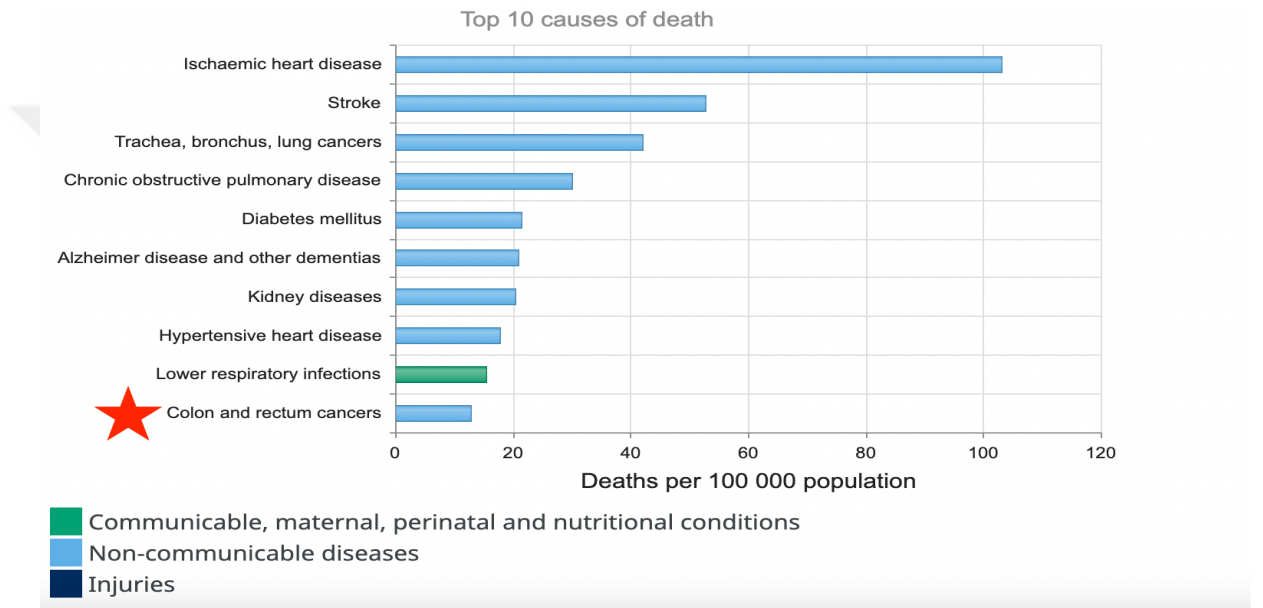
2.3.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Kolorektal kanserler dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biri olmakla beraber tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Tüm kolorektal kanserlerin de yaklaşık 3'te 1'ini rektal kanserler oluşturmaktadır (1,13).

Güncel veriler ışığında, ülkemizde yapılan kanser istatistiklerinde kolorektal kanserler sıralamada; kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen üçüncü kanser tipi olarak yerini korumaktadır (14).

Ülkemizde 2018 yılında yaklaşık 18.750 kişi kolorektal kanser teşhisi almıştır. Sıklığı kadınlarda yüz binde 14,7’iken erkeklerde ise yüz binde 24,8 olarak tespit edilmiştir (14).

2019 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm ölüm nedenleri içerisinde kolorektal kanser nedenli ölümler 9. sırada yer alırken, ülkemizde ise tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda KRK, tüm ölüm nedenleri içerisinde 10.sırada olup kanser nedenli ölüm sıralamasında ise 2.sırada yer almaktadır (15).



Şekil 3: Türkiye’de her iki cinsiyette ve tüm yaşlarda en sık görülen 10 ölüm nedeni (2019-DSÖ)

2.3.2. Kolorektal Kanseri Etyolojisi

Kolorektal kanser gelişiminde sıklıkla genetik faktörler, çevresel faktörler ve beslenme suçlanmaktadır (16). KKR’de olgular çoğunlukla sporadik olarak gelişmiş olup, vakaların yaklaşık yüzde %75’lik kısmında ailesel bir yatkınlık söz konusu değildir (17).

Yüksek kalorili gıdalar tüketme, yağ ve hayvansal protein içeriği yüksek olup lif oranı düşük gıdalar ile beslenme ya da rafine şeker tüketimi gibi kötü beslenme alışkanlıkları suçlanan diğer etyolojik faktörlerdir (18).

2.3.3. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerde, ailede KRK öyküsünün olması, 50 yaş üzerinde olmak, sigara içmek, genetik mutasyonların varlığı, prekürsör lezyon varlığı ile zeminde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının bulunması başlıca risk faktörleri arasında gösterilmektedir (2).

2.3.3.1. Yaş

Son yıllarda 40-49 yaş arasında görülme sıklığında bir artış izlense de, KRK'in yaklaşık %90'dan fazlası 5. dekattan sonra ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle tarama programlarının başlatılmasında 50'li yaşlar sonrası önem arz etmektedir (19,20).

2.3.3.2. Aile Öyküsü

KRK'li hastaların yaklaşık %20'lik kısmında hikayede pozitif bir aile öyküsü rol almaktadır (21). Birinci derece yakınlarında sporadik KRK tespit edilen kişilerde, KRK gelişme riskinin 2 ile 4 kat arttığı bilinmektedir. Birden fazla KRK'li birinci-ikinci derece akraba ya da erken yaşta kolorektal adenom ve kanser tespit edilen yakın akraba varlığı bu riski belirgin bir şekilde artırmaktadır (22,23).

2.3.3.3. Cinsiyet

Yapılan bazı çalışmalar, KRK 'in erkeklerde görülme sıklığının ve mortalite oranlarının kadın cinsiyete göre daha yüksek seyrettiğini göstermiştir (24).

2.3.3.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Arka planda özellikle ülseratif koliti olan hastalarda KRK riski artmıştır. Özellikle pankolit varlığı riski belirgin arttırırken distal kolitte nispeten daha düşük bir risk söz konusudur (25). Bu hastalarda KRK gelişmesi riski özellikle de yaygın

hastalıkta (pankolit), uzun süreli kolit varlığında ve hastalığın aktivitesine göre önemli ölçüde artmaktadır. Yapılan çalışmalarda ülseratif kolitli bireylerde KKK gelişme riskinin 1,66 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca daha az olmak üzere chron hastalığında da KKK gelişme riski normal popülasyona göre arttığı bilinmektedir (26,27).

2.3.3.5. Abdominal ve Pelvik Bölgeye Radyasyon Maruziyeti

Çocuklukta ya da erişkin çağlarda herhangi bir nedenle radyasyon tedavisi gören hastalarda özellikle de sigmoid ve rektal kanser insidansında artışa izlendiği bilinmektedir (28). Radyasyon dozundaki artış ve maruziyet süresi KKK riskinde artış ile orantılı faktörlerdir (29).

2.3.3.6. Coğrafya

Amerikan Kanser Topluluğu'na (ACS) göre ırk ve etnik geçmiş gibi coğrafik etmenler KKK gelişme riskini etkileyen unsurlardan biridir. Amerika'da Kızılderililer ve Alaska yerlileri en yüksek kolorektal kanser oranına sahiptir. Bunları daha sonra Afrika kökenli Amerikalılar takip etmektedir. Diğer yandan Doğu Avrupa kökenli Yahudilerin ise (Aşkenazi Yahudileri), dünyada en yüksek KKK riski taşıyan etnik grup olduğu bildirilmektedir (30).

2.3.3.7. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara içenlerde KKK'e yakalanma riski hiç içmeyenlere göre yaklaşık %50 daha yüksektir. ACS verilerine göre, Birleşmiş Milletler'de tüm KKK'li olguların yaklaşık %12'si sigaraya ilişkili olarak atfedilmiştir (31,32).

Yine Birleşmiş Milletler'de tüm KKK'li olguların %13'ü alkol tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (31). Yüksek miktarda alkol tüketiminin, düşük ve orta düzey alkol tüketimine göre daha yüksek KKK riski oluşturduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Ağır alkol tüketimi olan kişilerde (günde 3 kadehten fazla) KKK gelişme riski %25 artmıştır (33).

2.3.3.8. Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM’li hastalarda KRK gelişme riskinde hafif bir artmış izlenmiştir (34). Özellikle de Tip 2 DM’li erkeklerde riskin 1.4 kat, kadınlarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber riskin 1.2 kat arttığı tespit edilmiştir (35).

2.3.3.9. Fiziksel İnaktivite ve Obezite

Sedanter yaşam ve fiziksel inaktivite KRK’in modifiye edilebilir risk faktörleri arasında yer almaktadır ve artmış risk ile ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, fiziksel olarak aktif bireylerde KRK gelişme riskinin, aktif olmayanlara göre %25 azalmış olduğunu göstermektedir (36,37).

Ayrıca normal ağırlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında obez erkeklerde kolon kanseri gelişme riski %50, rektum kanseri gelişme riski %25 artmıştır. Obez kadınlarda ise kolon kanseri riskinde %10 artış varken rektum kanseri riskinde artış izlenmemiştir (38).

2.3.3.10. Prekürsör Lezyonlar

Özgeçmişte adenomatöz bir polip (adenom) öyküsü, KRK gelişme riskini artırır. Ve bu risk artışı özellikle de poliplerin büyüklüğü, sayısı ve displazi göstermesi ile doğru orantılıdır (39).

Polipler büyüme paternlerine göre genellikle; en yaygın kanser öncüsü olarak bilinen adenomatöz polipler ve serrated (mikroskopik testere dişi görünümü nedeniyle bu adı alırlar) polipler olarak sınıflandırılırlar (40). Serrated polipler biyolojik özelliklerinde göre daha da alt gruplara ayrılırlar; sesil serrated polip, klasik serrated adenomlar ve hiperplastik polipler. Adenomlara benzer şekilde tüm bunlar artmış KRK riski ile ilişkilidirler (41).

2.3.3.11. Herediter Kanser Sendromları

Bu sendromlar tüm KRK hastalarının yaklaşık %10'luk kesiminden sorumludur (42). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, KRK hastalarının %5'inin ailesel kanser sendromlarına neden olan yüksek riskli kalıtsal bir gen mutasyonuna (germline mutasyonu) sahip olduğu, ilave %5' lik bir hasta grubunda ise orta derecede artmış risk ile ilişkili gen mutasyonları olduğu saptandı (30,42).

Lynch Sendromu olarak da bilinen otozomal dominant kalıtlı herediter non-polipozis kolorektal kanser; tüm KRK hastalarının yaklaşık %3'lük kısmından sorumludur (42). KRK'de en yaygın izlenen herediter risk faktörü olan Lynch sendromunda birçok kanser türü için artmış risk söz konusudur (43).

Lynch sendromlu bireylerin belirli genlerinde; hücrenin DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan hatalarını düzelme yeteneğini engelleyen mismatch tamir (MMR) geni mutasyonu vardır (44,45). Hastaların %80'inde yüksek riskli (MLH1, MSH2 ya da MSH6) gen mutasyonları vardır. Ve bu hastaların yaklaşık %25'inde 50 yaşına kadar, %40'ında ise 70 yaşına kadar KRK gelişir (46). Yapılan bazı çalışmalar Lynch sendromlu hastalar arasında, KRK'e yakalanmada ortalama yaş 61 olarak tespit edilmiştir. (47).

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP); KRK gelişim riski belirgin artmış otozomal dominant kalıtlı bir diğer herediter kanser sendromudur. Ve tüm KRK olgularının yaklaşık %1'lik kısmını oluşturur (42). Yaşamın 2. ve 3. dekadında gelişmiş binlerce kolorektal polip ile karakterizedir (48). 40 yaşına gelindiğinde, koruyucu amaçlı kolektomi yapılmamışsa hemen hemen tüm FAP'lı hastalarda KRK gelişir (30). FAP, kontrolsüz hücre bölünmesini ve büyümesini engelleyen ve bir tümör supresör gen olan, APC (Adenomatöz polipozis coli) genindeki mutasyondan kaynaklanır (48).

Gardner sendromu; cilt, yumuşak doku ve kemiklerde eş zamanlı kanser dışı tümörlere sebep olabilen olan bir FAP türüdür (30).

Turcot sendromu; yine APC gen mutasyonuna sahip ve KRK gelişme riski belirgin artmış nadir görülen bir herediter kanser sendromudur (30).

MUTHY ilişkili polipozis (MAP); daha yeni tanınan, klinik seyirde büyük farklılıklar gösterebilen ve KRK gelişme riskinde artışa neden olan bir diğer hereditör kanser sendromudur. Ancak hastalar zayıflatılmış FAP'lı hastalarla benzer klinik gösterirler (48). Baz eksizyon tamirinden sorumlu MUTHY genindeki mutasyondan kaynaklanan ve kolonda 100'den az poliple seyreden otozomal resesif bir kalıtsal hastalıktır (49).

2.3.4. Kolorektal Kanser Patogenezi

Kolorektal kanser gelişimine sebep olan moleküler olaylar heterojen olup, genetik ve epigenetik anormallikleri (metilasyon nedenli gen susturma) içerir. Karsinogeneziste birden fazla genetik yolak tanımlanmıştır. En sık izlenenleri; WNT sinyal yolağında sinyal artışına sebep olan APC/ β -Katenin yolağı ile hücre DNA'sında MMR (yanlış eşleşme tamiri) kusurları ile ilişkili olan MSI (mikrosatellit instabilite) yolağı'dır (50,55).

APC/ β -Katenin yolağı:

Sporadik gelişen kolorektal kanserlerin %80'inden sorumlu tutulan adenom-karsinom sekansı, özellikle bir tümör süpresör gen olan APC mutasyonu ile ilişkilendirilir (51). Normal epitelin; hiperproliferatif epitele, adenoma ve hatta karsinoma dönüşümünü içeren aşamalar Vogelstein ve Fearon' un karsinogenezis modeliyle tanımlanmıştır (52). İlk zamanlarda sadece tübüler ve tübülovillöz adenomların APC/ β -Katenin yolağı aracılığı ile karsinoma ilerlediği bildirilmiş ancak zamanla klasik serrated adenomlar ve sesil serrated adenomların da kansere dönüşüm potansiyeli içerdiği adenom-karsinom sekansı çalışmaları ile gösterilmiştir (53,54). Klasik ve sesil tip serrated adenomların kansere dönüşümü; MSI, CpG Adacıklarında Yoğun DNA Metilasyonu ve BRAF V600E mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

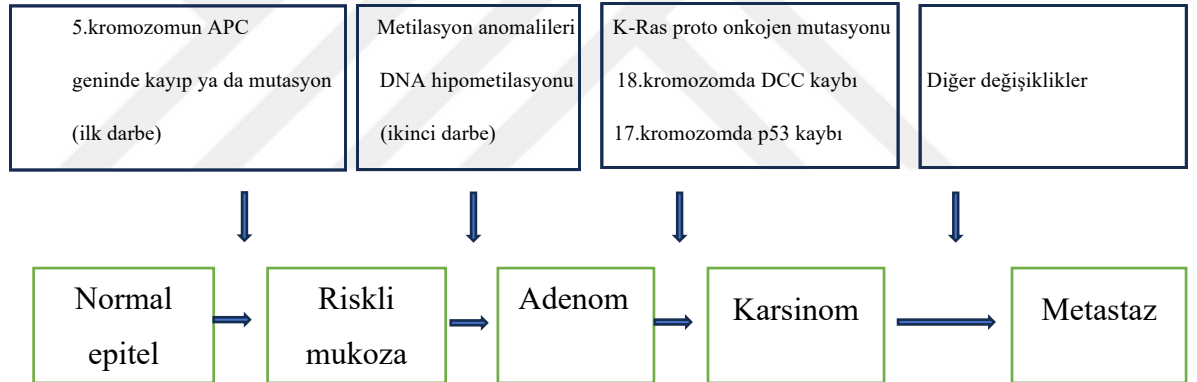
Mikrosatellit İnstabilite (MSI) ve Kromozomal İnstabilite:

MSI ve Kromozomal instabilite (CIN), genomik instabilite tanımının alt başlıkları olarak değerlendirilir. Ve hatta CIN, KRK'lerin yaklaşık %85'inde en

yaygın izlenen genomik instabilitedir. Çalışmalar, CIN varlığının KRK'li hastalarda kötü prognoz olduğunu destekler niteliktedir (56,57).

MSI pozitif tümörlerin, kromozomal instabiliteli tümörlere nazaran daha iyi prognozlu olduğu belirtilmiştir (57). Genel olarak bakıldığında; MSI pozitifliği, Lynch Sendrom'lu hastaların yaklaşık %90' nında, sporadik KRK'li vakaların ise yaklaşık %10- %20'sinde saptanmıştır (58).

DNA'da Mismatch tamir (MMR) genlerinin, somatik mutasyon ya da artmış metilasyon yoluyla inaktive olması, MSI'nin kansere dönüşümünün temel noktasıdır. Mikrosatellit instabilite; Lynch Sendromu'nda bazı Mismatch tamir (MMR) genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi) meydana gelen germline mutasyon sonucu oluşurken, sporadik gelişen KRK'lerde ise MLH1 geninin aşırı metilasyonu ve akabinde gerçekleşen gen inaktivasyonu ile ortaya çıkar (59,60).



Şekil 4: Adenom- karsinom sekansında moleküler değişiklikler ve karsinogenezis (50,61)

2.3.5. Kolorektal Kanserde Tanı ve Tarama Yöntemleri

Kolorektal kanser tanısında iyi alınmış bir anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra, teşhis ve detaylı incelemede; rektal tuşe, kontrastlı radyolojik çalışmalar, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), proktosigmoidoskopi, flexible sigmoidoskop, kolonoskopik görüntüleme ve biyopsi ile transrektal EUS (endoskopik

ultrasonografi) gibi tetkikler kullanılmaktadır. Ayrıca; CEA, CA 19-9 gibi bazı serum tümör belirteçleri de klinik takiplere büyük katkı sağlamaktadır.

Ülkemizde; KETEM'ler (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi) ile ASM'lerde (Aile Sağlığı Merkezlerinde) 50 yaşından sonra 70'li yaşlara kadar; iki yılda bir, 'dışkıda gizli kan kiti' yardımıyla hızlı ve pratik şekilde kalın bağırsak kanseri taraması yapılmaktadır. Ayrıca 50 yaşından sonra 10 yılda bir kolonoskopi ile tüm bağırsak değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.3.5.1. Klinik Bulgular

KRK'li olguların erken dönemlerinde semptomlar belirsizdir ve de olgular genellikle non-semptomatiktir. KRK'de en sık gözlenen semptomlar; karın ağrısı, kilo kaybı, iştahta değişiklik, halsizlik, kanlı dışkılama ve bağırsak alışkanlıklarında değişikliklerdir (62).

Fizik muayenede şişkinlik, ele gelen kitle, hematokezya (genellikle sol taraflı kolon kanserleri veya rektal tümörlerde), melena (genellikle sağ taraflı kolon kanserleri) saptanabilir. Bazense az derecede kanama (hemokkült pozitif dışkı) ortaya çıkabilir. Metastatik hastalık varlığında sarılık, lenfadenopati, hepatomegali ve hatta akciğere bağlı bulgular bile fizik muayenede mevcut olabilir. Kolon kanserinde tıkanıklık bulguları olan; karında şişkinlik ve kabızlık genellikle sigmoid kolon veya sol kolon kaynaklı malignitelerde meydana gelir. Sağ kolon kaynaklı maligniteler ise genellikle daha sinsi olurlar. KRK' e bağlı komplikasyonları arasında akut gastrointestinal kanama, akut bağırsak obstrüksiyon, perforasyon ve uzak organ fonksiyon bozukluğu ile metastaz yer alır (63).

2.3.5.2. Laboratuvar Bulguları

KRK'li olgularda kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi, bazı elektrolit bozuklukları, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler ve CEA, CA 19-9 başta olmak üzere bazı tümör belirteçlerinin yüksekliği en sık izlenen laboratuvar bulgularıdır. Özellikle CEA gibi bazı tümör belirteçleri post-op dönemlerde normale dönerse ameliyat sonrası hastalık takibinde çok yararlı olur (63).

2.3.5.3. Görüntüleme Bulguları

A. Baryum enema: Baryum kolon grafisi ile hem kolorektal adenomlar hem de kolorektal kanserler gösterilebilir. Bir polipin malignite potansiyelini tahmin etmek için gerekli dört belirleyiciden üçü baryum lavmanı ile değerlendirilebilir. Bunlar boyut, bir sapın varlığı veya yokluğu ve şekli (villöz değişimin boyutu). Villöz tümörler, çift kontrastlı baryum lavmanlarında sıklıkla ince granüler veya retiküler bir görünüme sahiptir, çünkü baryum, tümör yüzeyindeki çatlaklarda sıkışıp kalır. Dördüncü belirleyici olan hücresel atipi ve displazi ise elbette değerlendirilemez (64).

B. Endoskopik incelemeler: Sigmoidoskopi ile en fazla splenik fleksuraya ulaşıldığı ve proksimal tümörler atlanıldığı için artık pek fazla önerilmemektedir. Kolonoskopi, KRK tanısında gold standart tanı yöntemidir. Kolonoskopi tanısal duyarlılığı oldukça yüksektir. Ayrıca tümör lokasyonunu tespit ederek tanı anında biyopsi alınmasına yardımcı olur ve bu sayede histopatolojik doğrulamaya ve moleküler profilin incelenmesine imkan sağlar. Kolonoskopi hem tanı hem tedavi yöntemi olarak kullanılan bir takip yöntemidir. İşlem esnasında endoskopik polipektomi ile adenomların çıkarılması, prekanseröz lezyonların kansere ilerlemesi önlenmekte, kanser insidansını ve mortaliteyi azaltmaktadır (65).

C. Bilgisayarlı Tomografi: BT genellikle komşu organ tutulumunun değerlendirilmesi, uzak metastazların saptanması ve tedavi planlaması için kullanılır. Kolorektal kanserin başlangıç tetkikinde ise BT'nin değeri sınırlıdır. Kolorektal kanserin preoperatif evrelemesi için bildirilen doğruluk oranları %48 ila %77 arasında değişmektedir. Rektal kanserden muzdarip hastaların bulunduğu seçilmiş gruplarda doğruluk oranları biraz daha artmaktadır (66,67). Bu hayal kırıklığı yaratan rakamlar temel olarak BT'nin tümör bağırsak duvarı invazyonunun derinliğini belirleyememesi ve malign lenf nodlarını reaktif lenf nodlarından ayırt edememesinden kaynaklanmaktadır. Ek olarak, ayrı bir yumuşak doku kitlesi veya fokal duvar kalınlaşması olan kolorektal kanserin BT görünümü spesifik değildir (68).

D. Ultrason: Transabdominal ultrason genellikle kolon kanserinin tespiti için kullanılmaz, ancak bazı metastatik durumlarda karaciğer veya palpabl lenf nodlarının değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Rektal malignitelerin saptanması ve doğru evrelendirilmesinde transrektal ultrason (TRUS) önemli bir araçtır. Çünkü TRUS rektal duvarın çeşitli katmanlarının ayırt edilmesini sağlayarak rektal tümörlerin TNM sınıflandırması ile T'ye göre evrelendirilmesine katkı sağlar. TRUS'un bildirilen tümör evreleme doğruluğu %67 ile %93 arasında değişmektedir (69, 70).

E. BT Kolonografi: KRK tanısında; bağırsak lümeninin havayla doldurulmasını takiben düşük doz BT imajlarının rekonstrükte edilmesiyle kolon görüntülerinin elde edildiği non-invaziv bir görüntüleme modalitesidir. KRK saptamadaki sensitivitesi neredeyse klasik kolonoskopiye yakın bir şekilde %96 olarak bildirilmiştir. Ancak BT kolonografinin, 1 cm'den küçük ve düz yapılı lezyonlarda duyarlılığının düşük olduğu tespit edilmiştir. İleri tetkik ihtiyacının doğması ve yüksek maliyet nedeniyle tarama programlarında kullanımı sınırlandırılmıştır (71,72).

F. Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRI en çok rektum ve sigmoid kolon yerleşimli malignitelerde faydalıdır çünkü görüntü kalitesi, kolonun nispeten sabit olan bu kısmında solunum hareketi ve peristaltizm gibi nedenlerden minimum düzeyde etkilenir. MRI görüntüleri, hem tümörün hem de rektal duvarın ayrıntılı olarak görüntülenmesine izin veren yüksek derecede uzaysal çözünürlük sayesinde lokal invazyonun değerlendirilmesi ve tümörün T evrelemesine yüksek katkı sağlar (73). Ayrıca MRI görüntülemesinde, karaciğer metastazların saptanmasında organa spesifik kontrast ajanları sayesinde BT'ye üstünlüğü vardır (74).

G. PET/BT- Kolorektal Kanserde Yeri ve Genel Özellikleri: ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme; KRK'larda tanı, evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve nüks-metastaz saptamada oldukça yararlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirmesinde anatomik ve morfolojik incelemenin yanı sıra FDG dağılımıyla

birlikte glikoz metabolizmasının semikantitatif (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) olarak ölçümüne de olanak sağlar. PET/BT'nin bir diğer ve en önemli avantajı ise tek seansta tüm vücut imajlarının alınması, sonuç olarak da lenf nodu yayılımı ve uzak metastazların saptanmasına yardımcı olmasıdır. Bu sayede diğer görüntüleme yöntemlerine de üstünlük sağlar (75).

¹⁸F-FDG PET/BT görüntüleme, hedef dokuların metabolik aktivitesine ilişkin kantitatif parametrelerin elde edilebildiği ve pozitron yayan radyoizotopların üç boyutlu dağılımını ölçerek tomografik görüntüler sağlayan non-invaziv bir tanı aracıdır. PET, biyokimyasal ve fonksiyonel süreçlerin invaziv olmayan niceliksel değerlendirmelerine olanak tanır.

¹⁸F, pozitron yayan ve 110 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahip olan, siklotronda üretilen bir flor radyoizotopudur. Enjeksiyondan sonraki birkaç saat içinde doku ve organların görüntülenmesine olanak tanır. FDG, bir glikoz analogudur ve hücre membran yüzeyinde bulunan glikoz taşıyıcıları (GLUT) yoluyla canlı hücreler tarafından alınır ve daha sonra normal glikolitik yolun ilk adımına (heksokinaz ile fosforlanma) dahil edilir.

Şu anda en yaygın kullanılan PET radyofarmasötigi, ¹⁸F işaretli glukoz analogu FDG'dir. Dokudaki FDG birikimi, glikoz kullanım miktarıyla orantılıdır. Artan glikoz tüketimi çoğu kanserin karakteristik özelliğidir ve kısmen GLUT adı verilen glikoz taşıyıcılarının aşırı ekspresyonu ve artan heksokinaz aktivitesi ile ilişkilidir. ¹⁸F-FDG PET/BT'in yüksek doğruluğu sayesinde onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ile tedaviye yanıt değerlendirmesi için hassas bir görüntüleme yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. PET/BT, radyoterapi planlaması için gerekli bilgileri sağlayarak, tümör hacimlerini tanımlar ve kritik kararlara da yardımcı olur (76,77).

BT, tomografik görüntüler oluşturmak için hastanın etrafında dönen birleşik bir X-ışını demeti ve dedektör sistemini kullanır. BT sadece atenüasyon düzeltilmesine değil aynı zamanda morfolojik ve anatomik yapıların yüksek uzaysal çözünürlükle görüntülenmesine de olanak tanır. BT'den elde edilen anatomik ve morfolojik bilgiler, FDG PET tarafından tespit edilen lezyonların lokalizasyonunu, kapsamını ve karakterizasyonunu iyileştirmek için kullanılabilir (78).

FDG malign hücrelerdeki yüksek glikoz metabolizmaları nedeniyle, buralarda biriken glikoz analogu bir moleküldür. Beyin, kalp ve üriner sistem değişebilen derecelerde fizyolojik tutulum gösterebilen en önemli bölgelerdir. Bilindiği gibi malign hücrelerde, glikoz metabolizması artar ve bunun sonucunda FDG tutulumunda artış izlenmektedir (79).

¹⁸F-FDG PET/BT’de, elde edilen görüntülerin vizüel incelenmesi, tanı ve tedaviye yanıt için çok önem arz etmekte, ancak görüntülerin semi-kantitatif değerlendirilmesi, lezyonun karakterizasyonu için objektif bir yaklaşım imkanı sağlar. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi SUV değerindeki (standartize edilmiş tutulum değerinin) ölçümler ve değişiklikler ile tespit edilir (80). PET/BT’de izlenen patolojik odakların benign/malign ayrımında görsel değerlendirme ve semi-kantitatif parametreler kullanılmaktadır (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG gibi). SUV bir oran, MTV (Metabolik tümör volümü) ise tümörün hacmi ile ilgili bir parametredir. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu artırır (81).

SUV ölçümü semikantitatif bir analizdir. SUV, bir ROI (ilgi alanı) içerisinde ölçülen ortalama aktivitenin (mCi/ml), hastaya enjekte edilen doza (mCi/kg) oranı ile elde edilir (79,80).

$$SUV = \frac{\text{mCi/mL (düzeltilmiş bozunma) dokuda}}{\text{Hastaya enjekte edilen radyofarmasötik mCi/g cinsinden vücut ağırlığı}}$$

Radyoaktif madde vücutta tüm kompartmanlara aynı oranda dağılmadığından, standardize tutulum değeri (SUV), görece bir tutulum değerlendirmesidir. Radyofarmasötik tüm kompartmanlara aynı oranda yayılsaydı, tüm vücuttan ölçülen SUV değerleri yaklaşık 1 olarak hesaplanırdı. SUV’u etkileyen birçok parametre vardır. Bunlardan bazıları hastanın çekim saati, kan glikoz düzeyleri, parsiyel volüm etkisi, rekonstrüksiyon işlemleri ve atenüasyon düzeltme yöntemleridir. Görüntülerin raporlarlanması fizyolojik tutulumlar dışında kalan ve geri plan aktivitesine oranla artmış aktivite tutulumları pozitif odak olarak kabul edilir. Kılavuzlarda SUV >2.5 olması durumunda ya da kan havuzundan (karaciğer, mediasten) yüksek aktivite tutulumu gösteren lezyonların hipermetabolik olarak değerlendirilmesi gerektiği

bildirilmektedir. Ancak hipermetabolik lezyonlar her zaman tümoral bir durumu ifade etmez (82,83).

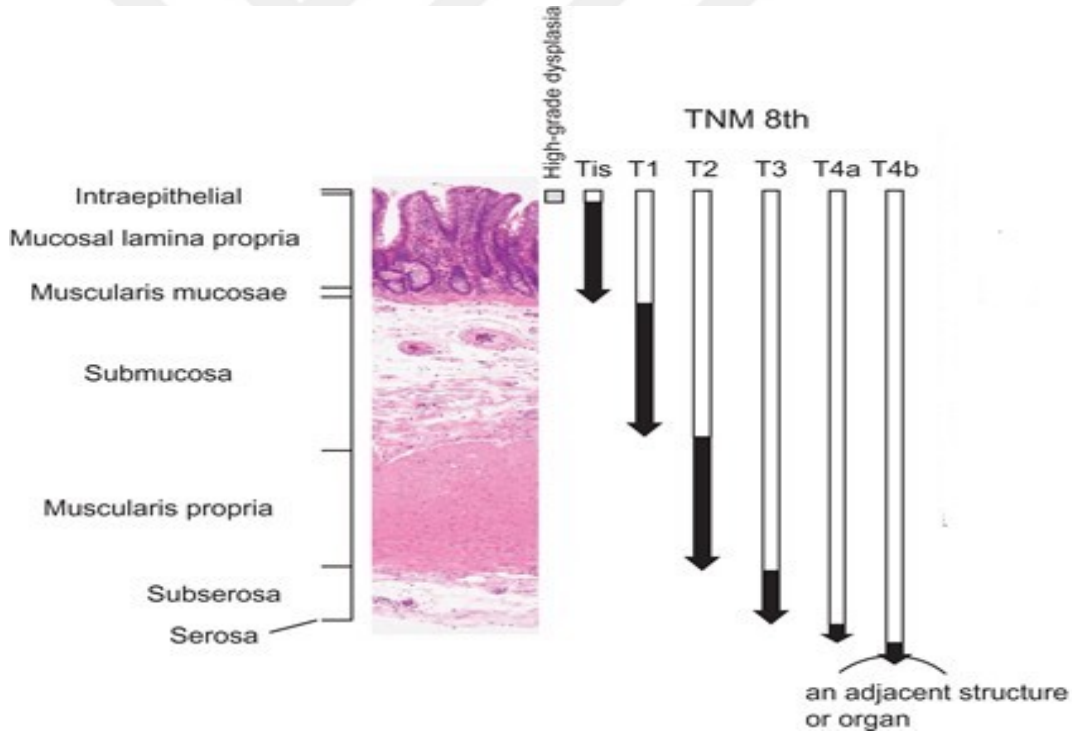
MTV (Metabolik tümör volümü) ve TLG (total lezyon glikolizi)'nin, prognostik ve prediktif değere sahip olduğu ile ilgili çalışmalar artmış ve buna bağlı olarak bu parametreler son yıllarda çoğu çalışma için ilgi odağı olmuştur. Bu ölçümler PET/BT'de pozitif odakların 3 boyutlu segmentasyonu ile değerlendirilirler. Bunun için 3 boyutlu VOI (Volume of interest)'ler, SUVmax'ın yüzde kesme değerleri ile çizilir. MTV değeri için maksimum piksel değerinin %41'inden (VOI41) ya da %50'sinden (VOI50) çizilen 3 boyutlu VOI ölçümleri önerilir. Metabolik tümör volümü, önerilen bu kesme değerleri üzerindeki VOI hacmini yansıtır. Böylece MTV41 (VOI41 için), MTV50 (VOI50 için) değerleri belirlenir. Genellikle 'Tümör/ tümör dışı geri plan aktivite' oranı yüksek ve nispeten homojen uptake gösteren lezyonlar için VOI41 kullanılarak çizilen izokontürlerin metabolik tümör volümününü daha iyi yansıttığı bilinir. Total lezyon glikolizi ise belirlenen bu MTV değerinin, VOI içindeki SUVmean değerleri ile çarpımı sonucu hesaplanır (78).

2.3.6. Kolorektal Kanserde Evreleme

KRK tanısı konulduktan sonra hastalığın lokal ve uzak yayılımı tanımlanır ve tümörün evresi belirlenir. Doğru bir evrelendirme ile; tedaviyle veya tedavisiz hayatta kalma ihtimali, tam kür şansı, rezidüel hastalık olasılığı ve nüks etme ihtimali gibi birçok konuda bilgi edinilebilir. Yine tedavi planının belirlenmesinde de evrelendirme en önemli aşamadır (61). Nüks ve hayatta kalma üzerinde etkisi olan birçok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik önem tayini açısından hiçbirisi doğru evrelendirmenin yerinin alamamaktadır (84). KRK'nin evrelemesi günümüzde sadece; AJCC (American Joint Committee on Cancer)/ UICC (International Union Against Cancer) 'in güncel TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflandırması kullanılarak yapılır (85).ukes klasifikasyonu gibi diğer evreleme sistemleri ise literatürde sadece tarihsel öneme sahip olarak değerlendirilmiş olup, günümüzde kullanılmamaktadır. TNM sistemi; kolorektal tümörleri primer tümörün invazyon derinliğine (T evresi), metastatik kanser içeren lokal-bölgesel LN'lerin sayısına (N evresi) ve uzak metastatik hastalığın varlığı veya yokluğuna (M evresi) göre sınıflandırır.

T (Primer tümör) evrelemesi:

Tx, bilgi eksikliği nedeni ile primer tümörün değerlendirilemediği durumları, T0 ise primer tümöre dair kanıtın olmadığı durumları açıklayan tabirlerdir. Tis; glandüler bazal membran ve lamina propriaya sınırlı kanser olup, karsinoma in situ olarak adlandırılır. T1 tümörleri submukoza invazyonun olduğu, T2 tümörleri muskularis propriayı invaze durumda olan ve T3 tümörleri ise muskularis propriadan geçip subserozaya veya peritoneal olmayan perikolik veya perirektal dokuya invaze olan tümörleri tanımlar. T4 tümör ise visseral peritonu perfor ederek diğer organ ve yapıları invaze olan tümör olarak tanımlanır. Visseral periton perforasyonu T4a, seroza yoluyla diğer organ ve yapılara doğrudan yayılım gösteren ve bu komşu organlarda adezyon ve strüktürlere neden olan tümör ise T4b olarak sınıflandırılır (85).



Şekil 5: Kolorektal kanserde T evrelemesi (86)

N (Lenf Nodu) evrelemesi:

İncelenen LN sayısının artmasıyla ilişkili olarak prognostik öneminde artması nedeniyle mevcut TNM sınıflandırma şeması en az 12 LN'nin analiz edilmesini

önermektedir. Denetlenen toplam LN sayısı ve tümör içerip içermediği iyi bir şekilde analiz edilip raporlanması gerekir. Önerilen LN sayısından daha az sayıda LN örneklemeinin mevcut olduğu durumlarda; pozitif LN saptanmazsa pN0 tanımlanması yapılabilir. Ancak bu pN0 tanımının prognostik önemi elbetteki daha zayıftır.

Nx, bölgesel lenf nodlarının bilgi eksikliği nedeniyle değerlendirilemediği durumları, N0, incelenen tüm lenf nodlarının negatif olduğunu gösterir. N1; 1-3 lenf nodu metastazına karşılık gelen ifadedir. N1a, bölgesel bir adet lenf nodunda metastazı olan tümörleri içerir. N1b, bölgesel iki veya üç adet lenf nodunda metastaz varlığını ifade eder. N1c, lenf nodlarının kendisinde değil de LN'larının yakınındaki parakolik yağlı alanlarda bulunan kanser hücrelerinin varlığını tanımlar. N2; 4 veya daha fazla lenf nodu yayılımının olduğu durumdur. N2a dört ila altı bölgesel LN'da metastazın görülmesiyle, N2b yediden fazla bölgesel lenf nodu metastazını belirtir (85).

M (Metastaz) evrelemesi:

Uzak metastazların değerlendirilemediği durumlar Mx olarak tanımlanır. Uzak metastaz kanıtı yoksa hastalar M0 olarak kabul edilir. Uzak metastazların tanımlanması M1 olarak belirtilir. Eksternal iliak, ana iliak, paraaortik, supraklaviküler veya diğer bölgesel olmayan Lenf nodlarının tutulumu uzak metastatik (M1) hastalık olarak tanımlanır. M1 hastalık da kendi içinde, tümörün uzak bir organa veya uzak bir LN grubuna yayılması olarak tanımlanan M1a ve birden fazla uzak organa veya LN grubuna yayılma ya da peritona yayılma meydana geldiği durumlarda M1b olarak adlandırılan 2 kategoriye ayrılır (85).

Tablo 1: Kolorektal kanserde AJCC-TNM sınıflandırması (85)

Evre	T (Primer tümör)	N (Lenf Nodu)	M (Metastaz)
0	Tis (Karsinoma in situ)	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.3.7. Kolorektal Kanserde Tedavi

Kolorektal kanserlerde temel tedavi modalitesi küratif cerrahidir (87). Ancak vakaların yaklaşık yüzde 25'i tanı anında metastatik hastalık göstermektedir (88). Metastatik ileri evre hastalık varlığında kemoradyoterapi gibi tedavi seçenekleri tercih edilmektedir. Lokal ileri evre hastalığı olan seçilmiş olgularda preoperatif (neoadjuvan) küçültücü KT ve akabinde R0 tip cerrahi rezeksiyonlar ile başarılı sonuçlar alınmaktadır (87). Ancak bu başarılı cerrahiler sonrasında da 2 yıl içerisinde vakaların yaklaşık 3'te 1'inde lokal nüks ya da uzak metastaz izlenmektedir (89).

KRK'de evre I-III hastalarda ideal tedavi metodu başarılı primer tümör rezeksiyonu ve en az 12 tane bölgesel lenf nodunun çıkarılmasını içeren küratif cerrahidir. Bazı Evre II olgularında ve Evre III hastalarda preoperatif kemoterapi ve cerrahi güncel tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (88). İleri evre metastatik KRK tedavisinde ise Folfox (Folinik asit, Fluorourasil, Oksaliptatin, Xelox (kapesitabin ve oksaliptatin) ya da Folfiri (irinotekan, 5FU, lökovorin) gibi kemoterapötik ajanlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu ilk basamak kemoterapi sonrası yanıt alınmayan hastalardaysa EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) inhibitörleri ve VEGF (vasküler endotelyal growth faktörü reseptörü) inhibitörleri tercih edilmektedir. Yine metastatik ileri evre olgularında çıkarılabilen metastatik lezyonların (karaciğerdeki lezyonlar gibi) çıkarılması ya da neoadjuvan kemoterapi ile küçülterek uygun hale getirilmesi ve cerrahiye alınması diğer bir tedavi seçeneğidir (90).

2.4. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, neoplazilerin tanınmasına katkı sağlayan hücrel, biyokimyasal, moleküler veya genetik değişikliklerin göstergeleridir. Bunlar, tümörün klinik davranışı hakkında fikir verebilen ve kanserin biyolojisini yansıtan laboratuvar ölçümleridir. Tümör belirteçleri; özellikle de kanser klinik olarak tespit edilemediği durumlarda oldukça faydalıdır. Tümör belirteç ölçümü ile sağlanan bilgiler benign hastalığı malign hastalıktan ayırmaya yardımcı olabileceği gibi tümör yükü olarak da adlandırılan mevcut tümör miktarı ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla belirteçlerin varlığı, yokluğu ya da konsantrasyonu prognostik bir gösterge olabilir. Tedavi seçimine rehberlik edebilir veya tedaviye yanıtı öngörebilir (91).

CEA (Karsinoembriyonik antijen); muhtemelen en çok çalışılan kanser tümörü belirtecidir ve ağırlıklı olarak kolorektal kanserli hastalarda klinik olarak kullanılır. Normal olarak fetal yaşamda mevcut olan ancak sağlıklı yetişkinlerde düşük konsantrasyonlarda bulunabilen onkofetal bir proteindir. İmmünoassay kitleri; serum CEA seviyelerinin doğru, tekrarlanabilir ve nispeten ucuz bir şekilde belirlenmesine olanak tanır. 2,5 ng/mL'nin altındaki serum seviyeleri normaldir. 2,5- 5,0 ng/mL arası sınırdadır; 5,0 ng/mL'den büyük değerler ise, yüksek kabul edilmektedir. İnflamatuvar

bağırsak hastalığı, pankreatit, siroz ve KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) gibi benign hastalıklarda sınırda düzeyler ortaya çıkabilir. Sigara içmek aynı zamanda CEA'yı da artırabilir. Sigara içenlerde normalin üst sınırı genellikle 5 ng/mL olarak kabul edilmektedir.

CEA'nın en yaygın kullanım alanı, takiplerde tekrarlayan hastalıkların tespittir. Kolorektal adenokarsinom tedavisi gören hastalarda 5 ng/mL'den yüksek bir CEA düzeyi, aksi kanıtlanmadıkça tümörün nüksetmesi olarak değerlendirilmelidir. Nüksetme için 5 ng/mL'lik bir eşik değer (cut-off)'in duyarlılığı %71 ve özgüllüğü %88'dir (92,93).

CA 19-9 (Karbonhidrat antijeni 19-9); pankreas duktal adenokarsinomunun serum belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak kullanımı, tanısal bir belirteç olmaktan ziyade, tedaviye yanıtların değerlendirilmesiyle ilgilidir. Kanser hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen müsin tipi bir glikoproteindir. İlk olarak bir fare modelinde, kolon kanseri hücre dizilerine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar tarafından tespit edilmiştir. CA 19-9 immünolojik testler ile tespit edilir ve sağlıklı bir yetişkin için normalin üst sınırı 37 U/mL'dir. Akut ve kronik safra yolu hastalığı olan hastalarda yüksek seviyeler görülebilir. Ayrıca, CA 19-9 düzeyleri pankreas kanserinin yanı sıra safra yolları (%95), mide (%5), kolon (%15), karaciğer (HCC, %7) akciğer (%13) kanserleri de dahil olmak üzere bazı kanser türlerine sahip hastalarda da yükselmektedir (91).

CA 125 (Kanser antijen 125); glikoprotein karsinom antijeni üzerindeki bir karbonhidrat epitopudur. Sağlıklı yetişkinlerde CA 125, fallop tüpleri, endometriyum ve endoserviks epitelinde immünohistokimya ile tespit edilmiştir. Ancak yumurtalık epiteli normalde CA 125 eksprese etmez. CA 125 seviyeleri, sağlıklı bir yetişkin için üst sınırı 35 U/mL olarak ayarlanan bir immünolojik test ile ölçülür. Erken evre hastaların %50'sinde, ileri evre yumurtalık kanserli hastaların ise %80'inde yüksek düzeyler tespit edilir. Yumurtalık kitlesi olan hastalarda, yüksek CA 125 düzeyinin menopoza öncesi ve sonrası kadınlarda yumurtalık kanseri tahmini için sırasıyla %83 ila %90 duyarlılığı ve %87 ila %97 özgüllüğü vardır. Aynı zamanda pankreas, kolon,

akciğer ve karaciğerin bazı jinekolojik olmayan malign neoplazilerinde de yüksek olarak tespit edilebilir (94).

CA 15-3 (Kanser antijen 15-3); sağlıklı bir yetişkin için üst sınırı 30 U/mL'dir. Meme dokusunda fizyolojik olarak üretilir. Meme kanserli hastaların, malign hücrelerinden kana salınır. Ayrıca akciğer kanseri, kolon kanseri gibi bazı malign durumlar ile siroz, hepatit gibi karaciğer hastalıklarında ve benign meme hastalıklarında kan CA 15-3 düzeyleri artış gösterebilir (95).



3. MATERYAL VE METOD

Bu tez çalışması, Dicle Üniversitesi Etik Kurulunun 13.09.2023 tarihli ve 282 sayılı onayı doğrultusunda retrospektif olarak yapılmıştır.

3.1. Vaka Grubu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına 31 Mayıs 2018-9 Eylül 2023 tarihleri arasında histopatolojik olarak alınmış kolorektal karsinom tanısıyla başvuran ve bölümümüzde tanı ya da tedaviye yanıt amacıyla çekilmiş ardışık iki ^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi mevcut olan hastaları retrospektif olarak inceledik. Elde edilen görüntüler deneyimli nükleer tıp uzmanları tarafından RECIST ve PERCIST kriterleri baz alınarak değerlendirildi. PET/BT değerlendirme sonuçlarına göre çalışma grubumuzu regresyon gösteren hasta grubu (n=45) ve progresyon gösteren hasta grubu (n=21) olarak ikiye ayırdık.

3.2. Hasta Seçimi Kriterleri

Kolorektal karsinom tanısı ile bölümümüzde evreleme, tedavi yanıt amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT çalışması yapılan hastalarda, ardışık çalışmalardan elde edilmiş semikantitatif- metabolik parametreler ile ^{18}F -FDG PET/BT çekim tarihlerinde (2 hafta önce ile 2 hafta sonra) serum tümör belirteci bakılmış toplam 66 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Nükleer tıp departmanımıza KRK tanısı ile başvurup, evreleme ve tedavi yanıtı amacıyla ^{18}F -FDG PET/BT görüntülenmesi yapılmış olan hastalar dahil edilecektir.

- Tanı anında serum tümör belirteç yüksekliği olan ve takip PET/BT dönemlerinde serum tümör belirteci bakılmış olan hastalar dahil edilecektir.

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri;

-Hastanın 2. bir malignitesinin olması

-Hastanın serum tümör belirteç takibinin yapılmamış olması ve tanı anında belirteç yüksekliğinin olmaması

-Hastanın primer tümörden opere olması ya da primer tümöre yönelik RT öyküsünün olması.

3.3. Veri Toplanması

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda yaş, cinsiyet, primer tümörünün lokalizasyonu (çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid, rektum), tedaviye yanıt durumu (regresyon, progresyon), tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET parametreleri (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) arasındaki düşüş ve artış oranları ile bu ardışık FDG PET/BT çekim dönemlerinde elde edilen serum tümör belirteçleri (CEA, CA19-9) arasındaki düşüş ve artış oranları retrospektif olarak incelendi.

3.4. Cihaz Bilgisi ve Görüntüleme Protokolü

Çekimler için, bölümümüzde bulunan 2016 model Siemens Horizon marka, 3D-TOF özelliği bulunan PET/BT cihazını kullanıldı. Cihazımızın kesit kalınlığı 3 mm olup, imajlar PET iterative ve BT bp-LOR rekonstrüksiyon işleme yöntemleriyle oluşmaktadır. Düşük doz kontrastsız BT imajları için cihaz, 80 mA ve 120 kV değerlerine ayarlanmıştır.

Görüntüleme öncesi en az altı saatlik açlık uygulandı ve sonrasında kan şekeri ölçüldü. Kan şekeri 200 mg/dl'den düşük olanlara 0.1 mci/kg dozda ¹⁸F-FDG intravenöz yoldan enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası hastalar kurşun kaplamalı özel odalarda bekletildi. Enjeksiyonu takiben bir saat sonra BT görüntüleme yapıldı. BT, hasta supin pozisyonunda iken kranyumdan uyluğa doğru uygulandı. BT görüntülemesini takiben kafa tabanından uyluğa kadar yine supin pozisyonunda, PET ile tüm vücut emisyon tarama yapıldı.

¹⁸F-FDG PET/BT çekim dönemlerinde klasik tümör belirteçlerinden CEA ve CA 19-9 düzeylerine, Beckman Coulter DxI 600 cihazı aracılığıyla immünolojik yöntemlerle bakıldı.

3.5. Volümetrik Analiz

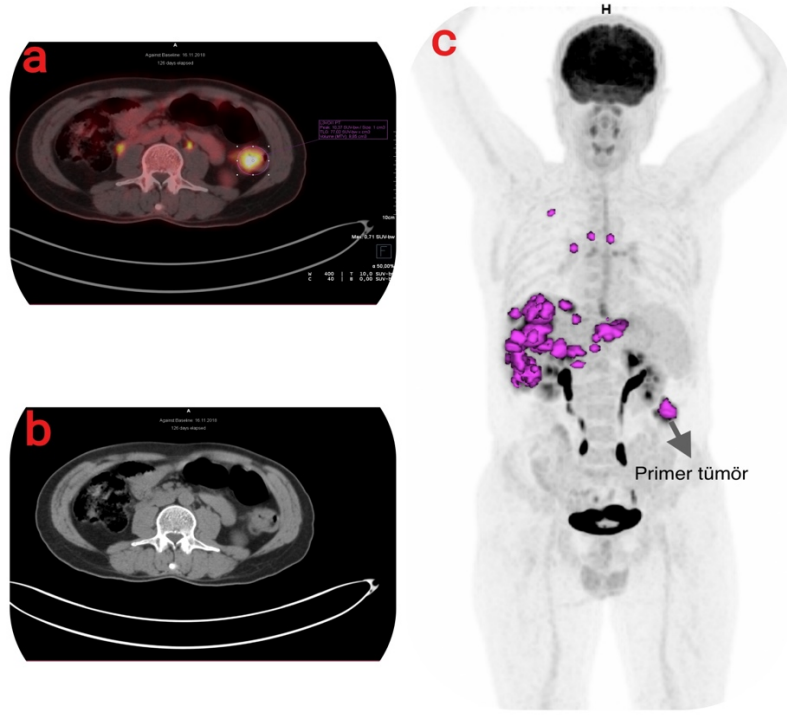
Kolorektal kanserli olgularda; ^{18}F -FDG PET/BT imajlarında, fizyolojik olmayan ve zemin aktivitenin üzerinde FDG tutulumu gösteren lezyonlar, patolojik kabul edilmiş olup, bu lezyonlar primer tümör ve onun metastazları yönünden ayrı ayrı olarak değerlendirildi.

^{18}F -FDG PET/BT’de kolorektal yerleşimli primer tümörlerden SUVmax ve SUVmean ölçümleri yapıldı. Yine pozitif odak olarak kabul edilen primer tümörlere ve onun lenf nodu, karaciğer ve diğer visseral metastazlarının her birine ayrı ayrı, %40 SUVmax eşik değeri ile manuel olarak, volümetrik ilgi alanı çizimleriyle MTV, TLG ölçümleri yapıldı (Şekil 6, Şekil 7, Şekil 8).

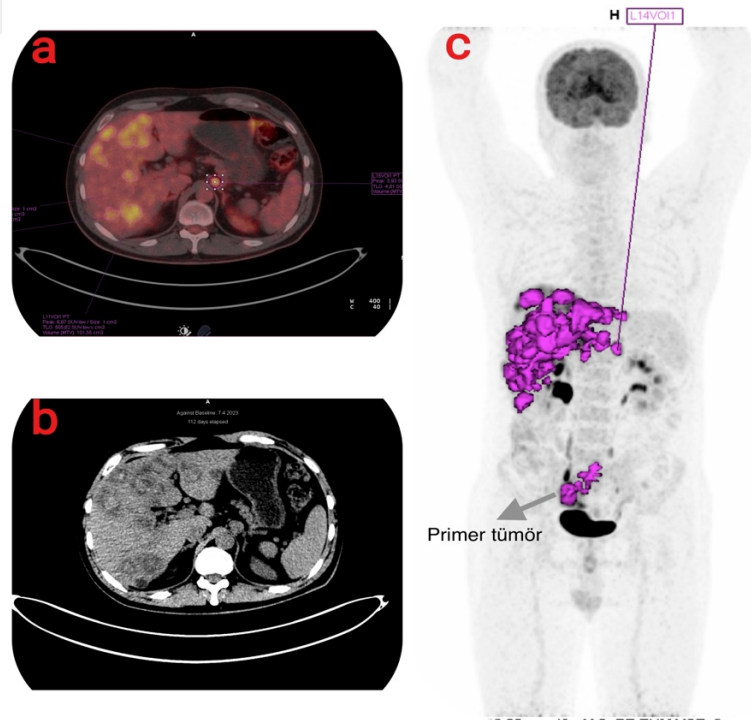
Kolorektal yerleşimli tüm primer tümörler için, tedavi öncesi ve tedavi sonrası PET/BT görüntülerinde 3 boyutlu ilgi alanları çizilerek primer tümöre ait SUVmax, SUVmean, Primer tümör MTV (PT-MTV), Primer tümör TLG (PT-TLG) ölçümleri yapıldı.

Metastatik lenf nodları, karaciğer ve diğer visseral metastazlar için de tüm lezyonlar için ayrı ayrı MTV ve TLG ölçümleri yapıldı.

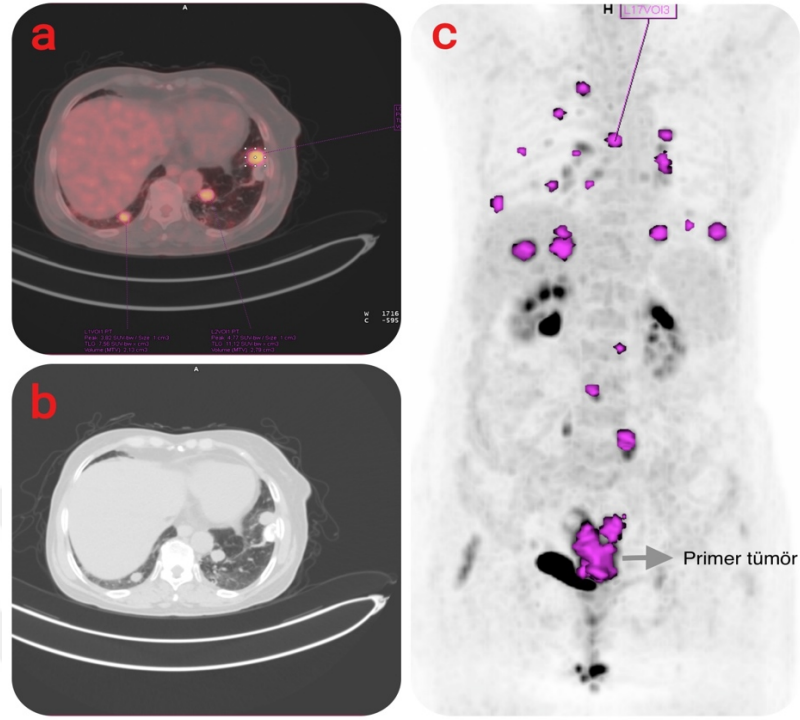
Daha sonra tüm vücut MTV değeri (WB- MTV); primer kolorektal tümör ve varsa lenf nodu, karaciğer ve diğer visseral metastazların MTV değerleri toplanarak hesaplandı. Aynı şekilde tüm vücut TLG değeri de (WB- TLG); primer kolorektal tümör ve varsa lenf nodu, karaciğer ve diğer visseral metastazların TLG değerleri toplanarak hesaplandı.



Şekil 6: İnen kolon yerleşimli primer tümöre ait FDG tutulumunun 3 boyutlu olarak ve %40 eşik değeri ile hesaplanan MTV, TLG ölçümleri (a), aynı kesitten alınan aksiyel BT görüntüsü (b) ve tüm vücut tümör yükünü yansıtan MIP görüntüsü (c)



Şekil 7: Kolorektal tümörün lenf nodu ve karaciğer metastazlarına ait FDG tutulumunun 3 boyutlu olarak ve %40 eşik değeri ile hesaplanan MTV, TLG ölçümleri (a), aynı kesitten alınan aksiyel BT görüntüsü (b) ve tüm vücut tümör yükünü yansıtan MIP görüntüsü (c)



Şekil 8: Kolorektal tümörün akciğer metastazlarına ait FDG tutulumunun 3 boyutlu olarak ve %40 eşik değeri ile hesaplanan MTV, TLG ölçümleri (a), aynı kesitten alınan aksiyel BT görüntüsü (b) ve tüm vücut tümör yükünü yansıtan MIP görüntüsü (c)

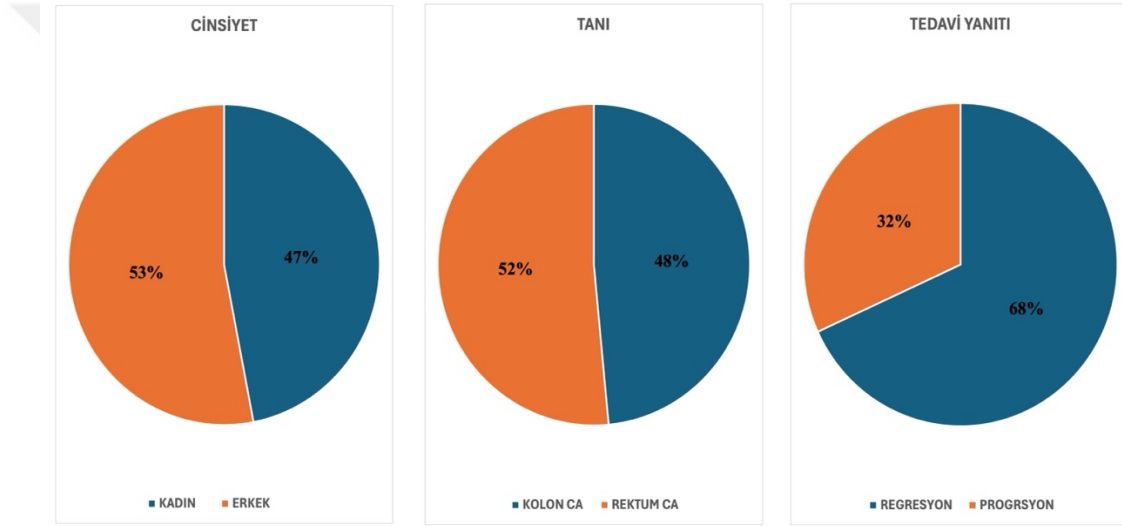
3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile sunulacaktır. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım göstermeyen; önceki ve sonraki gruplamaların karşılaştırmasında Wilcoxon Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi yapıldı. Hipotezler çift yönlü alındı ve $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hasta Grubuna Ait Bulgular

Tez çalışmamızda 35'i (%53) erkek, 31'i (%47) kadın, yaş ortalaması $53,6 \pm 14,65$ olan toplam 66 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası ^{18}F -FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilmiş olup, 45 (%68) hastada regresyon, 21 (%32) hastada ise progresyon saptanmıştır. PET/BT imajlarında regresyon gösteren hasta grubumuzda ortalama yaş $56,64 \pm 13,73$ iken progresyon gösteren grupta ise ortalama yaş $47,05 \pm 14,74$ olarak tespit edildi. Hastaların 32'si (%48) primer kolon kanseri tanısı alırken, 34'ü (%52) rektum kanseri tanısıyla takip edildi (Şekil 9).



Şekil 9: Hasta tanımlayıcı özellikleri

Histopatolojik olarak kolorektal karsinom tanısı alan tüm hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre dağılımı incelendi. Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

Tümör Lokalizasyonu	Vaka Sayısı (n)	Yüzde (%)
Çekum	4	6,1
Çıkan kolon	8	12,1
Transvers kolon	1	1,5
İnen kolon	5	7,6
Rektosigmoid bileşke	14	22,7
Rektum	34	52,0
Toplam	66	100

Yalnızca primer tümörü olan 6 hasta, kolorektal yerleşimli primer tümöre ek olarak lokal lenf nodu tutulumu olan 20 hasta, primer tümöre ek olarak sadece karaciğer tutulumu olan 2 hasta, primer tümöre ek olarak hem lenf nodu hem de karaciğer tutulumu olan 18 hasta ve primer tümöre ek olarak hem lenf nodu hem karaciğer hem de visseral organ tutulumu olan 16 hasta mevcuttu.

Visseral organ tutulumu gösteren 16 hastanın 7'sinde akciğer, 6'sında kemik, 2'sinde akciğer+ kemik ve 1 hastada ise plevra tutulumu mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm hasta grubunda, hastalığın yaygınlığına ait bilgiler

Tutulum Yeri	Vaka Sayısı (n)
Yalnızca kolorektal tümör	6
Kolorektal tümör + Lenf nodu	20
Kolorektal tümör + Karaciğer	2
Kolorektal tümör + Lenf nodu + Karaciğer	18
Kolorektal tümör + Lenf nodu + Karaciğer + Visseral	16
Kolorektal tümör + Lenf nodu + Kemik	2
Kolorektal tümör + Lenf nodu + Akciğer	2
Toplam	66

Hasta grubunun histopatolojik incelemelerinde; 63 hastada adenokarsinom, 1 hastada taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 hastada müsinöz karsinom, 1 hastada ise küçük hücreli karsinom saptandı.

66 hastanın 59'unda klinik- laboratuvar takibi açısından serum tümör belirteçlerinden CEA kullanılırken, 7 hastada ise klinik- laboratuvar takibi CA 19-9 ile yapıldı. Regresyon gösteren hasta grubunda tedavi öncesi tümör belirteci ortalaması $368,33 \pm 1151,13$ iken tedavi sonrası tümör belirteci ortalaması $145,25 \pm 521,97$ saptandı. Progresyon gösteren hasta grubunda ise tedavi öncesi tümör belirteci ortalaması $463,11 \pm 996,36$ iken tedavi sonrası tümör belirteci ortalaması $687,67 \pm 1156,88$ saptandı. Anlamlılık ilişkisi ve korelasyon değerlendirme amacıyla tümör belirteç düşüş ve artış oranları istatistiksel olarak hesaplandı. Regresyon gösteren hasta grubunda ortalama tümör belirteci düşüş oranı (TB oran) $-0,67 \pm 0,25$ olarak (Ortalama düşüş yüzdesi: $\%67 \pm 25$), progresyon gösteren hasta grubunda ortalama tümör belirteci artış oranı (TB oran) $3,05 \pm 5,71$ olarak (Ortalama artış yüzdesi $\%305 \pm 521$) hesaplandı.

4.2. Volümetrik Ölçümlere Ait Bulgular

Regresyon gösteren hasta grubunda primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, PT-MTV, PT-TLG değerlerinin ve tüm vücuttan ölçülen Total MTV değeri (WB- MTV) ile Total TLG (WB- TLG) değerlerinin düşüş oranları tabloda verilmiştir (Tablo 4).

Regresyon gösteren hasta grubunda; primer tümörden ölçülen TLG değeri düşüş oranları (PT- TLG Oranı) ile tümör belirteci düşüş oranları (TB Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,569).

Regresyon gösteren hasta grubunda; Tüm Vücut Total TLG değerlerinin düşüş oranları (WB- TLG Oranı) ile tümör belirteci düşüş oranları (TB Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,296).

Regresyon gösteren hasta grubunda; primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, PT- MTV değeri (SUVmax Oranı, SUVmean oranı, MTV oranı) ve Tüm Vücut Total MTV değeri (WB- MTV oranı) düşüş oranları ile tümör belirteci düşüş oranları (TB Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,005).

Tablo 4: Regresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametre Düşüş Oranları ile Tümör Belirteçleri Düşüş Oranları Arasındaki Anlamlılık İlişkileri

(n=45)	Ort±SS	Med (Min/Max)	P Değeri
SUVmax Oranı	-0,45±0,24	-0,44(-0,85/-0,07)	0,000
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	
SUVmean Oranı	-0,43±0,23	-0,43(-0,84/0,31)	0,000
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	
PT-MTV Oranı	-0,40±0,47	-0,48(-0,98/1,85)	0,000
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	
PT-TLG Oranı	-0,60±0,44	-0,69(-0,99/1,42)	0,569*
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	
WB- MTV Oranı	-0,49±0,46	-0,55(-0,98/1,77)	0,005
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	
WB- TLG Oranı	-0,68±0,35	-0,75(-0,98/1,12)	0,296*
TB Oranı	-0,67±0,25	-0,71(-0,99/-0,13)	

Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, n:Vaka sayısı, Med:Medyan, Min:Minimum, Max:Maksimum, SUVmax:Maksimum standart tutulum değeri, SUVmean:Ortalama standart tutulum değeri, MTV:Metabolik tümör volümü, TLG:Total lezyon glikolizi, WB MTV:Tüm Vücut MTV, WB TLG:Tüm Vücut TL, TB: Tümör Belirteci

*İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Progresyon gösteren hasta grubunda primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, PT-MTV, PT-TLG değerlerinin ve tüm vücuttan ölçülen Total MTV değeri (WB- MTV) ile Total TLG (WB- TLG) değerlerinin artış oranları tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Progresyon gösteren hasta grubunda; primer tümörden ölçülen MTV değeri artış oranları (PT- MTV Oranı) ile tümör belirteci artış oranları (Tm Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,073).

Progresyon gösteren hasta grubunda; tüm vücuttan ölçülen Total MTV ve Total TLG değerlerinin artış oranları (WB- MTV Oranı, WB- TLG Oranı) ile tümör belirteci artış oranları (Tm Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,205, p=0,434).

Progresyon gösteren hasta grubunda; primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, TLG değeri artış oranları (SUVmax Oranı, SUVmean Oranı, TLG Oranı) ile tümör belirteci artış oranları (Tm Oranı) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,001, p=0,002, p=0,027).

Tablo 5: Progresyon Gösteren Hasta Grubunda, Volümetrik Parametre Artış Oranları ile Tümör Belirteçleri Artış Oranları Arasındaki Anlamlılık İlişkileri

(n=21)	Ort±SS	Med (Min/Max)	P Değeri
SUVmax Oranı	0,21±0,38	0,22(-0,46/0,98)	0,001
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	
SUVmean Oranı	0,33±0,53	0,24(-0,56/1,61)	0,002
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	
PT- MTV Oranı	3,96±15,45	0,35(-0,18/71,32)	0,073*
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	
PT- TLG Oranı	0,72±0,86	0,55(-0,37/2,92)	0,027
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	
WB- MTV Oranı	1,22±1,18	0,93(-0,08/4,88)	0,205*
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	
WB- TLG Oranı	1,52±2,15	0,87(-0,18/9,7)	0,434*
TB Oranı	3,05±5,71	0,86(-0,13/25,75)	

Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, n:Vaka sayısı, Med:Medyan, Min:Minimum, Max:Maksimum, SUVmax:Maksimum standart tutulum değeri, SUVmean:Ortalama standart tutulum değeri, MTV:Metabolik tümör volümü, TLG:Total lezyon glikolizi, WB MTV:Tüm Vücut MTV, WB TLG:Tüm Vücut TLG, TB: Tümör Belirteci

*İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

FDG PET/BT’de elde edilen volümetrik parametreler ile serum tümör belirteçleri arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Regresyon gösteren hasta grubunda primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, PT-MTV, PT-TLG değerlerinin ve tüm vücuttan ölçülen Total MTV değeri (WB-MTV) ile Total TLG (WB-TLG) değerlerinin düşüş oranları ile serum tümör belirteci düşüş oranları arasındaki korelasyona bakıldı (Tablo 6).

Regresyon gösteren hasta grubunda WB-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde yüksek düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,618$, $p=0,000$).

Regresyon gösteren hasta grubunda SUVmax ve PT-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,497$, $p=0,001$; $r=0,511$, $p=0,000$).

Regresyon gösteren hasta grubunda SUVmean ve WB-MTV ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,435$, $p=0,003$; $r=0,443$, $p=0,002$).

Tablo 6: Regresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametrelerin Tümör Belirteçleri ile Korelasyonu

(n=45)	SUVmax Oranı	SUVmean Oranı	MTV Oranı	TLG Oranı	WB MTV Oranı	WB TLG Oranı
Korelasyon Katsayısı (r)	0,497	0,435	0,242	0,511	0,443	0,618*
TB Oranı						
P Değeri	0,001	0,003	0,109	0,000	0,002	0,000

n:Vaka sayısı, SUVmax:Maksimum standart tutulum değeri, SUVmean:Ortalama standart tutulum değeri, MTV:Metabolik tümör volümü, TLG:Total lezyon glikolizi, WB MTV:Tüm Vücut MTV, WB TLG:Tüm Vücut TLG, TB:Tümör belirteci

** Pozitif yönde yüksek düzeyde bir ilişki*

Progresyon gösteren hasta grubunda primer tümörden ölçülen SUVmax, SUVmean, PT-MTV, PT-TLG değerlerinin ve tüm vücuttan ölçülen Total MTV değeri (WB- MTV) ile Total TLG (WB- TLG) değerlerinin artış oranları ile serum tümör belirteci artış oranları arasındaki korelasyona bakıldı (Tablo).

Progresyon gösteren hasta grubunda WB-TLG ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,596$, $p=0,004$).

Progresyon gösteren hasta grubunda SUVmax, SUVmean, PT-TLG, WB MTV ile serum tümör belirteci arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,343$, $p=0,128$; $r=0,299$, $p=0,188$; $r=0,279$, $p=0,220$; $r=0,374$ $p=0,095$).

Tablo 7: Progresyon Gösteren Hasta Grubunda Volümetrik Parametrelerin Tümör Belirteçleri ile Korelasyonu

(n=21)	SUVmax Oranı	SUVmean Oranı	MTV Oranı	TLG Oranı	WB MTV Oranı	WB TLG Oranı
Korelasyon Katsayısı (r)	0,343	0,299	0,099	0,279	0,374	0,596*
TB Oranı						
P Değeri	0,128	0,188	0,670	0,220	0,095	0,004

n:Vaka sayısı, SUVmax:Maksimum standart tutulum değeri, SUVmean:Ortalama standart tutulum değeri, MTV:Metabolik tümör volümü, TLG:Total lezyon glikolizi, WB MTV:Tüm Vücut MTV, WB TLG:Tüm Vücut TLG, TB: Tümör Belirteci

**Pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki*

Tüm hasta gruplarında, tedavi öncesi- sonrası volümetrik parametre ölçümleri ve serum tümör belirteçleri ile ilgili metinde belirtilen ve belirtilmeyen genel istatistiksel analiz sonuçları tabloda özetlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Tüm Hasta Grubunda Analizler ile İlgili Genel İstatistiksel Veriler

		Değişkenler	<i>n</i>	Ort±SS	Med (Min-Max)
		Yaş	66	53,6±14,65	54,5 (24-89)
Tedavi Öncesi	Primer Tümörden Elde Edilen Ölçümler	SUVmax	66	17,54±18	17,0 (5,88-40,9)
		SUVmean	66	5,84±2,54	5,77 (1,78-15,46)
		MTV	66	21,45±43,39	10,93 (1,13-331,80)
		TLG	66	172,269±285,82	123,49 (3,62-2267,46)
		WB MTV	66	147,21±207,29	58,14 (6,42-1033,16)
	Total Tümör Yüğü Ölçümleri	WB TLG	66	1054,22±1543,65	393,74 (26,82-8150,49)
	Tedavi Sonrası	Primer Tümörden Elde Edilen Ölçümler	SUVmax	66	11,59±6,06
SUVmean			66	4,09±1,96	3,8 (0,92-9,93)
MTV			66	13,36±15,03	9,0 (1,13-81)
TLG			66	84,77±110,54	44,39 (5,72-561,63)
Total Tümör Yüğü Ölçümleri		WB MTV	66	161,76±336,33	27,75 (1,37-1861,34)
		WB TLG	66	890±1928,62	121,18 (7,39-10825,16)
Tedavi Öncesi		Tümör Belirteci	66	398,49±1097,47	41,49 (2,6-6657,39)
Tedavi Sonrası		Tümör Belirteci	66	317,84±813,05	18,91 (0,13-4623,62)

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde en sık görülen kanser türlerinden biri olan kolorektal kanser, tüm kanserlerin %10 'unu oluşturmaktadır (1). KRK, 2019 DSÖ verilerine göre her iki cinsiyet birlikte göz önünde bulundurulduğunda kanser nedenli ölümün en sık 2. sebebidir (14). KRK 'in erkeklerde görülme sıklığının ve mortalite oranlarının kadın cinsiyete göre nispeten daha yüksek seyrettiği yapılan çalışmada gösterilmiştir (24). Topdağı ve arkadaşlarının (97) KRK'li 752 hasta ile yaptığı çalışmada; hastaların %56,8'ini erkekler, %43,2'sini kadınlar oluşturmuştur. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması $56,2 \pm 14,9$ saptanmış olup, hastaların %84,2'sini 40 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların %53'ünü erkek, %47'sini kadınlar oluşturdu. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalamaları $53,59 \pm 14,65$ olup; 40 yaş ve üzeri hastalar, tüm hasta grubumuzun %84,85'lik kısmını oluşturdu.

Kolorektal kanserlerde; evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme ve nüks-metastaz saptamada ^{18}F -FDG PET/BT'nin oldukça yararlı olduğu bilinmektedir (75). PET/BT'de, elde edilen görüntülerin vizüel incelenmesi, tedaviye yanıt için çok önem arz etmekte, ancak FDG dağılımıyla birlikte görüntülerin semikantitatif (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) değerlendirilmesi, lezyonların karakterizasyonu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için objektif bir yaklaşım olanağı sağlar. Bu bağlamda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde özellikle SUV değerindeki ölçümler ve değişiklikler rutin pratikte sıklıkla kullanılmaktadır (80). Ancak son yıllarda literatürde MTV ve TLG gibi semikantitatif parametrelerin, prognostik ve prediktif değere sahip olduğu ile ilgili çalışmalar artmış ve buna bağlı olarak bu parametreler son yıllarda çoğu çalışma için ilgi odağı haline gelmiştir (78).

Serum tümör belirteçleri de ^{18}F -FDG PET/BT ve diğer görüntüleme modaliteleriyle birlikte kolorektal karsinomlu hastaların takibinde, en yaygın kabul gören tanısal parametrelerdir. Bu belirteçler klinik pratikte, rekürren ve nüks hastalık takibinin yanı sıra tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de büyük önem taşımaktadır. CEA ve CA 19-9, klinikte kolorektal karsinom ile en çok ilişkilendirilen serum tümör belirteçleridir. CEA'nın en yaygın kullanım alanı, takiplerde tekrarlayan hastalıkların tespitiyken; CA 19-9 ise tanısal bir belirteç olmaktan ziyade, tedaviye yanıtların değerlendirilmesiyle ilişkilendirilmiştir (91,92). Ancak KRK tanısı alan hastalarda

serum tümör belirteçleri her zaman yüksek saptanmayabilir ve bu durumda tekrarlayan hastalık tespitinde ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılmayabilir. Wang ve arkadaşları (98) metastatik olmayan ve histopatolojik kolorektal kanser tanısı alan 218 hastada yaptıkları çalışmada ameliyat öncesi CEA düzeylerini hastaların sadece %42,6'sında yüksek tespit etmişler.

Biz de bu tezimizde tedavi yanıtını değerlendirirken, klinik- laboratuvar yanıtı takibinde, rutin pratikte sıklıkla kullanılan serum tümör belirteçlerini karşılaştırma için baz aldık. Bu sebeple histopatolojik tanı anında serum tümör belirteci yüksekliği bulunmayan hastaları çalışma dışında bırakarak tanı anında serum tümör belirteç yüksekliği olup, bu belirteçlerin takipte kullanıldığı hastaları çalışmamıza dahil ettik. Hastaların bir kısmında iki belirteç (CEA, CA 19-9) yüksekliği birlikte saptanırken diğer bir kısmında tek belirteç yüksekliği saptandı.

Nozoe ve arkadaşları (99) KRK'li 103 hastayla yaptıkları çalışmada, hastalarda tedavi öncesi serum tümör belirteçlerinden CEA ve CA 19-9 seviyelerinin aynı anda yüksek tespit edilmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda tedavi öncesi serum tümör belirteçlerinden sadece birinin yüksek izlendiği 37 hastanın ¹⁸F-FDG PET/BT incelemesinde %21,6 oranında progresyon saptarken, tedavi öncesi her iki serum tümör belirtecinin (CEA ve CA 19-9) aynı anda yüksek tespit edildiği 29 hastanın ¹⁸F-FDG PET/BT incelemesinde ise %44,8 oranında progresyon saptadık. Böylece tanı anında ya da tedavi öncesinde, aynı anda mevcut iki belirteç yüksekliğinin kötü prognoz göstergesi olduğunu destekledik.

¹⁸F-FDG PET/BT metabolik parametreleriyle serum tümör belirteçlerinin karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında; literatürde genellikle, tanı ya da takip döneminin herhangi bir anında çekilmiş tek ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüsü ve görüntüleme döneminde bakılmış serum tümör belirteçleri kullanılırken, biz bu tezimizde tedavi öncesi ve sonrası çekilen ardışık iki ¹⁸F-FDG PET/BT görüntüsü ve bu dönemlerde bakılan serum tümör belirteçlerinin düşüş ve artış oranlarını karşılaştırdık.

Milardovic ve arkadaşları (100), KRK'li 100 hastayla yaptıkları çalışmada; primer tümör ve metastazlarından ayrı ayrı ölçtükleri SUVmax, MTV ve TLG değerleri ile serum CEA düzeyleri arasındaki korelasyona ayrı ayrı bakmışlardır.

SUVmax, MTV ve TLG'nin; CEA ile pozitif korelasyon gösterdiği ancak bunlardan sadece CEA ve TLG korelasyonunun anlamlı düzeyde olduğu kabul edilmiştir ($r=0,678$, $p=0,001$).

Çağlar ve arkadaşları (4), 155 KRK hastasından oluşan bir grupta PET/BT'den elde edilen semikantitatif parametrelerinin, serum CEA düzeyleri ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon gösterdiğini tespit etmişler ve korelasyon katsayılarını lezyon SUVmax, WB-MTV ve WB-TLG için sırasıyla 0,45, 0,44 ve 0,49 olarak saptamışlardır ($p<0,0001$).

^{18}F -FDG PET/BT ile değerlendirilen tüm vücut metabolik tümör yükünün, tümör belirteçleri ile korelasyon göstermesi bir nebze öngörülebilir olsa da; X Lu ve arkadaşları (101) metastatik olmayan ve KRK nedeniyle operasyon planlanan 132 hastayla yaptıkları çalışmada; CEA gibi PT-MTV ve PT-TLG' yi tümör yükü ile anlamlı düzeyde korele saptamışlar.

Bu çalışmalara paralel şekilde, biz de regresyon gösteren çalışma grubumuzda serum tümör belirteçleri ile sırasıyla WB-TLG arasında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon ($r=0,618$, $p=0,000$), SUVmax ve PT-TLG arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,497$, $p=0,001$; $r=0,511$, $p=0,000$), WB-MTV arasında ise pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptadık ($r=0,443$, $p=0,002$). Yine progresyon gösteren hasta grubunda da serum tümör belirteçleri ile WB-TLG arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon vardı ($r=0,596$, $p=0,004$).

Yine Choi ve ark. (102) 29 hastayı retrospektif inceledikleri çalışmada; total MTV değerleri ile serum CEA düzeyleri arasında orta düzeyde korelasyon saptamışlardı ($r=0,472$, $p = 0,01$). Biz de WB-MTV ile serum tümör belirteçleri arasında hem regresyon gösteren ($r=0,443$, $p=0,002$) hem de progresyon gösteren hasta grubunda zayıf düzeyde ($r=0,374$, $p=0,095$) korelasyon saptadık.

Ayrıca literatürdeki çoğu çalışmayla benzer şekilde; regresyon gösteren hasta grubumuzda PT-TLG ve WB-TLG düşüş oranları ile serum tümör belirteci düşüş oranları arasında ($p=0,569$, $p=0,296$) ve progresyon gösteren hasta grubumuzda ise, PT-MTV, WB-MTV ve WB-TLG artış oranları ile serum tümör belirteci artış oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık ($p=0,073$, $p=0,205$, $p=0,434$).

6. SONUÇ

Kolorektal kanser olgularımızın tedavi öncesi ve sonrası ^{18}F -FDG PET/BT bulguları ile her iki görüntüleme dönemi serum tümör belirteç düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde; yapılan istatistiksel analizler sonucu özellikle hem regresyon gösteren hem de progresyon gösteren hasta gruplarında WB-TLG' nin tedavi yanıtını öngörmeye en korele parametre olduğunu, WB-MTV oranının da her iki hasta grubunda tedavi yanıtını öngörmeye, serum tümör belirteçleri ile zayıf korelasyon gösteren bir parametre olduğunu saptadık. Bu bağlamda WB-TLG değerinin tedavi yanıtını öngörmeye, SUVmax'a alternatif olabilecek en duyarlı parametre olduğu sonucuna vardık.

^{18}F -FDG PET/BT'nin; kolorektal karsinomlu hastalarda, rekürren hastalıkların ve nüksün tespitinde olduğu kadar tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de büyük fayda sağladığını ve PET/BT'den elde edilen semikantitatif- metabolik parametrelerin kolorektal kanserde prognostik değere sahip olabileceği kanaatine vardık. Ancak doğrulama için, daha fazla sayıda, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45 (1): 85-118.
3. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract* 2013;22:427-437.
4. Meltem Caglar, Can Yener, Erdem Karabulut. Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015 Jul;10(7):993-10025. Elaine N. Marieb, Patricia Brady Wilhelm, And Jon Mallatt. *Human Anatomy* 8. Edition, 2017; S.698-699.
5. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9 (1): 1-9.
6. Steele, Scott R.; Church, James M.; Delaney, Conor P.; Hull T. *Cleveland Clinic Illustrated Tips and Tricks in Colon and Rectal Surgery.* 2021. 1267 p.
7. Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* Elsevier Health Sciences; 2021.
8. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH, Larsen WJ. *Larsen's Human embryology.* Sixth edition. Philadelphia: Elsevier; 2021. 543 s.
9. Mike M, Kano N. Reappraisal of the vascular anatomy of the colon and consequences for the definition of surgical resection. *Dig Surg.* 2013;30(4-6):383
10. Kuzu MA, İsmail E, Çelik S, Şahin MF, Güner MA, Hohenberger W, vd. Variations in the Vascular Anatomy of the Right Colon and Implications for Right-Sided Colon Surgery. *Dis Colon Rectum.* Mart 2017;60(3):290-8.
11. Pustak M. *Grays Surgical Anatomy* 1st Edition 2020.

12. Salimoglu S, Kilinc Tuncer G, Calik B. Anatomy of the Colon, Rectum and Anus. İçinde 2021. s. 1-22.
13. Aykan NF, Yalçın S, Turhal NS, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). Turk J Gastroenterol 2015;26:145-153.
14. 2018 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri. 2022.
15. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.
16. Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS, et al. Colorectal adenomas: a prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. Clin Cancer Res 2004;10:3908-3918.
17. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386–422.
18. Campos FG, Logullo AG, Kiss DR, Habr-Gama A, Gama-rodrigues J. Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention. Nutr Hosp. 2005 Jan-Feb; 20(1): 18-25.
19. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. Sleisen- ger and Fordrand's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/diagnosis/management. 2004; 7th Edition: Section; 10, Chapter: 155.
20. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, vd. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 18 Mayıs 2021;325(19):1965-77.
21. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386–422.

22. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. Sleisenger and Fordrand's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/diagnosis/management. 2004; 7th Edition: Section; 10, Chapter: 155.
23. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 01 Ocak 2014;120(1):35-42.
24. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberg AG, Anderson RN, vd. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544-73.
25. Eaden A, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
26. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, vd. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Lond Engl*. 11 Ocak 2020;395(10218):123-31.
27. Banwich DR, Linchtenstein GR, Traber PG: Cancer in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1399-412.
28. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X et al. Colorectal Cancer: An Overview. In: *Gastrointestinal Cancers*. Exon Publications; 2022:1–12.
29. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, vd. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 05 Haziran 2012;156(11):757-66, W-260.
30. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2020.
31. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2016.

32. Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, et al. Smoking and mortality – beyond established causes. *N Engl J Med*. 2015;372:631-640.
33. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(3):861-873.
34. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607.
35. Ma Y, Yang W, Song M, et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1436-1442.
36. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-1561.
37. Røksahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(6):492-505.
38. Xue K, Li FF, Chen YW, Zhou YH, He J. Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European J Cancer Prev*. 2017;26(1):94-105.
39. Ren J, Kirkness CS, Kim M, Asche CV, Puli S. Long-term risk of colorectal cancer by gender after positive colonoscopy: populationbased cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1367-1374.
40. Øines M, Helsingen LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(4):419-424.
41. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1315-1329; quiz 1314, 1330.

42. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1086-1095.
43. Win AK, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1363-1372.
44. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3):181-194.
45. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, vd. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 08 Haziran 2011;305(22):2304-10.
46. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018;67(7):1306-1316.
47. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al. Cancer Risk in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Later Age of Onset. *Gastroenterology*. 2005;129(2):415-421.
48. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:95-107.
49. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 27 Şubat 2003;348(9):791-9.
50. Kumar V, Abbas A, Aster J (Çeviri: S. Tuzlalı). Robbins Temel Patoloji 9. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014: 592-596.
51. Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138:2059, 2010.

52. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal- tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
53. Goldstein NS. Serrated pathway and APC (conventional)-type colorectal polyps: molecular morphologic correlations, genetic pathways, and implications for classification. *Am J Clin Pathol* 2006;125:146-153.
54. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1-8.
55. Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, van den Brink GR: Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 8:806, 2008.
56. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135:1079-1099.
57. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008;57:941-950.
58. Akkız H. Kolorektal Karsinomanın Moleküler Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*. 2009;2(3):5-12.
59. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23:11-27.
60. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, Jessup JM, Kolodner R. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer Res*. 1997;57:808-811.
61. Courtney M. Townsend. Sabiston Textbook of Surgery The biological basis of modern surgical practice. 21. baskı; s.671,1374.
62. Vincent T, DeVita, Steven A et al. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 10.baskı; s.774-776.

63. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:794–797.
64. D.W Gelfand. Colorectal cancer. Screening strategies. *Radiol. Clin. North Am.*, 35 (1997), s. 431-456.
65. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687–96.
66. J.W Berlin, R.M Gore, V Yaghmai, G.M Newmark, F.H Miller. Staging of colorectal cancer. *Semin. Roentgenol.*, 35 (2000), s. 370-384.
67. K.M Horton, R.A Abrams, E.K Fishman. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*, 20 (2000), s. 419-430.
68. R.F Thoeni. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol. Clin. North Am.*, 35 (1997), s. 457-485.
69. A.G Heriot, A Grundy, D Kumar. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br. J. Surg.*, 86 (1999), s. 17-28.
70. M.D Rifkin, S.M Ehrlich, G Marks. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology*, 170 (1989), s. 319-322.
71. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393–405.
72. De Haan MC, Van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT- colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: A meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21(8):1747–63.
73. L Blomqvist, T Holm, C Rubio, T Hindmarsh. Rectal tumours—MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study. *Acta Radiol.*, 38 (1997), s. 437-444.

74. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. *European radiology* 18 (2008): 457-467.

75. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008; 37(1): 1-24.

76. Grégoire V, Chiti A. PET in radiotherapy planning: particularly exquisite test or pending and experimental tool? *Radiother Oncol.* 2010;96(3):275–6.

77. Thorwarth D, Beyer T, Boellaard R, et al. Integration of FDG-PET/CT into external beam radiation therapy planning: technical aspects and recommendations on methodological approaches. *Nuklearmedizin.* 2012;51(4):140–53.

78. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6: 339-357.

79. Weber, W.A, Wieder, H, Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors, *European Journal Nuclear Medicine Molecular Imaging.* 2006, 33, 27–37.

80. Adams, M.C, Turkington, T.G, Wilson, J.M, Wong, T.Z, A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements, *American Journal of Roentgenology*, 2010, 195(2),310–320.

81. Boellaard, R, Oyen, W.J.G, Cornelie, J.H, Hoekstra, O.S, Visser, E.P, Willemsen, A.T, Arends, B, Verzijlbergen, F.J, Zijlstra, J, Paans, A.M, Comans, E.F.I, Pruim, J, The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials *European Journal Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 2008, 35, 2320–2333.

82. Parlak, Y, Göksoy, D, Mütevelizade, G, Gümüşer, G, Sayit, E, Baseline SUV Range for Liver and Blood Pool in Patients Undergoing F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography, *İstanbul Medical Journal*, 2019, 20,(5) 431-435.

83. Thie, J.A, Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage, *Journal Nuclear Medicine*, 2004, 45,1431-1434.
84. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. In Saltz LB, ed. *Colorectal Cancer: Multimodality Management*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:247–265.
85. Weiser MR. *AJCC 8.baskı. Colorectal Cancer*. New York: Springer. 2018.
86. Shida D, Kanemitsu Y, Hamaguchi T, et al. Introducing the eighth edition of the tumor-node-metastasis classification as relevant to colorectal cancer, anal cancer and appendiceal cancer: a comparison study with the seventh edition of the tumor-node-metastasis and the Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 49, 2019, 4.baskı s.321–328.
87. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of NeoadjuvantChemotherapy Alone in Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236.
88. Rodriguez-Bigas MA. Surgical resection of primary colon cancer. In: Tanabe KK, Weiser M, Chen W, eds. *UpToDate*.
89. O'Connor OJ, McDermott S, Slattery J, et al. The Use of PET-CT in the Assessment of Patients with Colorectal Carcinoma. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:846512.
90. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: treatment recommendations. In: Goldberg RM, Savarase DM, eds. *UpToDate*.
91. Courtney M. Townsend. *Sabiston Textbook of Surgery The biological basis of modern surgical practice*. 21. baskı; s.680-682.
92. Kim SS, Donahue TR, Girgis MD. Carcinoembryonic anti- gen for diagnosis of colorectal cancer recurrence. *JAMA*. 2018;320:298–299.

93. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2015;CD011134.
94. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141:303–311.
95. Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK, Chakrabarti G, Dasgupta A, Dey SK. Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer. *Indian J Clin Biochem.* Ocak 2013;28(1):24-9.
96. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin* 2020;6:339-357.
97. Topdagi and Timuroglu. Colorectal Cancer Cases in Our Region. *Eurasian J Med* 2018; 50: 19-22.
98. Wang WS, L'Gn JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30 (11): 522-523.
99. Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA 19-9 in sera as independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2006; 94 (2): 132-137.
100. Milardovic et al. Statistical Modeling of Relations Between PET/CT Parameters and CEA in Recurrent and Metastatic Colorectal Cancer. *Original Paper / Acta Inform Med.* 2023 Jun 31(2): 115-120.
101. Lu et al. 18 464 F-FDG PET/CT associated with stage and prognosis of CRC *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, Vol 14, No 1 January 2024.
102. Mi Yeon Choi, Kwang Min Lee, June-Key Chung, et al. Correlation between serum CEA level and metabolic volume as determined by FDG PET in postoperative patients with recurrent colorectal cancer. *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 19, No. 2, 123-129, 2005.