T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

F-18 FDG PET/BT'NİN KOLOREKTAL ADENOKANSERLERDE HASTALIĞIN EVRESİ VE SERUM TÜMÖR BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN, HESAPLANAN STANDART UPTAKE DEĞERİ (SUVmax) İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep AKAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ali ŞAHİN

ERZURUM – 2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ: 28.04.2016 tarih ve 1600104257 sayılı yazınız

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Zeynep AKKAN'ın " F-18 FDG PET-BT Nin Kolorektal Adenokanserlerde Hastalığın Evresi ve Serum Tümör Belirteç Düzeylerinin, Hesaplanan Standart Uptake Değeri (SUVmax) ile İlişkisinin Değerlendirilmesi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **13 MAYIS 2016** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.

Doç.Dr. Ali ŞAHİN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
13.05.2016

Doç.Dr. Mehmet ÇABUK
Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nükleer Tıp
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
13.05.2016

Yrd.Doç.Dr.Arif Kürşad AYAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
13.05.2016

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kolorektal Anatomi **3**
2.2. Kolorektal Kanserler **5**
2.2.1. Epidemiyoloji 5
2.2.2. Kolorektal Kanserler İçin Predispozan Faktörler 6
2.2.3. Kolorektal Kanserlerde Karsinogenezis 9
2.2.4. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji 10
2.2.5. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Yolları 11
2.2.6. Evreleme 11
2.2.7. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler 13
2.2.8. Kolorektal Kanserlerde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri 14
2.2.9. Tedavi 26
3. GEREÇ VE YÖNTEM **28**
3.1. Hasta Grubu **28**
3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü **28**
3.3. F-18 FDG PET/BT Görüntülerinin Yorumlanması **29**
3.4. İstatistiksel Analiz **29**
4. BULGULAR **30**
5. TARTIŞMA **37**
6. SONUÇ **43**
KAYNAKLAR **44**

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 26.11.2014 tarih ve 108 sayılı yazısı ile **" F-18 FDG PET/BT'nin Kolorektal Adenokanserlerde Hastalığın Evresi ve Serum Tümör Belirteç Düzeylerinin, Hesaplanan Standart Uptake Değeri (SUVmax) ile İlişkisinin Değerlendirilmesi"** konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Zeynep AKAR tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 17.12.2014 tarih ve 4 sayılı oturumunun 34 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Seçilen konu incelenmek üzere, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş, 19.02.2015 tarih ve 1 sayılı oturumunun 09 nolu kararı ile etik kurallara uygun olduğu görülmüştür.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı 30
Tablo 2. Uzak metastaz lokalizasyonuna göre SUVmax ortalamaları 32
Tablo 3. Primer tümör lokalizasyonuna göre primer tümörün SUVmax değerleri ... 33
Tablo 4. Uzak metastaz saptanıp saptanmamasına göre primer tümörün ortalama SUVmax değeri ile ilişkisi 34
Tablo 5. Evreye göre primer tümörün SUVmax değerleri ile ilişkisi 34
Tablo 6. Evreye göre serum CEA ve CA: 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki 36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolorektal anatomi 3
Şekil 2. Kolorektal kanserin erkeklerde ve kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2010) 6
Şekil 3. Uzak metastazların dağılımları 31
Şekil 4. Serum CEA değerleri ile karaciğer lezyon SUVmax değerleri arasındaki korelasyon grafisi 35
Şekil 5. Serum CA 19-9 değerleri ile karaciğer lezyon SUVmax değerleri arasındaki korelasyon grafisi 35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FU **:** 5-fluorouracil
AJCC : Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
BGO : Bizmut germanat
BT : Bilgisayarlı Tomografi
C-11 **:** Karbon-11
CA 19-9 : Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA : Karsinoembriyonik Antijen
Cs-137 : Sezyum-137
DNA **:** Deoksiribo Nükleik Asit
EGRF **:** Epidermal Growth Faktör
ERUS **:** Endorektal Ultrasonografi
FAP **:** Familyal Adenomatöz polipozis
F-18 **:** Flor-18
FDG **:** Florodeoksiglukoz
Ge-68 **:** Germanyum-68
GLUT 1 ve 3 **:** Glukoz Transporter 1 ve3 (Glukoz Tasıyıcı)
GSO **:** Gadolinium Oksiortosilikat
HNPCC **:** Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
GH **:** Growth Hormon
İ.V. **:** İntra Venöz
keV **:** Kiloelektron Volt
KT **:** Kemoterapi
LSO **:** Lutesyum Oksiortosilikat
MBq **:** Mili Becquerel
MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme
N-13 **:** Azot-13
O-15 **:** Oksijen-15
PET **:** Pozitron Emisyon Tomografisi
ROI **:** İlgi Alanı
RT **:** Radyoterapi

SUV max **:** Maksimum Standart Uptake Değeri

UICC : Uluslararası Kanser Birliği

USG **:** Ultrasonografi

VEGF **:** Vasküler Endothelial Growth Faktör

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Doç. Dr. Ali ŞAHİN ve Yard. Doç. Dr. Arif Kürşad AYAN'a;

Bülent Ecevit Üniversitesi'nde tıp eğitimim süresince yardımcı olan ve nükleer tıpı bana sevdiren sayın hocam Doç. Dr. Mehmet ÇABUK'a;

Her daim bana yol gösteren, maddi ve manevi her konuda yanımda olan Dr. Ebru İBİŞOĞLU'na;

Tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Dr. Abdulkadir KAYA'ya;

Emektar bölüm sekreterimiz Lale ÇINAR başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm bölüm çalışanlarına;

Beni özveri ve sabırla yetiştiren, her türlü maddi-manevi imkanı sunan, bana hayatımın her döneminde destek olan, üzerimde sonsuz emekleri olan ve hayatımın bugününü onlara borçlu olduğum sevgili ailem; babam Mehmet AKKAN'a, annem Fadimana AKKAN'a ve kardeşlerime;

Bana daima huzur ve mutluluk veren, her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Bilal Serkan AKAR'a,

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep AKAR

ÖZET

Kolorektal adenokarsinom, erkek ve kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Kolorektal tümörlerin bazen ileri evrelere kadar tanısı gecikmektedir. Bu nedenle kolorektal kanserin erken evrede tespiti ve evrelenmesi önem arz etmektedir.

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kolonoskopik biyopsi sonucu kolorektal kanser tanısı almış tedavi öncesi 80 hasta dahil edildi. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde saptanan lezyonların metabolik aktivitesinin semikantitatif olarak değerlendirilmesi sırasında SUVmax değerleri kullanıldı. Tüm hastalara F-18 FDG PET/BT çekim öncesi biyokimyasal testler yapılarak klasik tümör markırları (CEA, CA 19-9) düzeyleri çalışıldı. Primer tümörün SUVmax değerleri, tümörün evresi, karaciğer metastazı, uzak metastaz varlığı ile serum tümör markırları (CEA, CA 19-9) düzeyleri karşılaştırılıp istatiksel olarak anlamlılık durumlarına bakıldı.

F-18 FDG PET/BT'nin primer tümörü %100 sensitivite ile gösterdiği tespit edildi. Preoperatif kolorektal adenokanser olgularında serum pozitifliği CEA ve CA 19-9 için sırası ile %70 ve %35 idi. Serum CEA değeri ile karaciğer lezyon SUVmax ($p=0,014$) değeri ve tümör evresi ($p<0,001$) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Serum CA 19-9 değeri ile karaciğer lezyon SUVmax ($p=0,006$) değeri ve tümör evresi ($p=0,008$) arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç olarak; kolonoskopik biyopsi ile tanı konan olgularımızın preoperatif yapılan F-18 FDG PET/BT bulguları ile serum tümör belirteç düzeyleri birlikte değerlendirilmiştir. F-18 FDG PET/BT' nin kolorektal adenokanser tanısında yüksek spesifite gösterdiği ve serum tümör markırları ile birlikte değerlendirilmesinin daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal adenokanser, FDG PET/BT, tümör markırları

ABSTRACT

Colorectal cancer represents about 10% of the cancers seen in men and women. It comes third after prostate and lung cancer in men, breast and lung cancer in women. Colorectal cancer the diagnosis sometimes becomes delayed till advanced stages. Hence, the detection and staging of colorectal cancer at an early stage is important. In this study we included 80 patients who are applied colonoscopic biopsy, diagnosed with colorectal cancer in Atatürk University Medical Faculty Hospital. In F-18 FDG PET/CT images, SUVmax values were used for semiquantitative evaluation for the metabolic activity of the lesions. In all patients biochemical tests were performed including classic tumor markers (CEA and CA 19-9) levels before F-18 FDG PET/CT. SUVmax values of the primary tumor, tumor stage, liver metastases, distant metastases, patients with the presence of serum tumor markers (CEA and CA 19-9) levels were compared and statistically significance conditions were checked.

We identified that F-18 FDG PET/BT determines primary tumor with %100 sensivity. In preoperative colorectal adenocarcinoma patients,serum positivity of CEA and CA 19-9 were %70, %35 respectively. A statistically significant relationship was found between the value of serum CEA with the value of SUVmax of the liver lesion ($p=0,014$) and tumor stage ($p<0,001$). The value of serum CA 19-9 showed a statistically significant relationship with the value of SUVmax of the liver lesion ($p=0,006$) and tumor stage ($p=0,008$).

As a result, patients who are diagnosed colorectal adenocarcinoma by colonoscopic biopsy and applied F-18 FDG PET/CT findings were prospectively evaluated with serum tumor markers (CEA and CA 19-9) levels. We conclude that F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma shows high specificity, and assessement with serum tumor markers in conjunction was thought to be more useful.

Key Words: Colorectal adenocarcinoma, FDG PET/CT, tumor markers

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler dünya genelinde kanserler arasında üçüncü sırada olup tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır ve beş yıllık sağkalım oranı %50-60'tır (1,2). Kolorektal kanserler %30 rektumda, %28 sigmoid kolonda, %9 inen kolonda, %11 transvers kolonda, %9 çıkan kolonda, %13 çekumda yerleşim göstermektedir. Adenokarsinomlar kolorektal kanserlerin en çok görülen tipi olup kolon kanserlerinin %97'ini oluştururlar (3). Kolorektal kanserler için 50 yaş üzerinde olmak, ailede kanser hikayesi olması, sigara kullanımı, genetik mutasyonlar, diyet, polipler, ülseratif kolit ve crohn hastalığının varlığı risk faktörleri arasındadır. Kolorektal kanserlerde semptom ve bulgular tümörün yerleşim yerine, makroskopisine, tümörün evresi ve kanama, perforasyon ve tıkanma gibi komplikasyonların oluşumuna göre değişir. Kolorektal kanserlerin tanı anında doğru evrelendirilmesi, uygun tedavi şeklinin planlanması açısından önemlidir. Evrelemede Modifiye Dukes ve/veya TNM sınıflandırılması kullanılır. Dukes A veya Evre I tümörler mukoza ve submukozayı tutar ve beş yıllık sürvi %90 civarındadır. Dukes B (Evre II) tümörler musküler katı infiltre ederler ve beş yıllık sürvi %60-80 civarındadır. Dukes C (Evre III) tümörler lenf metastazı yaparlar ve beş yıllık sürvi oranı %20-50 civarındadır. Dukes D (Evre IV) tümörlerde uzak organ metastazı vardır ve beş yıllık sürvi oranı %5' den daha düşüktür. Kolorektal kanserlerin temel tedavi yöntemi cerrahi olup KT ve RT de kullanılmaktadır. Tedavi, tümörün yerleşim yeri ve evresine göre değişmektedir. Tanı anında lokal hastalığı bulunan vakalara genellikle rezeksiyon yapılırken, lokal ileri vakalara neoadjuvan (kemoradyoterapi) tedavi ve bunun sonrasında cerrahi, uzak metastazı bulunan daha ileri evre vakalara ise palyatif kemoradyoterapi uygulanır (3-5). Kolorektal kanserlerin tanısı için iyi bir anamnez ve fizik muayene gerekmektedir. Teşhis ve değerlendirmede; rektal tuşe, proktosigmoidoskopi, flexible sigmoidoskop, kontrastlı radyolojik çalışmalar, kolonoskopik biyopsi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), transrektal ultrasonografi gibi tetkikler kullanılmaktadır. Ayrıca serum tümör markerları da (CEA, CA 19-9) klinik evrelemeye yardımcı olmaktadır (6-8). Öncelikle evrelemede önemli bir yeri olan PET/BT; dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve

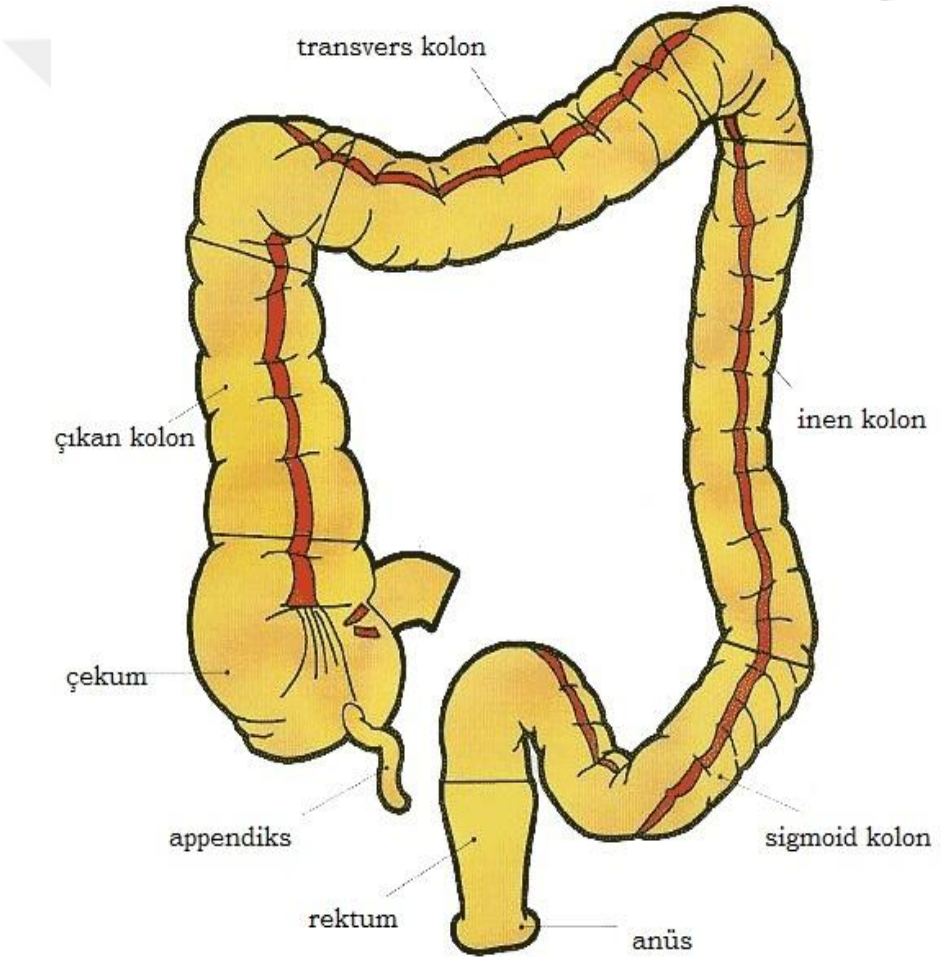
canlılığını yansıtan noninvaziv pozitron emisyon tomografi ve bilgisayarlı tomografi cihazlarının birleşmesi ile oluşan hibrid bir görüntüleme yöntemidir. Anatomik görüntülemenin yanı sıra fonksiyonel görüntüleme de sağlar. Kolorektal kanserlerde PET/BT tümör lokalizasyonunu belirlemede, tedavi öncesi evrelemede, biyopsi alınacak uygun alanın değerlendirilmesinde, RT uygulanacak alanın belirlenmesinde, nükslerin tespit edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olması açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir (9-12).

Amaç: Çalışmamızda hastanemize başvuran kolonda kitle tespit edilen ve biyopsi sonucu kolorektal adenokanser tanısı alan, F18-Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET/BT) öncesi serum tümör belirteçlerine bakılan ve tedavi öncesi evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT çalışması istenen hastalarda F-18 FDG PET/BT bulguları, tümörün evresi, primer lezyonun SUVmax değeri ve tümör belirteçlerinin (CEA, CA 19-9) serum konsantrasyonları ile arasındaki ilişki araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Anatomi

Kalın barsaklar; gastrointestinal sistemin ileumdan itibaren anüse kadar uzanan yaklaşık 150 cm'lik kısmını oluşturarak sırasıyla çekum, kolon, rektum ve canalis analis olmak üzere dört bölüme ayrılır. Karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsak, böbrekler, üreterler ve mesane ile komşuluk yapar ve hem periton içinde hem de retroperitoneal alanda yerleşim gösterir (13).



Şekil 1. Kolorektal anatomi

Çekum; kalın barsağın başlangıcıdır ve sıklıkla sağ iliak fossada lokalizedir. Uzunluğu ortalama 6 cm, çapı 7,5 cm olup kolonun en geniş kısmıdır. İleoçekal valv,

terminal ileum ve çekumun birleştiği yerdir ve ileal içeriğin hızla çekuma geçmesini önler (13-15).

Apendiks vermiformis; ileumun çekumla birleştiği yerin yaklaşık 2 cm aşağısında yerleşen, çekumun posteromedial duvarından çıkan ortalama 9 cm uzunluğunda ve 5-10 mm çapında kör bir tüp şeklindeki lenfoid doku oluşumudur. Apendiksin tabanı çekumla devam eder (13-15).

Çıkan kolon; çekumdan başlayıp karaciğer sağ lob komşuluğuna kadar yükselir, sola ve biraz öne bükülerek burada hepatik fleksurayı oluşturup tranvers kolon ile devamlılık gösterir. Ön ve yan kısımları periton ile örtülü olup ortalama uzunluğu 20 cm'dir (13-15).

Transvers kolon; hepatik fleksuradan başlayıp batını sağdan sola kat eder ve dalağın alt yüzüne gelerek splenik fleksurayı oluşturur. Tamamı periton ile örtülü olup yaklaşık 50 cm'dir. Aşağıya doğru bükülür ve inen kolon olarak devam eder (13-15).

İnen kolon; splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanan 25 cm'lik kolon kısmıdır. Yaklaşık 3 cm çapında olup çıkan kolona göre çok dar ve daha derinde yerleşimlidir. Pelvis girişinde sigmoid kolon ile devamlılık gösterir (13-15).

Sigmoid kolon; inen kolonun sol krista iliaka seviyesinde pelvise doğru kıvrılmasıyla başlayıp rektosigmoid bileşkeye kadar uzanan 40 cm'lik kolon kısmıdır. Yaklaşık 2,5 cm çapı ile kolonun en dar yerini oluşturmaktadır. Rektum ile devamlılık gösterir (13-15).

Rektum; 12-15 cm uzunluğunda olup sakral üçüncü vertebra seviyesinden başlayarak sakral konkaviteyi doldurup, koksiksin 3-4 cm anteroinferiorunda anal kanal ile sonlanır. Anatomik olarak; 1/3 üst, 1/3 orta ve 1/3 alt olmak üzere yaklaşık 5 cm'lik bölümlere ayrılır. Anal kanal; kalın barsakların yaklaşık 3 cm çapındaki son 2.5-4 cm'lik kısmıdır. Kontinansın sağlanması açısından önemlidir (14-17).

Kalın barsaklar süperior ve inferior mezenterik arterlerden beslenirler. Kolonun venöz dönüşü bu arterlere eş giden venlerle olur. Süperior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur (17).

Lenfatik drenaj ise; kolonun submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenfatik pleksuslar mezokolon içinde bulunan lenf kanallarına drene olur. Mezenter içindeki lenfatikler o barsak segmentini besleyen arterler boyunca yer alır ve başlıca dört kademeden oluşur. İlk olarak kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine boşalır. İkinci kademe ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşur. Bir sonraki lenf grubunu meydana getiren intermediyer lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterin ana dalları boyunca yer alırlar. Kolon lenfatiklerinin son grubu ise üst ve alt mezenterik arterlerin aortadan çıktıkları yere yakın ana (prinsipal) lenf bezlerinden oluşur. Rektumun 1/3 üst ve 1/3 orta bölümünün lenfi mezenterica inferior lenf bezlerine boşalır. Rektumun 1/3 alt bölümünün lenfi yukarıya doğru inferior mezenterik lenf bezlerine, yana doğru iliaka interna lenf bezlerine boşalır. Linea dentata altındaki anal kanal bölümünün lenf akımı perianal lenfatik pleksusa, oradan da inguinal lenf bezlerine doğru olur (17).

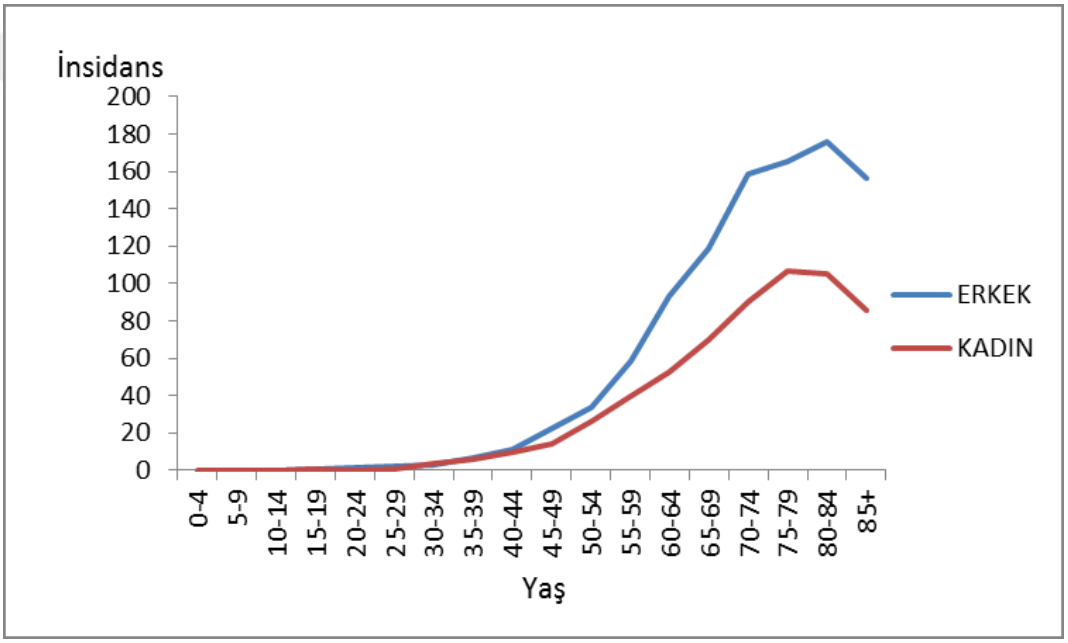
Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12'den çıkar ve submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) sinir uçlarında sonlanırlar. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen lifler ile olur. Sempatik sistem hareketleri ve sekresyonu inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir (17).

2.2. Kolorektal Kanserler

2.2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler; dünya genelinde kanserler arasında erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada olup tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır ve beş yıllık sağkalım oranı %50-60'tır (1,2,18-20). En yüksek görülme oranları Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa'da; en düşük oranlar ise Asya ve Afrika ülkelerinde görülmektedir (21). 2010

yılı Sağlık Bakanlığı verilerimize göre ülkemizde kolorektal kanserler tüm kanserler arasında insidans açısından erkeklerde ve kadınlarda ise üçüncü sırada yer almaktadır (22). Diyet ve çevresel faktörlerin etkilemesinden dolayı kolon kanser sıklığı aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre farklılıklar göstermektedir (18). Kolorektal kanserin yaşam boyu görülme sıklığı %2,4-5 civarındadır. Kişide var olan belli risk faktörleriyle bu oran yükselmektedir (23). Türkiye istatistiklerine göre kolorektal kanser gelişme riski yaşla birlikte artmakta ve olguların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (22). En sık rastlandığı yaş grubu altıncı ve yedinci dekatlardır (22,23).



Şekil 2. Kolorektal kanserin erkeklerde ve kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2010)

2.2.2. Kolorektal Kanserler İçin Predispozan Faktörler

a) Coğrafya: Hastalığın dünyadaki dağılımı bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'da sıkken, Afrika ve Orta Amerika'da daha az görülür (18,28).

b) Yaş: Bütün toplumlarda kolorektal kanserli hastaların %90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup bu durum bir risk faktörüdür (30,31).

c) Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler: Sporadik kolorektal kanserlilerin birinci derece yakınlarında kolorektal kanser gelişme riski iki-dört kat artmaktadır. Risk eğer bir yakınında 50 yaşından küçük bir yaşta adenom veya karsinom gelişmişse daha da artmıştır (18,24). Herediter kolorektal kanserler, tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadırlar. Familyal Adenomatöz polipozis (FAP), varyantları (Gardner sendromu, Turcot sendromu, attenuated adenomatöz polipozis) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) otozomal dominant kalıtımla geçerler. FAP, genetik bir pankolonik adenomatöz polipozistir. Gençlik yaşlarında oluşmaya başlar ve profilaktik total kolektomi yapılmazsa tüm hastalarda kolon kanseri oluşma riski çok yüksektir (32,33). Bu hastalığa predispozisyon yaratan defektli APC tümör-süpresör geni taşıyanların hepsi 55 yaşına ulaştığında kolon kanserine yakalanmaktadır (24,33). Turcot sendromu beyin tümörleri (medulloblastom veya glioblastome multiforme) ve kolonik polipozisin nadir bir kombinasyonudur (17, 24). Gardner sendromu adenomlara ek olarak epidermoid inklüzyon kistleri, dental anomaliler, osteomlar ve desmoid tümörleri içerir (33). Kolorektal kanserlerin %1-6'sını HNPCC oluşturur ve Lynch sendromu olarak adlandırılır. FAP'dan farklı olarak adenomatöz kolonik poliplerle ilişkisi yoktur. Kolon dışı tümörlerle birliktelik gösterip göstermemelerine göre iki alt gruba ayrılırlar. Lynch I; kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar. Lynch II; başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörlerle birliktelik gösteren gruptur. Lynch I ve II sendromlarında sağ kolon kanseri insidansı daha fazladır (33- 37).

d) Özgeçmişte Adenom ve Karsinom: Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı adenomatöz poliplerden gelişmektedir. Adenomlar büyüdükçe progresif olarak dediferansiye olur, displastik hale gelir ve maligniteye dönüşür. Yapılan çalışmalar 5-10 yılda adenomdan kanser geliştiğini göstermektedir. Adenomların sayısı arttıkça kanser gelişme riski artar. Villöz karakterde, çapı bir cm'den büyük olan, şiddetli displazi gösteren adenomlarda kanser riski artmıştır. Kolorektal kanserli hastalarda ikinci bir kanser ihtimali %2- 6, daha sonradan tekrar kanser çıkması ihtimali %1.1-

4.7'dir. Ayrıca meme, endometrium, over kanseri öyküsü olan kadınlarda da kolorektal kanser riski yüksektir (28,32,38).

e) İnflamatuar Barsak Hastalığı: Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere inflamatuar barsak hastalığı olanlarda kanser riski normal populasyondan daha yüksektir. Kanser riskinin hastalığın süresi ve yaygınlığına bağlı olarak arttığı bilinmektedir (31,39).

f) Diyet: Et ve yağdan zengin yüksek kalorili beslenme ile vitamin ve eser elementlerden fakir, lif içeriği olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır (40,41). Diyetteki yağ karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezini uyarmakta ve böylece sterollerin kolona geçişini artırmaktadır. Kolondaki bakteriler sterol yapısındaki bu bileşikleri sekonder safra asitlerine ve diğer toksik metabolitlere dönüştürürler. Bu oluşan metabolitler kolon mukoza epitel hücrelerinin rejenerasyon direncinin ve mukus kalitesinin kaybına neden olur (41,42). Yapılan çalışmalar sebze ve meyvenin bol tüketiminin, kolon kanseri riskiyle ters orantılı olduğunu göstermektedir. Diyetteki lifin, dışkı hacmini artırarak ve dışkının transit suresini kısaltarak karsinojen maddelerin seyrelmesine ve mukoza ile temas suresinin azalmasına yol açarak etki ettiği düşünülmektedir. Fiber aynı zamanda dışkıdaki sekonder safra asidi konsantrasyonunu da azaltmakta ve safra tuzlarını bağlayarak onların olası karsinojen etkilerini hafifletmektedir. Yapılan çalışmalarda vitamin A, C, E ve selenyumdan zengin beslenmenin kolon kanserinden korunmada antioksidan etki yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (32,40).

D vitamini metabolitleri ve analoglarının hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptoz gibi bazı hücresel faaliyetler üzerinde düzenleyici rolü olduğu gösterilmiştir. Kalsiyumun da; barsakta iyonize yağ asitlerini ve safra tuzlarını bağlayarak bunları epitel hücre proliferasyonunu uyaramayacak kalsiyumlu bileşikler haline dönüştürerek kolonda karsinogenezi engellediğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (35,40,43,44).

g) Diğer Faktörler: Abdominal obezite ve insülin direnci kolorektal karsinogenezde risk faktörlerindendir. İnsülin normal mukozada apopitozu azaltır ve

böylece kolorektal adenom gelişimini uyararak adenom-kanser gelişme zincirini erken uyarabilir (45,46). Fiziksel aktivitenin kolon kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (47). Alkol tüketimi folat emilimini azaltmasına bağlı olarak riski artırabilmektedir. Sigara içimi ile artmış kolorektal kanser sıklığı bildirilmiştir (44,48). Preklinik ve klinik kanıtlar nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların prostaglandin sentezini azaltarak kolorektal kanser insidansını azalttığını göstermektedir (49-51). Üreterokolik anastomozlar (52) ve kolesistektomi yapılan hastalarda da (53) kolon kanserinin genel toplumdan daha sık olduğu bildirilmiştir. Pelvik radyasyona maruz kalma rektal kanser oluşumunda kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Özelikle prostat, serviks ve vagina kanserleri nedeniyle pelvise radyoterapi almış hastalarda rektum kanseri gelişme riski artmaktadır (54). Bazı çalışmalarda asbestozun kolorektal kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Akromegalide GH serum konsantrasyonları ile kolorektal neoplazi arasında korelasyon vardır. *Streptokokus bovisin* kolonosit proliferasyonunu arttırabileceği düşünülmektedir (30,55-57).

2.2.3. Kolorektal Kanserlerde Karsinogenezis

Kanser, hücre büyümesini ve ölümünü doğrudan kontrol eden genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir. Normal bir hücrenin büyümesini, çoğalmasını, DNA replikasyonunu ve DNA tamirini çok sıkı bir şekilde kontrol eden önemli genler bulunmaktadır. Bu genler arasındaki sıkı dengeyi bozan küçük bir değişim; örneğin bir protoonkogenin fazla uyarımı veya bir tümör süpresor genin fonksiyonunu yitirmesine neden olan bir genetik değişim, hücrenin aşırı çoğalmasına sonuçta kansere neden olabilmektedir. Adenom-karsinom süreci, kolorektal karsinogenezis için temel mekanizma olarak düşünülmektedir. Bu süreçte birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikiminin görüldüğü iki farklı yol vardır. Bu mutasyonlar, gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklılık gösterirler. Adenom-karsinom süreci olarak adlandırılan ve sporadik kolon karsinomlarının yaklaşık %80'inde görülen APC/B-cathenin yolu; bir seri onkogende ve tümör baskılayıcı gende mutasyonların aşamalı olarak gerçekleşmesine ve birikimine neden olan bir kromozomal dengesizlik ile karakterizedir. Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük

adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili olan ikinci yol ise sporadik vakaların %10-15'inde saptanmıştır. Bu yolda mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir. Tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur (28,58-60).

2.2.4. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji

Adenokarsinomlar, kolorektal kanserlerin en çok görülen tipi olup kolon kanserlerinin %97'sini oluştururlar. Adenokanserler dışındaki tümörler tüm kolon tümörlerinin yaklaşık %3'lük bir bölümünü oluştururlar. Bunlar arasında skuamoz kanserler (%34) ve kolonun karsinoid tümörü (%33) en sık görülenlerdir. Hemen her zaman anal kanaldan kaynaklanan transizyonel hücreli tümörler, genellikle rektum ve çekumdan kaynaklanan primer lenfomalar (%11), sarkomlar (%4) ve melanomlar (<%1) daha az sıklıkta görülür. Hemanjiom, lenfanjiom, nörofibrom ve granüler hücreli myoblastom ise çok nadir olarak rastlanabilecek diğer kolon tümörleridir (3,61,62). Çoğu kolorektal adenokarsinom gland yapılarının çap ve konfigürasyonunda çeşitlilik olan gland oluşturan tümörlerdir. Tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücresel dizilime göre derecelendirme yapılır. İyi (Grade I), orta (Grade II) veya az diferansiye (Grade III) olabilirler. Hastaların %15-20'si Grade I, %60-70'i Grade II, %15-20'si Grade III'tür. Grade I karsinomlar mikroskopik olarak adenom epiteline benzer. Hücreler uniform görünümdedir. Polarite kaybı yoktur veya minimaldir. Grade II tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi kompleks ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif-orta düzeyde kayıp vardır. Grade III tümörlerde glandüler-tübüler yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir. Müsinöz karsinomlar ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar grade III olarak kabul edilirler. Histolojik gradın sağkalıma etkisi olduğu belirlenmiştir. Yüksek tümör grade'i kendisi ters bir prognostik faktördür. Grade III kanserler Grade I ve II'ye göre daha kötü prognozludur (61-67). Patoloji raporu; tümörün yerleşim bölgesini, boyutunu, makroskopik görünümünü, proksimal ve distal cerrahi sınırlara uzaklığını, varsa diğer organlara yayılımını, tümörün derecesini ve histopatolojik

tipini, çıkarılan ve pozitif olan lenf düğümlerinin sayısını, invazyon derinliğini, vasküler invazyon varlığını belirtmelidir (62,67,68).

2.2.5. Kolorektal Kanserlerde Yayılım Yolları

Kolorektal kanserler; direkt invazyon, venöz, lenfatik, intraluminal ve peritoneal implantasyon yolları ile yayılabilir. Hastalık ilerledikçe mukozada yerleşen kanser ilerleyerek submukozaya ulaşır. Daha sonra lokal invazyon yanında, lenfatik ve hematojen yayılım ortaya çıkmaya başlar. Rektumda seroza olmadığından komşu organ tutulumu daha erken evrede görülür. Kolon kanserleri perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri boyunca lenfatik yayılım gösterirken, karaciğere olan hematojen yayılımını portal ven yoluyla yaparlar. Kolorektal karsinom en sık bölgesel lenf nodlarına, karaciğere ve akciğere metastaz yapar (28,63).

2.2.6. Evreleme

Kolon kanserlerinin evrelenmesinde günümüze kadar 3 farklı sınıflama kullanılmıştır ve bu sınıflamalar;

- Dukes sınıflaması
- Astler-Coller sınıflaması
- TNM sınıflaması'dır.

Dukes Sınıflaması: 1932'de Dukes, rektal karsinomların evrelemesinde yeni bir sistem oluşturdu ve bu kolon karsinomlarına da uygulandı. Bu sınıflama, tümörün derinliği, lenf bezi tutulumu ve uzak metastaz bulunmasına göre A, B, C ve D olarak yapılmıştır (3,28).

A Evresi: Muskularis propria tabakasına kadar invazyon vardır.
B Evresi: Tüm barsak duvarı tutulumu, lenf nodu tutulumu yoktur.
C Evresi: Lenf nodu metastazı vardır.
D Evresi: Uzak metastaz vardır.

Modifiye Dukes (Astler-Coller) Sınıflaması: 1954 yılında Astler ve Coller tarafından başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümü tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (28).

A: Mukozaya lokalize tümör

B1: Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu

B2: Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriayı invaze eden tümör

C1: Tüm barsak duvarı tutulumu ile beraber lenf nodu metastazı

C2: Barsak duvarını aşmış lezyon ile beraber lenf nodu metastazı

D: Uzak metastaz

Amerikan Birleşik Kanser Komitesi'nin TNM Sınıflaması: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf düğümü ve metastaz komponentlerini gruplandırmasıyla ortaya koyduğu TNM sınıflamasıdır. Günümüzde halen bu sınıflamaya göre tedavi kararı verilmektedir (69-71).

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümörü bilinmeyen (değerlendirilemiyor)

T0: Primer tümörü olmayan

Tis: İn-situ karsinom

T1: Submukozaya kadar tutulum

T2: Muskularis propriaya kadar tutulum

T3: Subserozaya kadar tutulum

T4: Tüm duvar ve komşu organ tutulumu

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Nx: Değerlendirilemeyen lenf nodu

N0: Lenf nodu metastazı olmayan

N1: 1-3 perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var

N2: 4 veya daha fazla perirektal veya perikolik lenf nodülünde metastaz var

N3: Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodunda metastaz var

Uzak Metastaz (M)

MX: Uzak metastazı değerlendirilemeyen

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

TNM daha ayrıntılı bir sınıflama olup kolaylıkla diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilir. Dukes A veya Evre I tümörler mukoza ve submukozayı tutar. Dukes B (Evre II) tümörler musküler katı infiltre ederler. Dukes C (Evre III) tümörler lenf metastazı yaparlar. Dukes D (Evre IV) tümörlerde uzak organ metastazı vardır.

2.2.7. Kolorektal Kanserlerde Prognostik Faktörler

Kolorektal kanserlerde en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresidir. Dukes A veya Evre I tümörler beş yıllık sürvi %90 civarındadır. Dukes B (Evre II) beş yıllık sürvi %60-80 civarındadır. Dukes C (Evre III) tümörler beş yıllık sürvi oranı %20-50 civarındadır. Dukes D (Evre IV) tümörlerde beş yıllık sürvi oranı %5'den daha düşüktür (72,73). Polipte insidental olarak yakalanmış fokal mikroskopik karsinomda, tümör genelde mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan prognoz mükemmeldir. Tümör, serozaya yayıldığında ve bölgesel lenf bezlerini tuttuğunda prognoz kötüleşir (28,66). Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf düğümü sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalmaktadır. Lenfatik invazyon, ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir (61,66,74). Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik öneme sahiptir. Aşırı damarlanmanın saptanması, lokal rekürrens ve metastaz görülme sıklığında artış, sonuç olarak ise sağkalımda kısalma ile ilişkilidir (75). En önemli prognostik faktörlerden biri de lenf nodu metastazının varlığıdır. Tümör lenf düğümlerine yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı belirgin bir azalma gösterir. Tutulan lenf nodu

sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergedir. Dörtten az lenf nodu tutulanlarda beş yıllık sağkalım %44, dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda beş yıllık sağkalım %6'dır (28,66,74,76,77). Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret etmekle birlikte azalmış sağkalım ile ilişkilidir ve diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir Uzak organ metastazının varlığında prognoz daha kötüdür (30,78-80).

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda grade I kolon tümörlerinde prognozun grade II-IV tümörlerden daha iyi olduğu görülmüştür. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre daha kötü prognozludur (30,78-80). Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (81). Polipoid-ekzofitik tümör morfolijisine sahip olanlar ülsere-infiltratif tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümör kitlesinin büyüklüğü ile prognoz ilişkili bulunmamıştır (30,78-80). Tümörün DNA içeriği prognozla ilişkili bulunmuştur; anöploidi içeriği fazla olanlarda sağkalım daha kısadır. Yine, DCC genini içeren 18q ve p53 tümör supresör genini içeren kromozom 17 p'deki kayıplar daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. DNA tamir genlerini inaktive edici mutasyonlara sahip tümörlerin prognozu daha iyidir. Genç hastalarda (30 yaş altı) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Asemptomatik safhada tanı konulması, ilk klinik belirtinin rektal kanama olması daha iyi prognoz belirtisidir. Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Bazı çalışmalarda obstruksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (82).

5 ng/ml'den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir (30,83).

2.2.8. Kolorektal Kanserlerde Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Kolorektal kanserlerin tanısı için iyi bir anamnez ve fizik muayene gerekmektedir. Teşhis ve değerlendirmede; gaitada gizli kan testi, rektal tuşe,

proktosigmoidoskopi, flexible sigmoidoskopi, kontrastlı radyolojik çalışmalar, kolonoskopik biyopsi, BT, MRG, PET/BT, transrektal ultrasonografi gibi tetkikler kullanılmaktadır. Ayrıca serum tümör markırları da (CEA, CA 19-9) klinik evrelemeye yardımcı olmaktadır.

a) Klinik Bulgular: Kolon kanserli hastalarda klinik genellikle primer tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Erken veya geç dönemde tespit edilmiş olması da klinikte belirgin rol oynamaktadır. Başlangıç semptomları genellikle belirsiz ve nonspesifiktir. Kilo kaybı ve iştahsızlık sıklıkla oluşur (79,80). Özellikle çekum ve sağ kolondaki tümörlerin semptomatik hale gelmesi uzun süre almaktadır. Genellikle bu bölgedeki kanserlerin ilk bulgusu demir eksikliği anemisi şeklinde kendisini gösteren gizli kanamadır. Çabuk yorulma, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi ve anjina pektoris gibi anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Hastaların bir kısmına demir eksikliği anemisinin nedeni araştırılırken tanı konulur. Dışkıda gizli kan pozitif bulunur. Sağ kolon geniş olduğundan ve bu bölgedeki dışkı sıvı kıvamda olduğundan tıkanma ve buna ait bulgular çok seyrektir. Çekum tümörleri ileoçekal valf ve çevresini tuttuğunda karında gaz, şişkinlik ve subileus / ileus bulguları (bulantı ve kusma) ortaya çıkabilir. Sol kolonda barsak lümeni daha dar, dışkı daha kıvamlı ve bu bölgedeki tümörler daha çok anüler formda olduğundan dışkılama alışkanlığında değişiklikler (kabızlık, karında şişkinlik hissi vb.) ve obstruksiyon sol kolon tümörlerinde daha çok görülür. Karın ağrısı ve rektal kanama da sol kolon tümörlerinde daha sık rastlanabilen bulgulardandır. Kanama genellikle az miktarda ve dışkı ile karışık veya dışkıya bulaşmış haldedir. Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tam boşalamama hissi görülür (3,31, 78, 84, 85). Kolon kanserinin ileri evresinde halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık ve ateş yanında peritona yayılım sonucunda malign asit ortaya çıkabilir. Hastalar acil operasyona alınmaz ise kolonik perforasyon sonucu fekal peritonit ve sepsis tablosu gelişebilir. Karaciğer metastazları nedeniyle sağ üst kadran ağrısı, sarılık ve kaşıntı, akciğer metastazları nedeniyle de öksürük ve dispne görülebilir (86,87).

b) Tümör Belirteçleri: Serum tümör markırları (CEA, CA 19-9) klinik evrelemeye yardımcı olmaktadır. CEA ve CA 19-9, kolorektal tümörlerde kullanılan tümör belirteçleridir. CEA, klinikte kolorektal kanserler dışında meme, mide,

pankreas kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçtir. Malignite dışında sigara ve alkol kullanma alışkanlığı ile mide, barsak sistemi, karaciğer ve akciğerin iyi huylu patolojilerinde de yükseldiği görülebilir. CA 19-9, klinikte kolorektal kanserler dışında mide, pankreas, safra yolları ve over kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçtir. Malignite dışında, sarılık, mide, barsak, pankreas, karaciğer, safra kesesinin benign lezyonları, diabetik nefropati ve çeşitli romatizmal hastalıklarda da yükseldiği görülebilir. Her iki belirteç bu nedenle erken tanıdan daha çok takipte kullanılmalıdır. Her iki belirteçten herhangi birinin cerrahi sonrası düzeyinin artması tümör rekürrensini düşündürür (83,88,89).

c) Gaitada Gizli Kan: Kolorektal kanserlerde tarama metodu olarak kullanılmaktadır ve hastalara yılda bir kez önerilmektedir. Bu testin pozitif sonuç vermesi durumunda kolonoskopi planlanmalıdır (8,87).

d) Çift Kontrastlı Baryum Grafisi: Hasta kolonoskopiyi kabul etmiyorsa, kolonoskopi tamamlanamamışsa veya kolonoskopi için risk içeriyorsa yapılabilmektedir (55). Polipoid tek duvarı ilgilendiren lezyonlarda lümen içine uzanan kitle görülür. Skiröz veya anüler lezyonlarda ise elma yeniği görünümü vardır (63,78). Büyük polip ve kanserleri ayırt edebilmesine rağmen bir cm'den küçük polipleri saptamada genellikle duyarsızdır. Tüm kolonu göstermesi, yaygın kullanımı ve yaklaşık büyük poliplerin yarısını gösterebilmesi, daha ucuz ve sedasyon gerektirmemesi nedeniyle alternatif bir yöntemdir (3,90).

e) Endoskopik İncelemeler: Kolon kanserinde seçkin teşhis yöntemi endoskopi olmakla birlikte radyolojik yöntemler de tanı ve evrelemede yardımcı olarak kullanılırlar. Fleksibl sigmoidoskopi kalın barsağın 60 cm'lik son kısmının endoskopla incelenmesi işlemidir. Kolonoskopiye göre daha ucuz bir yöntemdir ve düzenli aralıklarla uygulandığında kalınbarsak kanserinden ölümleri %60-80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Fleksible sigmoidoskopi beş yılda bir önerilmektedir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte ikisi sigmoidoskopun ulaşılabileceği mesafededir. Sigmoidoskopide herhangi bir oluşum saptananlarda tüm kolonun incelenmesi gerekir. Sigmoidoskopinin kalın barsağın daha üst kısımlarındaki kanserlerin gösterilmesinde yetersiz olmasından dolayı düzenli olarak

dışkıda gizli kan aranmasıyla birlikte uygulandığında bir izleme yöntemi olarak tavsiye edilmektedir. Kolonoskopi; kalınbarsak kanseri taramalarında ve teşhiste kullanılabilecek en etkin yöntemdir. Kolonoskopi tüm kalın barsakların ve ince barsağın son 15-20 cm'lik kısmının incelenmesine ve gerektiğinde örnek alınmasına veya görülen poliplerin çıkarılmasına (polipektomi) imkan sağlar. Kalınbarsak kanseri taramasında kolonoskopi ile tüm kalın barsağın 55-65 yaş civarında bir kez incelenmesi ve 8-10 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Kolonoskopi ve gerektiğinde polipektomi yapılmasıyla kalınbarsak kanseri görülme sıklığının %75 ila %90'a varan bir oranda azaltılabileceği gösterilmiştir (8,91-94).

f) Abdominal Ultrasonografi: Ameliyat öncesi yapılan USG ile karaciğer metastazları, asit, lenfadenomegali saptanabilir. Ayrıca intraoperatif USG ile eksplorasyonda fark edilemeyen karaciğer metastazları da saptanabilir.

g) Endorektal Ultrasonografi (ERUS): ERUS; rektal kanserlerin preoperatif evrelemesinde, lokal rekürrenslerin tespitinde, perirektal lenf nodlarının belirlenmesinde, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede oldukça başarılıdır. Klinik olarak tümörün invazyon derinliği (T) ve lenf nodu (N) evrelemesinde kullanılır. Anorektal fistüllerin sınıflandırılmasında, perianal apselerin teşhis ve lokalizasyon tespitinde, cerrahi uygulamalar sonrası anal sfinkterlerin durumunu göstermede de faydalanılmaktadır. Ancak proksimal rektum tümörlerini değerlendirmede ve perirektal yayılımın değerlendirilmesinde değeri sınırlıdır (95-98).

h) Bilgisayarlı Tomografi: BT; kolorektal kanserli hastalarda abdomenin görüntülenmesinde standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Tümör saptanan hastada uzak metastazların tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir. Obstruksiyon, perforasyon ve fistül gibi komplikasyonlar görüntülenebilir. Aynı zamanda, lokal rekürrensleri belirlemede, tedavi planlamada ve tedavi sonrasında yeni lezyonların olup olmadığının takibinde de faydalı olabilir. Postoperatif dönemde görülen duvar kalınlaşmaları veya presakral kitleler granülasyon dokusuna da bağlı olabileceğinden rekürrens saptamadaki

özgüllüğü düşüktür. Lenf nodlarında çapına göre değerlendirme yaptığından reaktif lenf nodlarını malign lenf nodlarından ayıramaz (2,84,99-101).

ı) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Daha çok karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde, nükslerin tespitinde başvurulabilir. MRG aynı zamanda rekürren tümör-fibrozis ayrımında BT'ye göre daha başarılıdır (102,103).

i) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT: PET; vücudun temel yapı taşları olan çeşitli elementlerin pozitron yayan izotopları ile biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi yoluyla elde edilen radyofarmasötikleri kullanarak hücre canlılığını, kanlanmasını ve metabolizmasını değerlendirme imkanı sunan, tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup, yapısal detaylardan ziyade fonksiyonel/metabolik aktivite hakkında bilgi verir (104,105). Klinikte yaygın olarak kullanılan dört tane pozitron yayıcı izotop vardır; Flor-18 (18F), Karbon-11 (11C), Azot-13 (13N) ve Oksijen-15 (15O). Yaygın olarak kullanılmalarının sebebi biyomoleküllere doğrudan yer değiştirme yoluyla kolayca girebilmeleridir. Bu moleküller radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izlerken aynı zamanda yaydıkları ışınlar sayesinde uygun cihazlarla vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre invivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanım hızı, glukoz metabolizması, nükleik asit metabolizması, nörotransmitter sentezi, enzim aktivitesi, reseptör bağlanma dansitesi ve gen ekspresyon düzeyinin saptanması PET ile değerlendirilebilen parametrelerdir. Ancak, rutin klinik uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan parametre, glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Günümüzde PET çalışmalarında en sık olarak 18F-2-floro-2-deoksi-D-glukoz (F-18 FDG) kullanılmaktadır ve tüm PET uygulamalarının yaklaşık %80'i F-18 FDG ile yapılmaktadır. 18F, siklotronda 18O'ce zenginleştirilmiş su veya oksijen gazı ile gerçekleştirilen 18O (p,n) reaksiyonu ile (oksijenin protonla bombardımanı sonucunda) elde edilmektedir. Elde edilen 18F, D-glukoz analoğu ile bağlanarak F-

18 FDG üretilmektedir. 18F'in yarı ömrü 109.8 dakikadır. Diğer pozitron yayıcısı radyonüklidlere oranla yarı ömrünün uzun olması üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir. PET detektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışıltı) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan, pozisyon belirleme özelliğine sahip foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir PET tarayıcısının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ile dedektörlerin dizaynıdır. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında bizmut germanant (BGO), gadolinium oksiortosilikat (GSO) ve lutesyum oksiortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır. Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bu üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Detektörleri dizaynları bakımından ise; "dedicated" diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka (partial ring) tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki detektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki detektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir. Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş germanyum (Ge)-68 veya sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET detektörünün hemen önüne BT detektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri

(Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca entegre PET/BT cihazlarında ayrıca BT sayesinde, PET teknolojisi ile yüksek duyarlılıkla saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olmaktadır (105-109).

PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötiğin özelliğine göre doku perfüzyonu, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması ve nükleik asit metabolizması gibi değişik biyokimyasal, metabolik veya fonksiyonel parametreler invivo görüntülenebilir. Ancak günümüzde rutin uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, amino asit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlardan bazılarıdır. Bu değişiklikler onkolojide F-18 FDG PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturmaktadır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT-1 ve GLUT-3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofuruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, 18F ile işaretli FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur. FDG vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, hekzokinaz enzimi ile FDG 6-fosfata (FDG 6-P)'a fosforile edilmesine karşın bu formu ile glukoz-6-izomeraz enzimi için uygun bir substrat olmadığından glikolitik ve glikoneogenetik yolların bundan sonraki basamaklarına girmeyip katabolize edilemez ve hücre içerisinde kalır. Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG 6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar. Kandan yeni FDG geldiği ölçüde FDG-6-P, tümör hücresinde giderek artan bir biçimde birikmeye başlar. Tümör hücresinden çıkmasının tek yolu fosforilaz

enzimleri ile FDG'ye dönüşüp hücre dışına taşınmasıdır. Ancak F-18 FDG-6-P'yi F-18 FDG'ye dönüştürecek glukoz-6-fosfataz enziminin hepatositler dışındaki dokularda çok az miktarda bulunması nedeniyle geri dönüşüm çok az miktarda olur ve F-18 FDG-6-P beyin, kalp ve tümör dokusu gibi aktif glikoliz gösteren dokularda glikoliz hızına bağlı olarak birikmeye devam eder. Malign tümörler gibi glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda F-18 FDG daha çok birikeceği için elde edilen F-18 FDG PET görüntülerinde normal dokulara göre daha fazla sayım yoğunluğu gösteren odaklar olarak saptanırlar. Glukoz kullanımı azalmış dokularda F-18 FDG PET görüntüleri ise normal dokulara göre daha düşük sayım yoğunluğu gösteren odaklar şeklinde karşımıza çıkar (105,110-115).

F-18 FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup, yüksek kan glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki F-18 FDG tutulumu azalma göstermektedir. F-18 FDG tutulumunun glukoz tarafından engellenmemesi için en az 4 saat açlık ve kan glukoz düzeyinin 150 mg/dL altında olması gereklidir. Kan glukoz düzeyi yüksek kimselerde kan glukoz düzeyini 150 mg/dl altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin F-18 FDG'nin kas hücrelerinde birikimini arttırarak tümör hücrelerindeki F-18 FDG birikimini azaltır. Bazı durumlarda mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için miyokardial aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık önerilmektedir. Bazı merkezler bir çekimden önceki gece kullanmak üzere barsaklar için su ile seyreltilmiş kontrast maddeyi oral yoldan uygulatmaktadır. F-18 FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10–20 mCi F-18 FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra F-18 FDG PET görüntüleme yapılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır. Bu görüntüleme yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerle ortalama 20–30 dakika kadar sürmektedir. F-18 FDG'nin vücuttaki biyodağılımı glukoza oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken F-18 FDG'nin biyodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik F-18 FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler (116-119). Fizyolojik F-18 FDG biyodağılım alanlardan bahsedecek olursak; Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun F-18 FDG tutulumuna sahiptir. Myokardial F-18 FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan

glukoz düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermekte olup, toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda myokardda düşük düzeyde F-18 FDG tutulumu izlenmesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dil kökü ve tükrük bezlerinde düşükten orta düzeye kadar F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve F-18 FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyenlerde masseter kas grubunda, konuşanlarda larinkste de F-18 FDG tutulumu gözlenebilir. Hafif düzeyde heterojen artmış karaciğer aktivitesi F-18 FDG PET görüntülemede sıklıkla izlenilen bir bulgudur. Tedavi edilmiş veya edilmemiş bazı karaciğer metastazlarının, normal karaciğer dokusu ile eşit düzeyde aktivite tutulumu göstermesi nedeniyle bu metastazları F-18 FDG PET ile ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir. Dalakta normalde hafif düzeyde F-18 FDG uptake'i izlenirken granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak F-18 FDG tutulumu diffüz olarak artabilir. Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir. Bununla birlikte karaciğerden yoğun kemik iliği aktivitesi hemen her zaman anormal kabul edilmelidir. Benign kemik lezyonları, paget hastalığı, osteodejeneratif eklem-disk hastalıkları ve iyileşmekte olan akut kırıklarda artmış F-18 FDG tutulumu gözlenebilir. İskelet sisteminin RT yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış F-18 FDG tutulumu izlenebilmektedir. Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken, yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde mide ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz tarzda değişik düzey ve paternlerde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükrükteki F-18 FDG'ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde tutulum izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda "V" seklinde izlenen fizyolojik F-18 FDG tutulumu, adölesan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. KT

sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus tutulumu ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir. Erkek gonadal organlarında, kadınlarda siklus dönemine göre over ve uterusta değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenapozal olgularda, hormon replasman tedavisi alanlar ve emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde F-18 FDG tutulumu gözlenebilmektedir. F-18 FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler F-18 FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda F-18 FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen F-18 FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır. Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte, vasküler sistemde F-18 FDG tutulumu izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca F-18 FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Tümöral dokularda RT ve KT sonrası inflamatuar değişikliklere bağlı olarak (2 hafta-2 ay), iyileşmekte olan cerrahi yaralarda (ameliyat sonrası 6. aya kadar), granülomatöz dokularda, enfeksiyon ve inflamasyonlarda, RT sonrası akciğer ve plevrada artmış F-18 FDG tutulumu izlenebilir (120-125).

Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik tutulumlar dışında zemin aktivitesine oranla artmış F-18 FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. PET'in en önemli özelliklerinden birisi sonuçların sayısallaştırılabilmesidir. Tümörlerde F-18 FDG tutulumu değişiklik göstermektedir. Pek çok tümör yüksek oranda tutulum gösterirken, düşük grade lenfomalar, karsinoid tümör, bronkoalveoler karsinom, renal karsinom, tiroid ve prostat kanserleri gibi kanser tiplerinde F-18 FDG tutulumu düşüktür. Bu amaçla klinik çalışmalarda yarı sayısal (semikantitatif) bir değer kullanılır. Bir lezyondaki F-18 FDG tutulum oranına SUV denilmektedir. SUV; lezyon karakterizasyonu, prognoz değerlendirmesi ve tedaviye yanıt değerlendirmede kullanılan yarısayısal bir parametredir. SUV'un belirlenmesinde ilgi alanı (ROI) içerisindeki F-18 FDG akümülasyonu, hastaya enjekte edilen total F-18 FDG dozu ve hasta ağırlığı veya vücut yüzey alanına göre normalize edilir. Bu

düzeltme sayesinde farklı hastalardaki F-18 FDG tutulumunu karşılaştırmak mümkün olmaktadır. SUV, seçilmiş bir ROI içerisindeki ortalama aktivitenin (mCi/ml) enjekte edilen doza (mCi/kg) bölünmesi ile elde edilir (126-128).

$$\text{SUV} = \frac{\text{ROI'deki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

Eğer F-18 FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir ise SUV olarak "1" elde edilecektir. SUV'un 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış uptake fonksiyonunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Aktif enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda da bu oran yükselebilir. Doğruluğu kan glukoz düzeyi, vücut ağırlığı ve kompozisyonu, PET parametreleri (sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D) ve görüntü rekonstrüksiyon parametreleri (filtre backprojeksiyon, iterativ rekonstrüksiyon, filtre seçimi) ile değişir. SUV hesaplamada değişik yöntemler vardır. SUVortalama (SUVort), lezyonun konturlarını içine alan ROI alanındaki piksellerin SUV'larından hesaplanan ortalama değerdir. Elle çizilen ROI alanında alınan SUVort değeri subjektif olup çok tercih edilen yöntem değildir. Standart olarak hesaplanan alanlarda SUVort hesaplanması bu değişkenliği azaltır. ROI en yoğun sayımın olduğu alan merkez alınarak çizilir böylece kişisel farklılıklar ortadan kalkar. Ancak bu değer de tümörün boyutundan etkilenir. SUVmaksimum (SUVmax) lezyonda en yüksek piksel değerdir. Gürültüden fazla etkilenir. Genelde gerçek değerin altında hesaplanır. Ancak kişisel değerlendirmelerden bağımsız olması nedeniyle en sık tercih edilen değerdir (126-128).

PET/BT klinikte en yaygın olarak onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır. Başlangıçta klinik uygulamalar kalp ve beyin hastalıkları üzerinde yoğunlaşmışken günümüzde PET/BT'nin tüm klinik çalışmalarının büyük çoğunluğunu onkoloji oluşturmaktadır. Tanı amaçlı PET/BT çekimi diğer yöntemlerle tespit edilen şüpheli malign nodül ve/veya kitlelerin metabolik durumunu belirlemek amacıyla kullanılır. Lezyonların benign/malign ayırıcı tanısı yanı sıra eşlik eden lenfadenopati veya uzak organ metastazları da

saptanabilir. PET/BT aynı zamanda heterojen ve büyük kitlelerde ya da yeri belirlenemeyen tümörlerde biyopsi yerinin belirlenmesi için kullanılabilir. Evreleme, kanser tanısı almış hastalarda hastalığın yaygınlığını belirlenmesini ifade eder. PET/BT ile kanserin vücuttaki dağılımını göstermek için genellikle hastada KT veya RT'den önce çalışma yapılması gerekir. Evreleme amaçlı PET/BT endikasyonu olan ve RT uygulanması düşünülen tüm tümörlerde aynı zamanda RT planlamak için de PET/BT uygulanabilir. Günümüz ve gelecek kuşak PET/BT'nin klinik kullanımına yönelik en büyük ilgi alanlarından biri görüntü rehberliğinde RT uygulamasıdır. Fonksiyonel ve anatomik görüntülemeyle elde edilen tanısal bilgi eşliğinde uygulanan RT'nin tek başına BT kullanılarak yapılandan çok daha etkili olduğu düşünülmektedir. PET ve BT bilgilerinin kombine PET/BT ile birleştirilmesi hedef volümlerin daha kesin olarak belirlenmesine ve RT uygulanırken ek güvenlik sınırlarının daraltılmasına olanak tanır. Yeniden evreleme kanserin ilk tedaviden sonraki takip aşamasında herhangi bir nüks (rekürrens) saptanması veya rekürrens lehine bulgular olması durumunda başka metastazların olup olmadığını araştırmayı ya da hastalığın yaygınlığını göstermek amacıyla yapılır. PET/BT ile yeniden evreleme yapmak için ya diğer görüntüleme yöntemleri ile nüks kitle gösterilmesi, ya da tümör belirteçlerinde nüks hastalık düşündürecek derecede yükselme tespit edilmesi yanı sıra nüks potansiyeli yüksek olan malign melanom ve non-hodgkin lenfoma gibi tümörlerde nüks/metastaz takibinde PET/BT çalışması yapılabilir. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi, KT veya RT'nin tamamlanmasından sonra tümörün verdiği cevabı araştırmaya yönelik bir ifadedir. Bu amaçla PET/BT çalışmasının KT tamamlandıktan sonra en erken iki hafta, RT tamamlandıktan sonra ise en erken üç ay sonra yapılması gerekir. Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılmasında da uygulanmaktadır. Kemoterapötik ilaçlara duyarlılığın belirlenmesi, sadece KT ile tedavi edilen ve alternatif KT protokolleri uygulanabilecek kanserlerde, tümörün uygulanan KT protokolüne erken dönemde verdiği cevabı araştırmaya yönelik bir uygulamadır. Bu amaçla PET/BT uygulanabilmesi için tedaviye başlanmadan önce PET/BT ile evreleme çalışmasının da yapılmış olması gereklidir. Tedavi edilemeyen yüksek ateş olgularında odağın yerinin belirlenmesi, vaskülit sendromlarında tutulan damarın yerinin ve aktivasyon kriterinin belirlenmesi, aterosklerotik plakların yerinin ve varlığının tespiti,

paraneoplastik sendromlar da kullanılabilir. F-18 FDG/PET onkolojik farklı türler arasında (akciğer kanseri, kolorektal kanser, melanom, lenfoma, baş ve boyun kanseri, meme tümörleri, beyin tümörleri, over, serviks ve rahim kanseri, mesane kanseri, mide-özofagus kanseri, kas ve bağ doku tümörleri, pankreas kanseri, testis kanseri) çok iyi bir hassasiyet ve doğrulukla (%90'dan daha yüksek) tanısal değere sahiptir. Konvansiyonel radyolojik yöntemlere göre daha üstündür. F-18 FDG tümörün glukoz metabolizması ile paralellik gösterse de onkolojik görüntülemede tek ajan değildir. F-18 FDG nöroendokrin tümörler ve bazı iyi diferansiye tümör türlerinde F-18 FDG uptake'i sınırlı görünmektedir (9-12,128-130).

Kolorektal adenokanserlerde çoğu malign tümörde olduğu gibi glikoliz artışı olduğu için, F-18 FDG/PET görüntülemede genellikle kolaylıkla tespit edilebilmektedirler. Kolorektal kanserlerde PET/BT tümör lokalizasyonunu belirlemede, tedavi öncesi evrelemede, biyopsi alınacak uygun alanın değerlendirilmesinde, RT uygulanacak alanın belirlenmesinde, nükslerin tespit edilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olması açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir (9,11,12).

2.2.9. Tedavi

Kolon adenokarsinomunun primer tedavisi; tümörlü barsak ansının, komşu mezenterin ve drene olduğu lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır (52,55). Tümörün anatomik lokalizasyonuna göre rezeksiyon yapılır. Sağ ve sol kolon tümörlerinde hemikolektomi, sigmoid kolon tümörleri için geniş sigmoid rezeksiyon yapılır (55,56). Rektum kanserlerinde tedavi tümörün dentate hatdan uzaklığı, evresi ve yayılım derecesi başta olmak üzere hastanın yaşı, genel durumu, vücut yapısı ve diferansiasyon derecesine göre değişir. Temel amaç tümörün sağlam sınırlarla çıkartılmasıdır. Peritoneal yayılım, batında asit varlığı, çok sayıda hepatik metastaz varlığı ve çok sayıda pulmoner metastaz varlığında palyatif cerrahi tedavi yapılır. Ancak; soliter akciğer ve karaciğer lezyonlarıında küratif rezeksiyon yapılması doğru bir yaklaşımdır. Komplikasyonların tedavisinde barsak tıkanıklığı veya perforasyon gibi acil durumlarda ameliyat geciktirilmemelidir. Obstrüksiyonlarda rezeksiyon yapılmalı ve hastanın durumu izin veriyorsa anastomoz yapılmalıdır.

Perforasyonlarda rezeksiyon + proksimal uç kolostomi + distal ucun kapatımı tercih edilebilir (131). KT ve RT'ye cerrahi tedavinin tamamlayıcısı (adjuvan) olarak ya da cerrahi öncesi tümörün büyüklüğünü küçültmek (neoadjuvan) ve lokal nüksün sağlanması için başvurulur. Kolon kanserinde KT, neoadjuvan KT, adjuvan KT ve ileri evre hastalık için yapılan KT olmak üzere üç gurupta incelenebilir. Neoadjuvan kemoterapi özellikle rektum tümörlerinde ve genellikle radyoterapi ile kombine edilerek uygulanan ve cerrahi tedavi öncesinde tümör hacmini küçültmeye yönelik bir tedavidir. Daha sıklıkla uygulanan adjuvan KT ise küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle lenf nodu tutulumu bulanan hastalarda vücuttaki mikrometastazların eradike edilmesi amacıyla yapılır. Bu amaçla kulanılan kemoterapötik ajanlar 5-fluorouracil (5-FU) ve levamisole kombinasyonudur. Dukes B (Evre II) evresindeki hastalarda tümör kötü diferansiye olmadıkça, lokal lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon ve komsu dokulara invazyon bulunmadıkça adjuvan KT önerilmez. Uzak metastazları bulunan ileri evredeki kolon kanseri vakalarında hayatta kalım süresini uzatabilmek amacıyla değişik kemoterapotik ajanlar kullanılır. Bu amacla 5-FU ve 5-FU + Leucovorin (tetrahydrofolate) ve bir üçüncü jenerasyon platin bileşiği olan oxaplatin kombinasyonları ve topoizomeraz inhibitörleri (irinotecan, camptothecin) kullanılmaktadır.İleri evredeki kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni bir ilaç gurubu da vasküler endothelial growth faktör (VEGF) ve epidermal growth faktör (EGRF) reseptörlerine karşı geliştirilmiş olan monoclonal antikorlardır [Bevacizumab (Avastin) ve cetuximab]. RT, esas olarak rektal ve rektosigmoid kanserlerde lokal nüksü önlemek amacıyla preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmaktadır. İlerlemiş rektal kansere bağlı kanama ve ağrılarda palyasyon sağlamak amacıyla da nadiren kullanılabilir (132,133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği'ne başvuran kolorektal adenokanser tanısı almış, F-18 FDG PET/BT hemen öncesi serum tümör belirteçlerine bakılmış, tedavi öncesi F-18 FDG PET/BT çalışması uygulanmış olan, yaşları 31 ile 87 arasında değişen toplam 80 hasta (49 erkek, 31 kadın) dahil edildi. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurul'u tarafından etik kurul onayı almıştır (19.02.2015 tarih ve 1 sayılı oturumunun 09 nolu kararı).

Kolonoskopik biyopsi sonucu kolorektal adenokanser tanısı almış, serum CEA ve CA 19-9 düzeylerine bakılmış, kliniğimize yönlendirilmiş 80 hastaya F-18 FDG PET/BT çalışması yapıldı. Tüm hastalardan F-18 FDG PET/BT çalışması öncesinde rutin olarak aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. F-18 FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü

Tüm hastaların öncelikle en az altı saat açlık sonrası kan şekeri ölçüldü ve 150 mg/dl'den düşük olanlara F-18 FDG enjeksiyonundan altmış dakika önce 25 ml kontrast madde bir lt su içinde oral yoldan verildi. 8-12 mCi (296-444 MBq) F-18 FDG I.V. yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben bir saat sonra BT görüntüleme yapıldı. BT görüntülemesinin özellikleri 70 mAs ve 120 keV değerinde olup, hasta supin pozisyonda iken kranyumdan uyluğa doğru uygulandı. BT görüntülemesini takiben kafa tabanından uyluğa kadar supin pozisyonda, her bir yatak pozisyonu üç dakika süreli olmak üzere toplam dokuz yatak pozisyonu PET görüntüleme yapıldı. Çalışmada Siemens Biograph 16 true point PET/BT cihazı kullanıldı.

Tüm hastalara F-18 FDG PET/BT çekim öncesi biyokimyasal testler yapılarak klasik tümör markırlarından CEA ve CA 19-9'a Beckman Coulter DxI 800 cihazı ile immünokimyasal teknik ile bakıldı.

3.3. F-18 FDG PET/BT Görüntülerinin Yorumlanması

F-18 FDG PET/BT görüntüleri deneyimli nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirildi. F-18 FDG PET/BT'de anormal F-18 FDG tutulumu çevre yumuşak dokudaki geri plan aktiviteden daha fazla olan fokal artmış aktivite olarak tanımlandı. Her bir lezyon görsel olarak transvers, koronal ve sagittal planda ve üç boyutlu maksimum yoğunluk projeksiyon görüntülerinde kalitatif olarak değerlendirildi. Toraksta mediastinal, abdomende ise fizyolojik karaciğer uptake'inden fazla tutulumlar patolojik olarak değerlendirildi. Geri plan aktivitesi seviyesinin üzerinde aktivite tutulumu göstermeyen lezyonlar ise negatif olarak tanımlandı. Üç boyutlu görüntüler boyunca izlendiğinde barsağın şeklini takip eden uzamış uptake fizyolojik uptake olarak değerlendirildi. Fokal tutulumlar maligniteyi düşündürdü. Fokal artmış glukoz metabolizmasının izlendiği bölgelerin F-18 FDG uptake'inin kantitatif değerleri SUVmax olarak kaydedildi. Anormal bir F-18 FDG uptake'i izlendiğinde kesin anatomik lokalizasyonu ve fizyolojik tutulumdan ayrımı için PET, BT ve füzyon görüntüleri birlikte değerlendirildi.

Tedavi öncesi uygulanan F-18 FDG PET/BT bulguları, tümörün evresi ve primer lezyonun SUV max değeri ile tümör belirteçlerinin (CEA, CA 19-9) serum konsantrasyonları ile arasındaki ilişki araştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler; ortalama ve standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Hipotez testleri olarak Mann Whitney U, Kruskal Wallis testi, Annova ve ayrıca Post Hoc analizler yapıldı. P anlamlılık değeri <0.05 olarak kabul edildi.

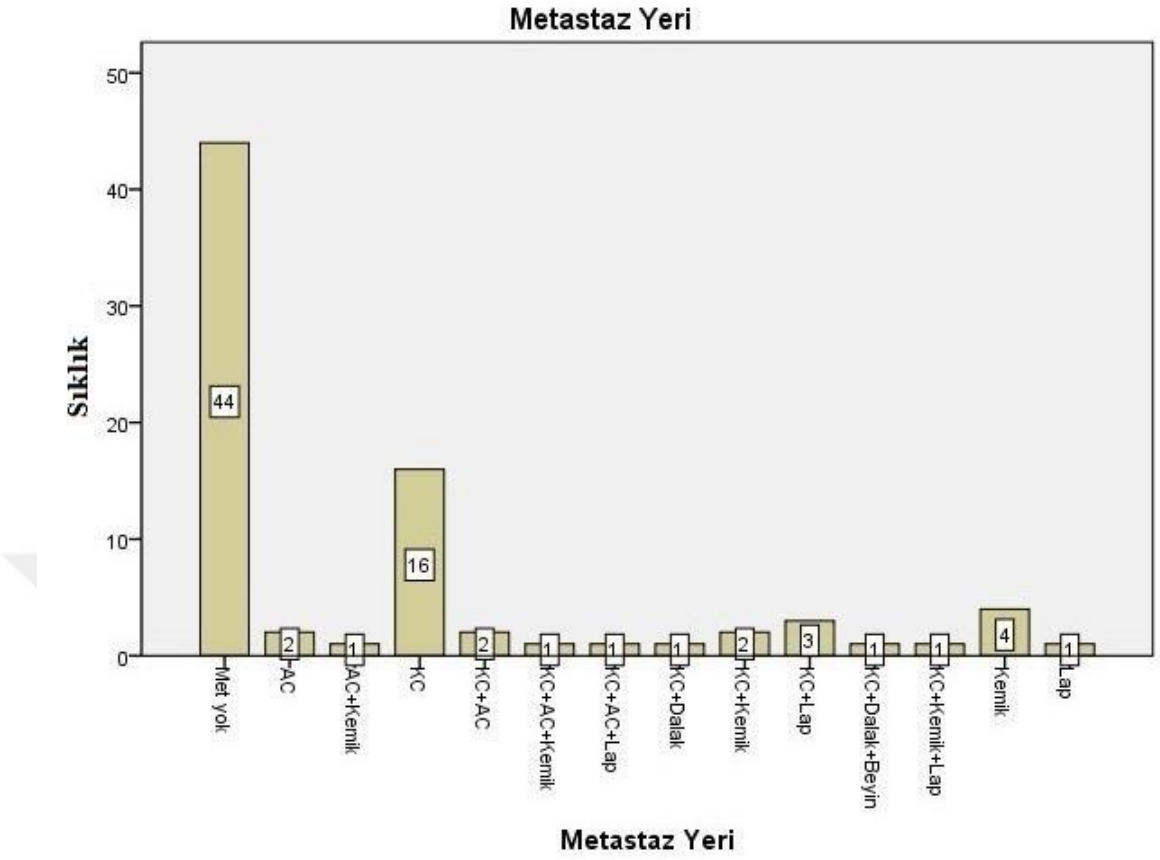
4. BULGULAR

Biyopsi ile kolorektal adenokanser tanısı almış tedavi öncesi 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 61,59 ± 13 olup yaşları 31-87 arasında değişmekteydi. Hastaların %37,5'i (n=30) kadın, %62,5'i (n=50) erkek idi. Kolorektal adenokanser tanısı konulan tüm hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı incelendi. Hastaların tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

Tümör lokalizasyonu	**n**	**%**
Çıkan kolon	12	15,0
İnen kolon	9	11,3
Rektosigmoid bileşke	24	30,0
Rektum	21	26,3
Sigmoid kolon	9	11,3
Transvers kolon	5	6,3
Total	80	100,0

TNM sınıflamasına göre hastaların %13,8'i (n=11) evre II, %41,3'ü (n=33) evre III ve %45'i (n=36) evre IV olarak sınıflandırıldı. Uzak metastaz açısından değerlendirildiğinde ise %45 (n=36) hastada PET/BT çalışması ile uzak metastaz saptanırken %55 (n=44) hastada uzak metastaz yoktu. Hastaların %35'inde (n=28) karaciğer, %10'unda (n=8) hastada da karaciğer hariç diğer uzak organ metastazları saptanmış olup, toplamda hastaların %45'inde (n=36) uzak metastaz varlığı F-18 FDG PET/BT çalışması ile tespit edildi. Ekstrahepatik uzak metastaz bölgeleri olarak akciğer, kemik, beyin, dalak ve mediastinal lenf nodları saptandı. Uzak metastazların kendi içerisindeki dağılımları Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Uzak metastazların dağılımları (AC: Akciğer, Lap: Lenfodenopati, KC: Karaciğer)

80 hastanın ortalama serum CEA değeri 78,86 ± 183,61 U/ml (min=0,24-max=920), serum CA 19-9 değeri 187,37 ± 531,89 U/ml (min=0,80- max=2720), olarak hesaplandı. Hastaların %70'inde (n=56) serum CEA değeri, %35 (n=28)'inde serum CA 19-9 değeri yüksek saptandı. Uzak metastaz saptanan hastaların %86'sında, KC metastazı saptanan hastaların %93'ünde CEA seviyesi, uzak metastaz saptanan hastaların %58' inde, KC metastazı saptanan hastaların %75'inde CA 19-9 seviyesi yüksek saptandı. Uzak metastaz saptanmayan hastaların serum CEA değeri ortalaması 25,07 ± 89,59, serum CA 19-9 değeri ortalaması 83,21 ± 408,25 idi. Uzak metastaz saptanan hastaların serum CEA değeri ortalaması 144,60 ± 241,15, serum CA 19-9 değeri ortalaması 314,68 ± 635,20 idi. Serum CEA ve CA 19-9 değeri sırası ile evre II için ortalama 4,34 ± 7,61 U/ml ve 264,05 ± 814,64 U/ml, evre III için ortalama 32,88 ± 104,33 U/ml ve 23,12 ± 39,48 U/ml, evre IV için ortalama 140,78 ± 238,91 U/ml ve 360,49 ± 628,29 U/ml idi.

Değerlendirilen 80 F-18 FDG PET/BT çalışmasına göre primer tümörlerin ortalama SUVmax değeri 14,10 ± 7,18 olup en yüksek SUVmax değeri 46,51 ve en düşük SUVmax değeri 3,03 idi. Hastaların 7'sinde mediastende artmış FDG tutulumu gösteren lenf nodları saptanmış olup bu hastalarda ortalama SUVmax değeri 9,50 ± 7,17 (min=4,16- max=24,15) idi. Hastaların 28'inde karaciğer metastazı saptanmış olup bu lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 9,59 ± 6,71 (min=1,35- max=33,84) olarak ölçüldü. Hastaların 7'sinde akciğer metastazı saptanmış olup bu lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 4,08 ± 2,16, (min=1,90- max=8,39) olarak ölçüldü. Hastaların 9'unda kemik metastazı saptanmış olup bu lezyonlarda ortalama SUVmax değeri 4,63 ± 2,46 (min= 2,00- max=10.30) olarak ölçüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Uzak metastaz lokalizasyonuna göre SUVmax ortalamaları

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	80	31	87	61,59	13,017
Lezyon SUVmax	80	3,03	46,51	14,1020	7,18646
Lap SUVmax	7	4,16	24,15	9,5057	7,17824
KC lezyon SUV max	28	1,35	33,84	9,5950	6,71477
AC lezyon SUV max	7	1,90	8,39	4,0829	2,16461
Kemik lezyon SUV max	9	2,00	10,30	4,6300	2,46018
Serum CEA düzeyi	80	,24	920,00	78,8656	183,61998
Serum CA 19-9 düzeyi	80	,80	2720,00	187,3763	531,89272

Primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde primer tümörün SUVmax değerleri aşağıdaki Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Primer tümör lokalizasyonuna göre primer tümörün SUVmax değerleri

Tümör Lokalizasyon		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Çıkan kolon	Yaş	12	36	81	58,00	14,985
	Lezyon SUVmax	12	8,30	28,64	14,1033	6,06138
	Lap SUVmax	2	4,70	12,55	8,6250	5,55079
	KC lezyon SUV max	3	1,35	11,50	6,7433	5,10486
	AC lezyon SUV max	1	3,32	3,32	3,3200	.
	Kemik lezyon SUV max	1	3,26	3,26	3,2600	.
	Serum CEA düzeyi	12	,60	64,00	18,9075	24,67067
	Serum CA 19-9 düzeyi	12	5,20	2016,00	225,6067	574,74291
İnen kolon	Yaş	9	47	87	65,33	15,050
	Lezyon SUVmax	9	4,66	29,27	14,7267	7,96772
	Lap SUVmax	2	6,63	24,15	15,3900	12,38851
	KC lezyon SUV max	6	5,21	25,14	12,1350	7,41488
	AC lezyon SUV max	1	8,39	8,39	8,3900	.
	Kemik lezyon SUV max	1	2,00	2,00	2,0000	.
	Serum CEA düzeyi	9	1,61	135,50	40,2789	53,75205
	Serum CA 19-9 düzeyi	9	,80	42,20	18,7344	13,45593
Rektosigmoid bileşke	Yaş	24	31	83	63,88	11,338
	Lezyon SUVmax	24	6,59	46,51	16,3004	8,81159
	Lap SUVmax	1	4,16	4,16	4,1600	.
	KC lezyon SUV max	8	3,40	33,84	10,5200	9,83553
	AC lezyon SUV max	2	1,90	3,47	2,6850	1,11016
	Kemik lezyon SUV max	4	4,08	10,30	6,3625	2,71608
	Serum CEA düzeyi	24	,90	694,70	106,3246	218,15266
	Serum CA 19-9 düzeyi	24	1,60	2720,00	315,2963	753,27983
Rektum	Yaş	21	36	87	58,05	13,437
	Lezyon SUVmax	21	3,03	30,80	11,8724	6,24016
	Lap SUVmax	1	4,47	4,47	4,4700	.
	KC lezyon SUV max	6	4,09	12,48	6,5533	3,06061
	AC lezyon SUV max	2	2,83	5,37	4,1000	1,79605
	Kemik lezyon SUV max	1	4,32	4,32	4,3200	.
	Serum CEA düzeyi	21	,44	707,00	64,3629	160,18242
	Serum CA 19-9 düzeyi	21	,80	528,00	52,4048	119,92988
Sigmoid kolon	Yaş	9	41	75	62,00	11,811
	Lezyon SUVmax	9	3,96	21,70	13,7944	6,20012
	Lap SUVmax	1	9,88	9,88	9,8800	.
	KC lezyon SUV max	4	6,22	14,02	9,9925	3,34839
	AC lezyon SUV max	1	3,30	3,30	3,3000	.
	Kemik lezyon SUV max	1	4,31	4,31	4,3100	.
	Serum CEA düzeyi	9	1,00	920,00	193,9722	317,07379
	Serum CA 19-9 düzeyi	9	,80	2024,00	369,9444	697,25703
Transvers kolon	Yaş	5	53	86	66,60	12,482
	Lezyon SUVmax	5	7,71	16,58	12,3400	3,72608
	Lap SUVmax	0				
	KC lezyon SUV max	1	12,17	12,17	12,1700	.
	AC lezyon SUV max	0				
	Kemik lezyon SUV max	1	2,33	2,33	2,3300	.
	Serum CEA düzeyi	5	,24	58,70	14,1380	24,96688
	Serum CA 19-9 düzeyi	5	,80	73,00	23,4200	30,52723

Uzak metastaz saptanan olgularda primer tümörün ortalama SUVmax değeri 13,78 ± 8,48'di. Uzak metastaz saptanmayan olgularda primer tümörün ortalama SUVmax değeri 14,35 ± 6,00 bulunmuş olup aralarında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,192).

Tablo 4. Uzak metastaz saptanıp saptanmamasına göre primer tümörün ortalama SUVmax değeri ile ilişkisi

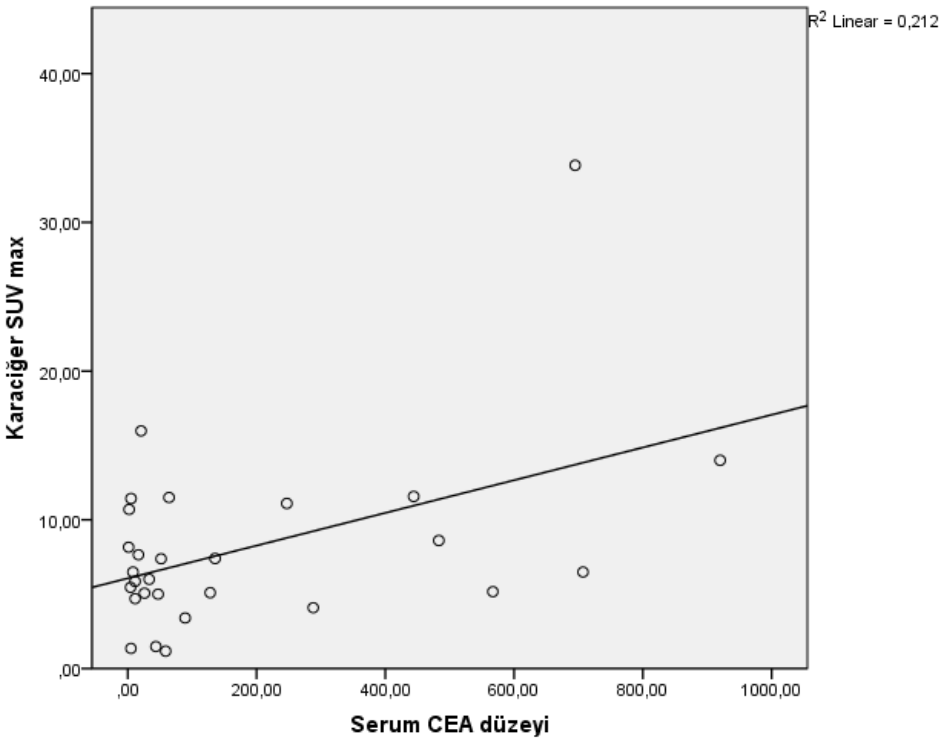
	Uzak Metastaz	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Lezyon SUVmax	Var	36	13,7878	8,48686	1,41448
	Yok	44	14,3591	6,00884	,90587

TNM sınıflamasına göre hastaların %13,8'i (n=11) evre II, %41,3'ü (n=33) evre III ve %45'i (n=36) evre IV olarak sınıflandırıldı. Evreye göre primer tümörün SUVmax değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 5), (p=0,442).

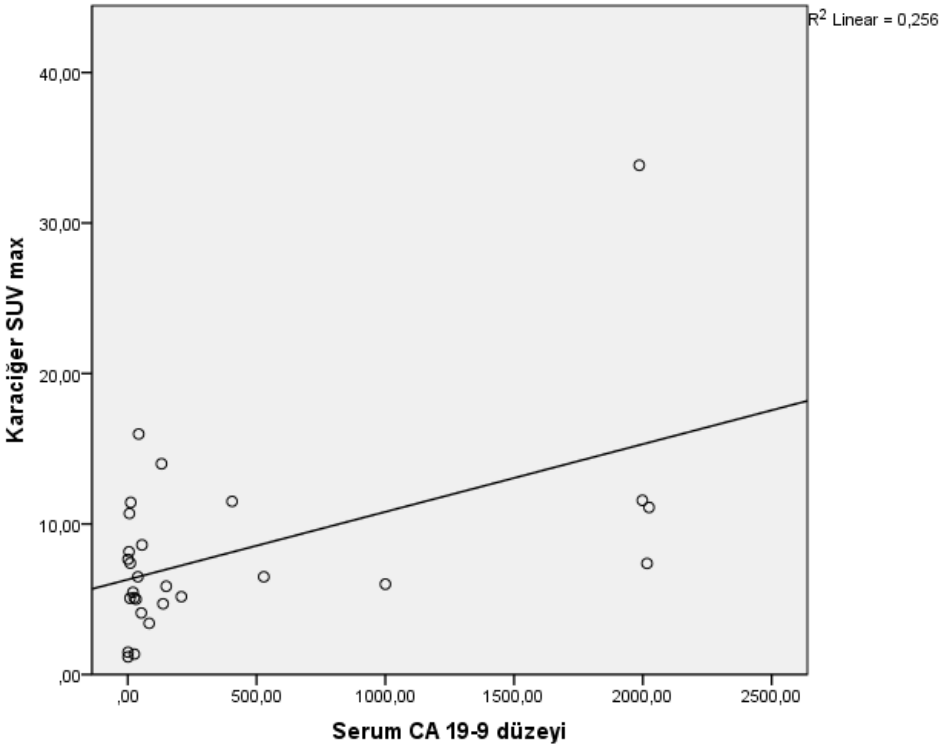
Tablo 5. Evreye göre primer tümörün SUVmax değerleri ile ilişkisi

Evre		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Evre II	Lezyon SUVmax	11	6,18	28,64	13,7691	7,17986
Evre III	Lezyon SUVmax	32	3,03	22,59	14,0481	4,95084
Evre IV	Lezyon SUVmax	37	4,66	46,51	14,2476	8,82316

Hastaların karaciğer lezyon SUVmax değerleri ile serum CEA düzeyi arasında korelasyona bakıldı. Aralarında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü (r=0,460;p=0,014), (Şekil 4). Karaciğer lezyon SUVmax değerleri ile serum CA 19-9 düzeyi arasında korelasyona bakıldı. Aralarında pozitif yönde anlamlı korelasyon görüldü (r=0,506;p=0,006), (Şekil 5). Hastaların bölgesel olmayan LAP, akciğer lezyon ve kemik lezyon SUVmax değerleri ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (p>0,05).



Şekil 4. Serum CEA değerleri ile karaciğer lezyon SUVmax değerleri arasındaki korelasyon grafisi



Şekil 5. Serum CA 19-9 değerleri ile karaciğer lezyon SUVmax değerleri arasındaki korelasyon grafisi

Hastaların evresine göre serum CEA düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001). Post hoc analizde gruplar arası değerlendirildiğinde serum CEA düzeyleri evre II ile IV ve evre III ve IV arasında anlamlı farklıydı (Tablo 6).

Hastaların evresine göre serum CA 19-9 düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,008). Post hoc analizde gruplar arası değerlendirildiğinde serum CA 19-9 düzeyleri evre III ve IV arasında anlamlı farklıydı (Tablo 6).

Tablo 6. Evreye göre serum CEA ve CA: 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki

Evre		**N**	**Minimum**	**Maximum**	**Mean**	**Std. Deviation**
Evre II	Serum CEA düzeyi	11	,24	26,60	4,3409	7,61737
	Serum CA 19-9 düzeyi	11	1,80	2720,00	264,5091	814,64311
Evre III	Serum CEA düzeyi	33	,44	593,00	32,8875	104,33692
	Serum CA 19-9 düzeyi	33	,80	204,00	23,1253	39,48143
Evre IV	Serum CEA düzeyi	36	1,24	920,00	140,7865	238,91708
	Serum CA 19-9 düzeyi	36	,80	2024,00	306,4997	628,29854

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir sağlık sorunudur ve gastrointestinal sistemin en sık rastlanan kanseridir. Ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı, Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan araştırmalara göre; akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (22). Kolorektal kanserler kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen; erken tanı ile küratif tedavisi yapılabilecek tümörlerdir (66). Son yıllarda tanıda kullanılan yöntemlerin gelişmesi, tarama programlarının yaygın şekilde uygulanmaya başlanması, yeni cerrahi teknikler ile kemoterapi ve radyoterapide yeni yöntemlerin kullanılması, kolon kanserinin daha erken evrelerde yakalanmasını ve daha yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesini sağlamıştır (24-26,102). Bu yüzden erken tanı, doğru klinik evreleme ve en uygun tedaviyi planlama prognozda çok önemli rol oynamaktadır.

Kolon kanseri erkeklerde biraz daha sık görülmektedir (18,27). Kolorektal kanserin yaşam boyu görülme sıklığı %2,4-5 civarındadır (23). Çalışma grubumuzda hasta yaş ortalamaları literatür ile benzer dağılım gösteriyordu ve hastaların %37,5'i kadın, %62,5'i erkek idi. Çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür (29,131,132). Kolorektal kanserin gelişme riski yaşla birlikte artmakta ve olguların %90'ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (18,22,23).

PET/BT, günümüzde onkolojik hastaların değerlendirilmesinde önemli bir hibrid görüntüleme yöntemidir. PET ile vücudun metabolik/fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgi edinilirken, aynı seansta yapılan BT ile vücuttaki dokuların anatomik görüntüsü elde edilmektedir. F-18 ile işaretli FDG, onkolojik hastalarda PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajandır. Malign hücreler hızlı çoğalıp metabolik hızları genel olarak arttığı için normal hücrelerden daha fazla glukoz kullanırlar. Bu yüzden F-18 FDG, bu hücrelerde daha fazla tutulur ve tümör dokusunun yeri görüntülenir. Morfolojik değişikliklerin daha oluşmadığı erken dönemlerde tümöral dokuda var olan metabolik/fonksiyonel değişikliği gösterebilmesi PET/BT'nin diğer radyolojik yöntemlere olan üstünlüğüdür (104,105). F-18 FDG PET/BT pek çok

kanser tipinde tanıda, evrelemede, yeniden evrelemede, biyopsi yerinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, RT planlamada ve kemosensitivitenin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (128,130).

Artmış glikolitik hız nedeniyle çoğu malign tümörde olduğu gibi kolorektal kanserler de F-18 FDG PET-BT ile tespit edilebilirler. Lezyondaki FDG tutulumu SUV ile ifade edilir ve bir lezyonun SUV değeri glukoz kullanımının yarı kantitatif ölçüsüdür. Lezyondaki FDG tutulumu, enjekte edilen F-18 FDG dozu ve hastanın vücut ağırlığına göre normalize edilmesiyle elde edilir ve SUVmax değeri kişisel farklılıklar içermemesi açısından yaygın kullanılan parametredir. Vücut ağırlığı ve kompozisyonundan, sayım oranı, lezyon şekli, 2D-3D görüntüleme yapılması ve kan şekeri düzeyi gibi parametrelerden etkilenmektedir. SUVmax değerini santralize edilerek çizilecek olan standart ROI alanında yapılan hesaplamaların kişisel farkları ortadan kaldırabileceği belirtilmiştir (126-128).

Kolorektal kanserler F-18 FDG tutulumu gösterirler ve tümörün F-18 FDG uptake'i aynı zamanda tümörün histolojik tipine de bağlıdır. Müsinöz kanserleri tespit etmede sensitivite %58 iken nonmüsinöz kanserlerde %92 olarak bildirilmektedir (134). Kılbaş ve ark. (135) yaptığı çalışmada F-18 FDG-PET primer kanseri saptamada %96 duyarlılığa ve %100 pozitif öngörü değerine sahipken BT' de bu değerler sırasıyla %68 ve %95 idi. Mukai M. ve ark. (136) F-18 FDG PET ile %96 duyarlılıkla primer tümörü saptamışlardır. Abdel Nabi ve ark. (137) primer tümörü göstermede F-18 FDG PET sensitivitesini %100 olarak tespit etmişlerdir. 80 hastalık kolorektal adenokanser tanılı çalışma grubumuzda F-18 FDG PET/BT %100 duyarlılık ile primer tümörü görüntülemiştir. Shi ve ark. (138) yaptıkları çalışmada preoperatif SUVmax değerini prognoz ile ilişkili bulmuşlardır. Preoperatif SUVmax değeri <11,85 olan hastalarda daha uzun sağkalım olduğu tespit edilmiştir. Byun ve ark. (4) 78 hastada yaptıkları çalışmada rejyonel lenf nodu SUVmax değerinin yararlı bir prognostik belirteç olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda primer tümör, bölgesel olmayan lenf nodu, akciğer ve kemik lezyonlarının SUVmax değeri ile tümörün evresi ve uzak metastaz arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0,05$).

Tedavi planlanmasında hastanın lokal ve bölgesel evrelemesinin çok iyi yapılması gerekmektedir. Lokal ve bölgesel evrelemede T ve N evresi, uzak metastaz taramasında M evresi doğru tespit edilmelidir (139). Bu değerlendirmelere göre cerrahi, neoadjuvan/adjuvan KT ve RT gibi hasta için en uygun tedavi kararı verilmelidir. Yapılan çalışmalarda MRG'nin T evresindeki doğruluğu %86–100 olarak bildirilmiştir (140-142). Literatürde PET/BT'nin T evrelemesinde yerinin olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 18F FDG PET/BT tüm hastalarda primer tümör odağını göstermiş (%100) ancak tümörün yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle T evresini değerlendirememiştir (%0). Akiyoshi T. ve ark. (143)'nın çalışmasında abdominpelvik metastatik lenf nodlarını tespit etmede multidetektör BT'nin duyarlılığı %89, özgüllüğü ise %52, F-18 FDG PET'in duyarlılığı %43, özgüllüğü %95 olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazlarını saptamada F-18 FDG PET'in düşük duyarlılığının sebebi F-18 FDG PET/BT ile görülemeyen mikroskopik metastazlar olabilir. Lezyonun metabolik aktivitesi PET ile lezyonun görüntülenmesinde temel esas olduğundan ve bu mikroskopik metastazlar görüntülenmeyi sağlayacak kadar artmış metabolik aktivite gösteremeyebilirler. Ayrıca primer tümörün FDG uptake'i yüksek ise tümöre çok yakın komşuluktaki lenf nodları PET görüntülerinde gizlenebilir. Bu sonuçlar preoperatif PET/BT'nin bölgesel lenf nodlarına metastazı saptamada sınırlı değeri olduğunu göstermektedir.

Kolorektal kanser tanılı hastaların büyük kısmında tanı anında uzak metastaz olduğundan hastaların ilk evrelemesinde uzak metastazların tespiti çok önemlidir. Hepatik hastalığa cerrahi yaklaşım, ekstrahepatik metastazın ekarte edilmesini gerektirir ve PET/BT bu noktada çok önemlidir. Çünkü ekstrahepatik metastazların tespiti tedavi yaklaşımını tamamen değiştirecektir. Mentha ve ark. (144)'nın 20 hasta ile yaptığı bir çalışmada uzak metastazların olabildiği kadar erken saptanmasının, metastatik hastalığın tedavisine imkan vermesi sebebiyle sağkalımı uzattığı ve uzak metastaz tespitinin ne kadar önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Boykin KN. ve ark. (145) BT'nin sensitivitesini %50 PET'in sensitivitesini %100 bulmuştur. Rohren EM. ve ark. (146) yaptıkları 23 hasta grubunda PET'i karaciğer metastazını göstermede %95 sensitif, %100 spesifik olarak bulmuştur. Biz çalışmamızda hastalarımızın %35'inde (n=28) karaciğer, %10'unda (n=8) da karaciğer hariç diğer uzak organ

metastazları, toplamda hastaların %45'inde (n=36) uzak metastaz varlığı F-18 FDG PET/BT çalışması ile tespit edildi. Çalışmamızda ekstrahepatik uzak metastaz bölgeleri olarak ise akciğer, kemik, beyin, dalak ve mediastinal lenf nodları saptandı. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz ekstrahepatik metastatik lezyondan çoğu kemikteydi. Hasta grubumuzda karaciğer metaztazı olan hastaların hepsinde F-18 FDG PET/BT ile karaciğerde artmış metabolik aktivite gösteren lezyonlar saptanmıştır. Delbeke ve ark. (147) çalışmasında da metastatik kolorektal kanserli hastalarda F-18 FDG PET ekstrahepatik metastazın tamamını %100, BT ise %74 duyarlılıkla saptamıştır. Gearhart ve ark. (148)'nın yaptıkları çalışmada PET/BT ile hastaların %27'sinde evrede değişiklik olduğunu tespit etmişlerdir ve ayrıca preoperatif evrelemede PET/BT'nin biopsi gibi invaziv işlemleri engelleyebileceğini bildirmişlerdir. Petersen ve ark. yaptıkları çalışmada F-18 FDG-PET/BT'nin %30 hastada tedavi planını değiştirdiğini göstermişlerdir (1). Eglinton ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların toraks ve abdominopelvik BT'leri ve MRG bulguları ile PET/BT bulguları karşılaştırılmış ve %30'unda evrede değişiklik tespit edilmiştir (149). Davey ve ark. (150) çalışmalarında PET/BT'nin; hastaların %14'ünde evrenin artmasına, %17'sinde evrenin azalmasına neden olarak toplamda %31 hastada evreyi değiştirdiğini saptamışlardır. Kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT'nin bu hastalarda cerrahi öncesi değerlendirmeye katılmasının ekstrahepatik hastalığı tespit edebilme yeteneğinden dolayı gereksiz cerrahi işlemleri önleyerek tedavi masrafı ve morbiditesini büyük miktarda azaltmaktadır (151). Akiyoshi T. ve ark. (143) PET'in en önemli katkısının ekstrahepatik uzak metastazları saptayarak tedavi planını etkilemesi olduğunu bildirmişlerdir.

CEA ve CA 19-9 gastrointestinal maligniteler ile ilişkili en çok araştırılmış olan tümör markırlarıdır. Kolorektal kanserlerde çoğunlukla CEA ve CA 19-9 düzeylerine bakılmaktadır. Preoperatif CEA düzeyi tümörün prognoz tahmininde, postoperatif CEA düzeyi rezidüel tümör dokusu veya nüks-metastaz lehine yorum yapma açısından faydalı olmaktadır. Park ve ark. (152)'nın yaptıkları 2230 hasta grubunda operasyon öncesi CEA yüksekliği kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Harrison ve ark. (153) da yaptıkları çalışmada aynı sonuca ulaşmışlardır.

Wang ve ark. (154) 425 kolorektal kanser tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada preoperatif CEA düzeyleri hastaların %42,6'sında yüksek tespit edilmiş ve preoperatif yüksek serum CEA düzeyleri ile tümörün kolonda yerleşimi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazlarının durumu, evresi ve ameliyat sonrası nüks varlığı arasında korelasyon tespit etmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %70' inde serum CEA seviyesi yüksek saptanmış olup, uzak metastaz saptanan hastaların %86'sında, karaciğer metastazı saptanan hastaların %93'ünde, CEA seviyesi yüksek tespit edildi. CEA seviyesi normal sınırlarda olan hastalardan 1 tanesinde kemik, 1 tanesinde kemik ve akciğer, 1 tanesinde karaciğer, 1 tanesinde karaciğer ve dalak, 1 tanesinde de mediastinal lenf nodu metastazı saptandı. Çalışmamızda tümör evresi ile serum CEA düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptanmıştır ($p<0,001$). Hastaların karaciğer lezyon SUVmax değeri ile serum CEA düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon görülmüştür ($r=0,460$; $p=0,014$). Primer tümör, bölgesel olmayan lenf nodu, akciğer lezyon ve kemik lezyon SUVmax değeri ile serum CEA düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

Reiter ve ark. (155) tarafından 495 vakada yapılan çalışmada preoperatif CA 19-9 seviyelerinin prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Morales-Gutierrez ve ark. (156) 63 hastalık çalışma grubunda CA 19-9 seviyesi yüksek saptanan hastalarda prognozun kötü olduğunu tespit etmişlerdir. Nozoe ve ark. (157) yaptıkları çalışmada preoperatif dönemde CEA ve CA 19-9 düzeyinin birlikte yükselmesinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Duraker'in (158) yaptığı çalışmada tümörün evresi ilerledikçe CEA ve CA 19-9 pozitifliği anlamlı olarak yükselmekte idi ve 123 olguda duyarlılık CEA için %49.6, CA 19-9 için %29.2 idi. Çağlar ve ark. (6)'nın yaptıkları çalışmada rekürrent kolorektal kanserli hastalarda serum CEA yüksekliği %74, CA 19-9 yüksekliği %33 olarak saptanmış olup hastalara çekilen PET-BT'nin semikantitatif değerleri ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri korele bulunmuştur. Çalışma grubumuzda hastaların %35'inde, uzak metastaz saptanan hastaların %58'inde, karaciğer metastazı saptanan hastaların %61'inde; CA 19-9 seviyesi yüksek saptanmıştır. Tümör evresi ile serum CA 19-9 düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık ($p=0,008$). Hastaların karaciğer

lezyon SUVmax değeri ile serum CA 19-9 düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon görülmüştür (r=0,506; p=0,006). Primer tümör, bölgesel olmayan lenf nodu, akciğer lezyon ve kemik lezyon SUVmax değeri ile serum CA 19-9 düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmemiştir (p>0,05).

6. SONUÇ

Kolonoskopik biyopsi ile tanı konan olgularımızın preoperatif F-18 FDG PET/BT bulguları ile serum tümör belirteç düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde; karaciğer lezyon SUVmax değeri ve tümörün evresi ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir. F-18 FDG PET/BT'nin kolorektal adenokanser tanısında yüksek spesifite gösterdiği ve serum tümör markırları ile birlikte değerlendirildiğinde uzak metastazların saptanmasında, tümör evrelemesinde ve tedavi planlanmasında daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rasmus K Petersen, Søren Hess, Abass Alavi, and Poul F Høilund-Carlsen. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 4 (5): 471–482.

2. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. Radiol Clin North Am. 2007; 45 (1): 85-118. Review.

3. Dobrucalı A. Kolorektal kanserde sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anorektal bölge hastalıkları,Tasarım yayıncılık, Istanbul, 1.Baskı,2003,s: 395-430.

4. Byun BH, Moon SM, Shin US, Lim I, Kim BI, Choi CW, Lim SM. Prognostic value of (18) F-FDG uptake by regional lymph nodes on pretreatment PET/CT in patients with resectable colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Dec;41 (12): 2203-11.

5. Abbadi RA, Sadat U, Jah A, Praseedom RK, Jamieson NV, Cheow HK, Whitley S, Ford HE, Wilson CB, Harper SJ, Huguet EL. Improved long-term survival after resection of colorectal liver metastases following staging withFDG positron emission tomography. J Surg Oncol. 2014 Sep;110 (3): 313-9.

6. Caglar M, Yener C, Karabulut E. Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer Int J Comput Assist Radiol Surg. 2014 Sep 12.

7. Castro I, Estevez P, Cubiella J, Hernandez V, González-Mao C, Rivera C, Iglesias F, Cid L, Soto S, de-Castro L, Vega P, Hermo JA,Macenlle R, Martínez A, Cid E, Gil I, Larzabal M, Bujanda L, Castells A; Diagnostic Performance of Fecal Immunochemical Test and Sigmoidoscopy for Advanced Right-Sided Colorectal Neoplasms. Dig Dis Sci. 2014 Nov 19.

8. Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. Front Public Health. 2014 Oct 27;2: 210.

9. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic uLA, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. AJR Am J Roentgenol. 2014 Nov;203 (5): 1109-19.

10. Lee M, Yeum TS, Kim JW, Oh S, Lee SA, Moon HR, Choi YH, Han YM, Choi JM, Jang DK. Recent chemotherapy reduces the maximum-standardized uptake value of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in colorectal cancer. Gut Liver. 2014 May;8 (3): 254-64.

11. Dane F, Dede F, Atasoy BM. Kolorektal kanserlerde PET-BT kullanımı. Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 2008;2: 121-128. review.

12. Kılbaş Z, Yiğit T, Ilgan S, Arslan N, Menteş Ö, Öner K, *et al.* FDG-PET'in Kolorektal Kanserli Olgularda Preoperatif Hasta Yönetimine Etkisi. Balkan Med J 2011; 28: 133-137.

13. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9 (1): 1-9.

14. Colins P, Wigley C. Gastrointestinal tract, large intestine. In: Standring S., Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A, editors. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice. Edinburgh: 39th ed. Churchill Livingstone; 2005. p. 1173-1211.

15. Arıncı K, Elhan A. Kalın barsaklar. İç: Anatomi cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. s. 316-330.

16. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (eds). Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; 2003.

17. Buğra D. Kolon Anatomisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.21-30.

18. Kuşakçıoğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 1 27.

19. Forman D, Bray F, Steliarova-Foucher E, Ferlay. J, eds (2012). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. Erişim Adresi: http: //ci5.iarc.fr/CI5-X/ci5-X.htm Erişim Tarihi: 10.01.2013.

20. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Erişim Adresi: http: //globocan.iarc.fr Erişim tarihi: 28.01.2014.

21. Parkin DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 33.

22. http: //kanser.gov.tr/bilgi-dokumanlar/raporlar/1401-kanser-daire başkanlığı - 2014-birim-faaliyet-raporu.html.

23. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. 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: 544.

24. Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin Küratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50.

25. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.457-63.

26. Tankurt E. Kolorektal Kanser Tanısında Endoskopi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery 2004;9: 54-56.

27. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 57-65

28. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000: 505-514.

29. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. Cancer 1998;82 (7): 1408-10.

30. Gönen Ö. Kolorektal kanser epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9 (1): 11-14.

31. Haznedar R. Kolorektal kanserler. İç: İliçin G., Biberoğlu K., Süleymanlar G., Ünal S., editörler. İç hastalıkları. Ankara; 2003. s. 1604-1615.

32. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11: 19-26.

33. Rutsgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev 2007;21 (20): 2525-38.

34. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, *et al.* Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996; 110: 1020-7.

35. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. İn: Govindan R, Arquette M (Eds.). The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.

36. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, *et al.* A National Cancer Instute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1998; 90 (12): 939-40.

37. Lagersstedt RK, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, *et al.* Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. J Natl Cancer Inst 2007;99 (4): 291-9.

38. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Stenberg SS, *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patient with adenomatous polyp. National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1996;334 (20): 1339-40.

39. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case–control study. Gastroenterology 1998;115 (5): 1079-83.

40. Shike, M., *et al.*, Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull World Health Organ, 1990. 68 (3): p. 377-85.

41. Levin, B., Nutrition and colorectal cancer. Cancer, 1992. 70 (6 Suppl): p. 1723-6

42. Davidson, L.A., *et al.*, Dietary fat and fiber alter rat colonic protein kinase C isozyme expression. J Nutr, 1995. 125 (1): p. 49-56. (38).

43. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML. Vitamin D, calcium supplementation and colorectal adenomas; results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95 (23): 1765-71.

44. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Calcium, vitamin D and dairy foods and the accurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiology 1996;143 (9): 907-17.

45. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, İshihama K, *et al.* Association of visceral fat accumulation and plazma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Rezistance. Clin Cancer Res 2005;11: 3642-6.

46. Keku TO, Lund PK, Galanko J, Simmon JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14 (99): 2076-81.

47. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Physical aktivity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995;122 (5): 327-34.

48. Chao, A., *et al.,* Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. J Natl Cancer Inst, 2000. 92 (23): p. 1888-96.

49. Garcia Rodriguez LA, Huerta-Alvarez C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new popülation-based study. Epidemiology 2000;11 (4): 376- 81.

50. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. JAMA 2005;294 (8): 914-23.

51. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal anti-iflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a popülation based study. Arch Intern Med 1999;159 (2): 161-6.

52. Stewart, M., F.A. Macrae, and C.B. Williams, Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. Br J Surg, 1982. 69 (7): p. 414-6.

53. Reid, F.D., *et al.*, Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a metaanalysis. Scand J Gastroenterol, 1996. 31 (2): p. 160-9.

54. Sandler, R.S. and D.P. Sandler, Radiation-induced cancers of the colon and rectum: assessing the risk. Gastroenterology, 1983. 84 (1): p. 51-7.

55. Compton C, Hawk E, Grochow L, Lee F, Ritter M, Niederhuber J. Colon cancer. In: Abelof M., Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W, editors. Colon cancer. Abeloff's Clinical Oncology On MD Consult 4 th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia; 2008. p.1-101.

56. Kodner SI., Fry RD., Fieshman JW., Birnbaum EH., Read TH. Colon, rectum and anus. In: Brunicardi Fc, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, editors Palock RE. Schwartz's Principles of Surgery. 8 th ed. USA: McGraw-Hill;2005; p. 1055-1117.

57. Klein, R.S., *et al.*, Streptococcus bovis septicemia and carcinoma of the colon. Ann Intern Med, 1979. 91 (4): p. 560-2.

58. Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal Karsinogenez. Güncel Gastroenteroloji. 2007; 11 (1): 28-33.

59. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer genetics of development and metastasis. J Gastroenterol. 2006; 41 (3): 185-92.

60. Frattini M, Balestra D, Suardi S, Oggionni M, Alberici P, Radice P, *et al.* Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. Clin Cancer Res 2004;10 (12): 4015-21.

61. Doğusoy G. Kolon Kanserinin Patolojik Özellikleri. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.413-20.

62. Küpelioğlu AA. Kolorektal Kanserlerde Histopatoloji. Türkiye Klinikleri. Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9 (1): 25-27.

63. Sayek İ. Kolorektal karsinomlar. İç: Sayek İ., editör. Temel Cerrahi.1.Cilt Ankara: Güneş Kitabevi; 1996.s 1169-1178.

64. Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of colon and rectum In: Kleihues P, Sobin LH, editors. World Health Organisation Classification of Tumours. Lyon: IARC Pres; 2000. p. 105- 155.

65. Cooper HS. Intestinal neoplasms, large intestine and rectum. In: Mılls SE, Carter D, Reurer VE, Greenson JK, Mark HS, Oberman HA, editors. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volume 2. Philadelphia: 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 1568-1576.

66. Sökmen S. Kolorektal Kanserde Prognoz, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 57-65.

67. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16 (4): 376-88.

68. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.

69. www.cancerstaging.org/staging/index.html. AJCC 7th Edition Staging Posters provided by the American Cancer Society 2010.

70. Wittekind C, Greene FL, Henson DE (eds). TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 3rd Ed. New York, NY; Wiley-Liss; 2003.

71. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54 (6): 295-308.

72. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.

73. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new AJCC sixth edition staging. JNCI 2004;96 (19): 1420-4.

74. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124: 979-94.

75. Sarioğlu S, Sökmen S, Terzi C, Özer E, Füzün M, Küpelioğlu A. Relationship of angiogenesis and p53 protein expression in colorectal carcinomas. Colorectal dis 2001;3: 38 41.

76. Aykan NF, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz AN, Aydıner A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul: Sonuç Tic. Ltd. Şti.; 2000.s.90-5.

77. Malassagne B, Valleur P, Serra J. Relationship of apikal lymph node involvomento survival in resected colon carcinoma. Dis Colon Rectum 1993;36: 645-53.

78. Bresalier RS. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. In: . Feldman M., Friedman LS., Brandt LJ, editors. Malignat neoplasms of the large intestine. Philadelphia: Saunders; 2006. 2760-2810.

79. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Gastrointestinal Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999: 909-1068.

80. Rosai J. Gastrointestinal tract, large bowel. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Volume 1. 9th ed. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 776-855.

81. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.

82. Osmanoğlu H, Sözbilen M. Tıkayıcı Kolon Kanserlerine Yaklaşım. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.465-72.

83. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005;9 (4): 271-81.

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

85. Libutti SK, Saltz LB, Teper JE. Colon cancer. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8 th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1-178.

86. Özbal AN, Karahasanoğlu T. Kolon Kanserinde Klinik. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.421-5.

87. Menteş BB, Leventoğlu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9 (1): 36-38.

88. Duffy MJ. Carcinoembriyonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;624-30.

89. Akarsu M, Şimşek İ. Kolorektal Kanser İçin Tarama, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 28-35.

90. Rex, D.K., *et al.*, Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. Gastroenterology, 1997. 112 (1): p. 1723.

91. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003;289 (10): 1288-96.

92. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. Ann Intern Med 2002;137 (2): 132-41.

93. Hekimoğlu ÖK, Üstündağ Y. Kolorektal Kanserlerde Güncel Radyolojik Yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji. 2007; 11 (3): 154-159.

94. Citarda, F., *et al.*, Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. Gut, 2001. 48 (6): p. 812-5.

95. Kaneko, K., *et al.*, Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. Jpn J Clin Oncol, 1996. 26 (1): p. 30-5.

96. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. Clin Colorectal Cancer; 4: 124-132, 2004.

97. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern Management of Rectal Cancer: A 2006 update. World J Gastroenterol; 12 (20): 3186-3195, 2006.

98. Baykan A, yıldırım S, Öner M. Rektum Tümörlerinde Klinik değerlendirme ve Endorektal Ultrasonografi. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9 (1): 46-53

99. Shin SS, Jeong YY, Min JJ, Kim HR, Chung TW, Kang HK. Preoperative staging of colorectal cancer: CT vs. integrated FDG PET/CT. Abdom Imaging. 2008; 33 (3) : 270-7.

100. Pijl ME, Chaoui AS, Wahl RL, van Oostayen JA. Radiology of colorectal cancer. 2002; 38 (7): 887-98. Review.

101. Gazelle, G.S., *et al.*, Staging of colon carcinoma using water enema CT. J Comput Assist Tomogr, 1995. 19 (1): p. 87-91.

102. Obuz F. Kolorektal Kanser Tanısında Görüntüleme. Türkiye Klinikleri Cerrahi Kolorektal Kanser Özel Sayısı. 2004; 9 (1): 39-45.

103. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydıner A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.

104. Wahl RL. PET ve PET/BT Prensipler ve Uygulamalar (2. baskı). Caner B, Uğur Ö, Bozkurt MF (eds.). Rotatıp Ankara. 2011: 1-3.

105. Özgüven MA, Öztürk E, Günalp B, Günalp B, Ilgan S ve ark. Pozitron emisyon tomografisi temel prensipler ve klinik uygulamalar. GATA Basımevi, Ankara, 2004.

106. Ruth TJ, Wolf AF. Absolute cross-section for the production of 18F via the 18O (p,n)18F reaction. Radiochimica Acta. 1979;26: 21-24.

107. Levin CS, Hoffman EJ. Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution. Phys Med Biol. 1999;44: 781-799.

108. Bor D. Nükleer Tıp Sayısal Görüntüleme Yöntemleri. Ankara: Bilim Yayınları 2009.

109. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları (3. baskı). İstanbul. 2011: 271.

110. Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. Mol Imaging Biol. 2006;8 (3): 141-150.

111. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. Eyr J Nucl Med Mol İmaging. 2003;30: 1574-97.

112. Shields AF. Positron emission tomography measurement of tumor metabolism and growth: its expanding role in oncology. Mol Imaging Biol. 2006;8 (3): 141-150.

113. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. J Nucl Med. 2001;42: 1831–1843.

114. Maldonado A, González-Alenda FJ, Alonso M, Sierra JM. PET-CT in clinical oncology. Clin Transl Oncol. 2007;9 (8): 494-505.

115. Sönmezoglu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001;1 (1): 5–8.

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

117. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. J Nucl Med. 1999;40: 591–603.

118. Cook GJR. Clinical PET imaging. in Sharp PF, Gemmell HG, Murray AD (eds). Practical Nuclear Medicine (3rd ed). London, Springer–Verlag 2005: 347–364.

119. Jadvar H, Parker JA (eds.). Clinical PET and PET/CT. Springer london. 2005: 49-52.

120. Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technologic issues. J Nucl Cardiol. 2001;8: 75–88.

121. Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. AJR. 2002;179: 1337–1343.

122. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. J Nucl Med. 1999;40: 1456–1462.

123. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18–20, 2002.

124. Jerusalem BG, *et al.* Whole-body positron emission tomography using 18- F Fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non- Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. Blood; 94 (2): 429–433,1999.

125. Ilknur AK, *et al.* Positron emission tomography with 2- (18F) fluoro-2-deoxy-Dglucose in oncology: Part II: The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol; 126: 560–574, 2000.

126. Saha GB (ed). Basics of PET Imaging Physics, Chemistry and Regulations. Springer New York. 2005: 39-57.

127. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. J Nucl Med. 2007;48 (6): 932-945.

128. Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. Int J Clin Oncol 2006;11 (4): 286-96. review.

129. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN (Eds.). Positron Emission Tomography Basic Sciences. Springer London. 2005: 2-3.

130. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung and colorectal carcinoma. J Nucl Med. 2003;44 (2): 224-239.

131. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, *et al.* National Cancer İnstitute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer İnst 2001;93 (8): 583-96.

132. Göker E, Şanlı UA. Kolon Kanserinde Adjuvan Kemoterapi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9: 81-6. 59.

133. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, *et al.* Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. J Clin Oncol 2004;22 (16): 3277-83.

134. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2000;43 (6): 759-67.

135. Kılbaş Z, Yiğit T, Ilgan S, ve ark. FDG-PET'in kolorektal kanserli olgularda preoperatif hasta yönetimine etkisi. Balkan Med J. 2011; 28: 133-137136. Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, Makuuchi H. Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. Oncol Rep. 2000;7 (1): 85-7.

137. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, Spaulding MB. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. Radiology. 1998;206 (3): 755-60.

138. Shi D, Cai G, Peng J,Li D, Li X, Xu Y, Cai S. The preoperative SUVmax for 18F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer.BMC Cancer.2015;15: 991.

139. Engelen S, Beets G, Beets – Tan R, Role of Preoperative Local and Distant Staging in Rectal Cancer, Onkologie, 2007, 30: 141 – 145.

140. Beets – Tan RGH, Beets GL, Rectal Cancer: Review with Emphasis on MR Imaging, Radiology, 2004, 232;335 – 346.

141. Iafrate F, Laghi A, Paolantonio P, Preoperative Staging of Rectal Cancer with MR Imaging: Correlation with Surgical and Histopathologic Findings, Radiographics, 2006, 26;701 – 714.

142. Gagliardi G, Bayar S, Smith R, Preoperative staging of Rectal Cancer Using Magneticm Resonance Imaging with External Phase – arrayed Coils, Arch Surgery, 2002, 137: 447 – 451.

143. Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y, Kuroyanagi H, Ueno M, Yamaguchi T, Koyama M, Tanaka H, Matsueda K, Muto T. Comparison of preoperative wholebody positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer. Colorectal Dis. 2009;11 (5): 464-9.

144. Mentha G, Manjo PE, Andres A, Neoaduvant Chemotherapy and Resection of Advanced Liver Metastases Before Treatment of the Colorectal Primary, British Journal Of Surgery, 2006, 93: 827 – 878.

145. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL, McMillan RW, Aultman DF, McDonald JC. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. Am Surg. 1999;65 (12): 1183-5.

146. Rohren EM, Paulson EK, Hagge R, Wong TZ, Killius J, Clavien PA, Nelson RC. he role of F-18 FDG positron emission tomography in preoperative assessment of the liver in patients being considered for curative resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Clin Nucl Med. 2002;27 (8): 550-5.

147. Delbeke D, Vitola JW, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK Jr, etal. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. J NuclMed 1997; 38: 1196-1201.

148. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Improved Staging with Pretreatment Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Low Rectal Cancer, Ann Surg Oncol, 2006, 13 (3): 3997 – 404.

149. Eglinton T, Luck A, Bartholomeusz D, Varghese R, Lawrence M. PositronEmission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) in the Initial Staging of Primary Rectal Cancer. Colorectal Dis. 2009 Apr 10 (Epub ahead of print)

150. Davey K, Heriot AG, Mackay J, Drummond E, Hogg A, Ngan S, Milner AD, Hicks RJ. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographycomputed tomography on the staging and management of primary rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2008;51 (7): 997-1003.

151. Zubeldia JM, Bednarczyk EM, Baker JG, Nabi HA. The economic impact of 18FDG positron emission tomography in the surgical management of colorectal cancer with hepatic metastases. Cancer Biother Radiopharm. 2005;20 (4): 450-6.

152. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, *et al.* Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. World J Surg 1999;23 (7): 721-6.

153. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperattive carcinoembriyonicantigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. J Am Coll Surg 1997;185 (1): 55-9.

154. Wang WS, Lİn JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, *et al.* Preoperative carcinoembriyonic antigen level as an independent factor in colorectal cancer: Taiwan experience. Jpn J Clin Oncol 2000;30 (11): 522-3.

155. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Pahl H, *et al.* Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. Anticancer Res 1997;17 (4B): 2935-8.

156. Morales-Gutierrez C, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, *et al.* Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. Cancer 1999; 86 (9): 1675-81.

157. 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): 132-7.

158. Duraker N.Kolorektal karsinomda CA: 19-9' UN patolojik faktörlerle ilişkisi: Karsinoembriyolojik antijen ile karşılaştırma. Türk Patoloji Dergisi.1998; 14 (2): 68-71.