



T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI HASTALARDA F-18 FDG PET/BT'DEN ELDE
EDİLEN VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN TÜMÖR LATERALİZASYONU
VE TNM EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat AKTAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fikriye Gül GÜMÜŞER

Manisa, 2023



T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**KOLON KANSERİ TANILI HASTALARDA F-18 FDG PET/BT'DEN ELDE
EDİLEN VOLÜMETRİK PARAMETRELERİN TÜMÖR LATERALİZASYONU
VE TNM EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat AKTAŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Fikriye Gül GÜMÜŞER

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Nükleer Tıp uzmanlık ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta tez hocam ve Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Fikriye Gül Gümüşer olmak üzere tüm hocalarıma, tez konusu ve ilerleyişi konusunda benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Ceren Sezgin Arıkbaşı'na ve eğitim süresi boyunca birlikte çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.



Dr. Serhat AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
RESİM DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Genel anatomi	3
2.1.2. Arteriyel dolaşım	4
2.1.3. Venöz dolaşım	5
2.1.4. Lenfatik drenaj	5
2.1.5. Nöral İnnervasyon	5
2.2. Embriyoloji	6
2.3. Histoloji	6
2.3.1. Mukoza	6
2.3.2. Submukoza	7
2.3.3. Muskularis eksterna	7
2.3.4. Seroza/Adventisya	7
2.4. Fizyoloji	8
2.5. Kolon Kanseri	9
2.5.1. Epidemiyoloji	9
2.5.2. Etiyoloji	10
2.5.3. Karsinogenez	16
2.5.4. Histopatoloji	18
2.5.5. Evreleme	20
2.5.6. Klinik bulgular ve lateralizasyonun etkileri	21
2.5.7. Biyokimyasal belirteçler, tarama ve tanı yöntemleri	22

III. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Çalışmanın Örneklemi	38
3.2. Verilerin Toplanması.....	38
3.3. F18-FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz	40
IV. BULGULAR	42
V. TARTIŞMA	57
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
VII. ÖZET	64
VIII. ABSTRACT	66
IX. KAYNAKLAR	68

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal tümörlerde WHO histolojik sınıflaması (2019 yılı, 5. versiyon)	18
Tablo 2. Kolon ve rektum kanserlerinde sınıflama, AJCC 8. versiyon	20
Tablo 3. Kolon ve rektum kanserlerinde TNM'ye göre evreleme	21
Tablo 4. Sık kullanılan PET radyonüklidleri	31
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 6. Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi	43
Tablo 7. Primer tümör lateralizasyonu ile klinik evre arasındaki ilişki	44
Tablo 8. Hastaların kanser belirteçlerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 9. CEA ve CA 19-9 düzeylerinin klinikopatolojik özelliklere göre karşılaştırılması	46
Tablo 10. Hastaların FDG PET/BT parametrelerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 11. FDG PET/BT parametrelerinin primer tümör lateralizasyonuna göre karşılaştırılması	50
Tablo 12. FDG PET/BT parametrelerinin tümör T evresine göre karşılaştırılması	51
Tablo 13. FDG PET/BT parametrelerinin tümör N evresine göre karşılaştırılması	53
Tablo 14. FDG PET/BT parametrelerinin tümör M evresine göre karşılaştırılması	55
Tablo 15. FDG PET/BT parametrelerinin CEA ve CA 19-9 düzeylerinin korelasyonu	56

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Pozitron emisyon tomografi görüntülemenin genel prensibi	29
Şekil 2. Pozitron emisyon tomografi görüntülemede son teknoloji.....	30



RESİM DİZİNİ

Resim 1. Soldaki tüm vücut MİP görüntülerde; üstte mavi ok ile gösterilen alanda fizyolojik bilateral vokal kord aktivitesi, ortada sarı ok ile gösterilen alanda karaciğerde metastatik lezyon, altta siyah ok ile gösterilen alanda sağ kolondaki primer lezyonun SUVmax eşik değeri 2.5 ve 3.0 olacak şekilde otomatik konturlama yapılmış hali. Ardından yeşil ok ile gösterilen alanlarda primer lezyona uygun ROİ çizilmiş sırasıyla füzyon PET/BT aksiyel, sagittal ve koronal kesitleri izlenmektedir. 40



KISALTMALAR

AFAP	: Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AKT	: Alfa Serin-/Treonin-Spesifik Protein Kinaz
APC	: Adenomatöz Polipozis Koli
BAX	: Bcl-2-associated X protein
BGO	: Bismut Germanat Oksit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik Antijeni
CIMP	: CpG Ada Metilasyon Fenotipi
CIN	: Kromozomal İnstabilite
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FAP	: Ailesel Adenomatöz Polipozis
FDG	: Florodeoksiglukoz
FIT	: Fekal İmmunokimyasal Test
g	: Gram
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı
HIF-1	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1
HNPCC	: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
keV	: Kiloelektron Volt
KRAS	: Kirsten rat sarcoma virus
KRK	: Kolorektal Kanser
LOR	: Line Of Response
LSO	: Lutesyum Oksiortosilikat
LYSO	: Lutesyum-Yttrium Oksiortosilikat

MAP	: MUTHY ile İlişkili Polipozis
MBq	: Megabequerel
MIP	: Maximum İntensity Projection
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite Yolağı
MTV	: Metabolik Tümör Volümü
NAI (TI)	: Talyum Bileşimli Sodyum İyot
PD-1	: Programmed Death-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PMT	: Foton Çoğaltıcı Tüp
ROI	: Region of Interest
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
SUV	: Standartized Uptake Value
TGF	: Transforming growth factor
TLG	: Total Lezyon Glikoliz
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TOF	: Time-of-Flight
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization (Dünya sağlık örgütü)



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon ve rektum kanserleri birlikte ele alındığında, dünyada yeni vaka sayısı olarak en sık görülen üçüncü kanser olmakla birlikte kansere bağlı ölümler sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır (1). Kolon ve rektum kanserleri, etiyopatogeneplerinde ve malignite oluşum süreçlerindeki benzerlikler nedeniyle literatürde çoğunlukla kolorektal kanser (KRK) olarak aynı grup altında ele alınmaktadır. Ancak bu iki grup arasında hastalığa yaklaşımda, tedavide, takipte ve prognozda önemli farklılıklar mevcuttur (2–4).

Sağ ve sol kolon arasındaki ayırım ise embriyolojik temele dayanmaktadır. Çekumdan başlayarak transvers kolonun proksimal 2/3'lük kesimi ile distal 1/3'lük kesiminin birleşme yerine kadar, orta bağırsaktan (midgut) gelişir ve buradan kaynaklanan maligniteler sağ kolon tümörlerini oluşturur. Transvers kolonun distal 1/3'lük kesimi ve sonraki segmentler ise arka bağırsaktan (hindgut) gelişerek sol kolon tümörlerini meydana getirirler (5,6). Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında sağ ve sol kolon tümörlerinin moleküler patogenepler, histoloji, klinik prezentasyon, tedavi cevabı ve prognoz açısından farklı özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (7,8). Kolon kanseri daha çok sol tarafta bulunur. Bununla birlikte son yıllarda sağ taraflı kolon kanserlerinde sürekli bir artış gözlenmektedir (9,10). Sağ taraflı lezyonlar için müsinöz adenokarsinom ve sesil serrated adenomlar; sol taraflı olanlar için ise tipik adenokarsinom, tübüler ve villöz adenomlar karakteristiktir (11). Sol taraflı tümörler kanser gelişiminin erken evrelerinde polipoid yapıda olduklarından kolonoskopi ile saptanması daha kolaydır. Sağ taraflı olanlarsa erken evrede düz yapıda olduklarından tespit edilmesi zordur. Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) haricindeki diğer kalıtsal kanser sendromları kolonun sağ tarafında ortaya çıkma eğilimindedir (12,13).

Kolon kanserinde primer lezyonunun tanısında ve ilk evrelemesinde F 18-FDG PET/BT'nin rolü sınırlı olmasına rağmen BT'den daha doğru sonuçlar vermektedir. F 18-FDG PET/BT konvansiyonel görüntüleme yöntemlerindeki şüpheli bulguları açıklığa kavuşturarak ilk evrelemenin doğruluğunu iyileştirmede, tedaviden sonra rezidüel tümörün saptanması ve

karakterizasyonunda, izole görünümlü metastazın rezeksiyonundan önce hastalığın yaygınlığını değerlendirmede, nüks hastalığın saptanmasında, açıklanamayan yükselen karsinoembriyonik antijeni (CEA) olan hastaların araştırılmasında endikedir (14–16). Özellikle karaciğere veya akciğere sınırlı metastatik hastalıkta olmak üzere tedavi stratejisini değiştirebildiği için önemli bir yere sahiptir (17).

Son yıllarda özellikle metabolik tümör volümü (MTV) ve total lezyon glikoliz (TLG) gibi F 18-FDG PET/BT'den elde edilen kantitatif volümetrik parametrelerin birçok malignitede olduğu gibi KRK'de de prognoz, tedavi yanıtı, klinikopatolojik faktörler ve birçok değişken ile ilişkisi araştırılmaktadır (18,19). Bu çalışmanın amacı, F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametrelerin tümörün evresi ve lateralizasyonu başta olmak üzere birkaç değişken ile ilişkisini incelemektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Genel anatomi

Kolon; ileumun son kısmı ile çekumun birleştiği yerde başlar ve rektuma kadar uzanır. Sırasıyla çekum ve çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon bölümlerinden oluşmaktadır. İnce bağırsakları çepeçevre sarmaktadır. En geniş yeri olan çekumdan distale doğru gidildikçe kolon çapı gittikçe daralmaktadır. Dıştaki longitudinal kas lifleri yoğunlaşarak taenia coli adı verilen 3 adet longitudinal şeriti oluşturur. Taenia coli'ler proksimalde apendikte, distalde ise rektumda birleşirler. Kolonda taenia coli'lerin neden olduğu, kolona halkalı bir görünüm kazandıran haustra coli denen kese tarzı oluşumlar bulunmaktadır. Ayrıca en yoğun olarak transvers kolonda gözlenmekle birlikte apendikte ve çekumda izlenmeyen, appendices epiploicae adı verilen ve 1 cm boyuta ulaşabilen tamamen peritonla kaplı yağlı çıkıntılar bulunmaktadır (20–22).

Çekum; genellikle sağ iliak fossada, çıkan kolonun proksimalinde yer alan kese şeklindeki kısımdır. Kolonun en geniş kısmıdır (normalde 7.5-8.5 cm çap) ve en ince kas tabakasına sahip yeridir. Bu yüzden perforasyona en çok yatkın olan kesim olmakla birlikte obstrüksiyona ise en az yatkın bölgedir. Genellikle tüm yüzleri peritonla örtülüdür ancak mezenterisi yoktur (21,23).

Apendiks vermiformis; çekuma posteromedial duvarından kör bir şekilde bağlanan, intraperitoneal ince silindirik bir organdır. Apendiksin tabanı ileoçekal bileşkenin yaklaşık 1-2 cm aşağısındadır. Uç kesimi en sık retroçekal yerleşimli olmakla birlikte periton boşluğunda çok değişik varyasyonlarda bulunabilir. Kolon yapılarından farklı olarak bol miktarda lenfoid yapı bulunmakla birlikte daha az bez içerir (21,23).

Çıkan kolon; yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve arka yüzü hariç diğer kesimleri peritonla örtülüdür. Her iki tarafında parakolik oluklar bulunur.

Çekumun üst kenarından karaciğer sağ lobuna kadar, batın sağ tarafında yükselir. Burada flexura coli dextra (hepatik fleksura) adı verilen bir kıvrımla, sola ve öne doğru kıvrılarak transvers kolon olarak devam eder (21,23).

Transvers kolon; tamamı intraperitoneal yerleşimli olup yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Kolonun en hareketli ve en uzun kısmıdır. Sağ ve sol kolik fleksuralar arasında yer alır. Sol hipokondriumda flexura coli sinistra (splenik fleksura) denilen kıvrımı yaparak aşağıya doğru inen kolon olarak devam eder. Splenik fleksura, hepatik fleksuradan daha stabildir ve frenikokolik ligaman aracılığıyla diyaframa bağlanır (21,23).

İnen kolon; yaklaşık 25 cm uzunluğundadır. Retroperitonealdır ve her iki tarafındaki parakolik oluklar bulunur. Pelvis giriminde sigmoid kolon olarak devam eder (21,23,24).

Sigmoid kolon; “S” şeklindedir. 25-40 cm uzunluğundadır ve tamamen peritonla çevrilidir. Kolonun en dar kesimi olması nedeniyle obstrüksiyona en yatkın bölgedir. Genellikle sol alt kadranda bulunur ancak mezenterli hareketli bir yapı olduğu için karın boşluğuna hatta sağ alt kadrana doğru yer değiştirebilir. 3. sakral vertebra seviyesinde rektum ile birleşir (20,23,24).

2.1.2. Arteriyel dolaşım

Kolonun arteriyel beslenmesi oldukça değişken olmakla birlikte esas olarak süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA) aracılığıyla sağlanır (20).

Süperior mezenterik arter; çölyak trunkusun yaklaşık 1 cm aşağısında, 1. lomber vertebra seviyesinde ve aortanın ön yüzeyinden köken alır. Birçok dalı bulunmakla birlikte kolon beslenmesi açısından önemli olan ileokolik, sağ kolik ve orta kolik arter dallarıdır. Çekum ileokolik arter yoluyla beslenirken, apendiks ise ileokolik arterden köken alan apendiküler arter tarafından beslenmektedir. Çıkan kolon ve hepatik fleksura'nın beslenmesi ileokolik ve sağ kolik arter tarafından sağlanır. Transvers kolon esas olarak orta kolik arter tarafından beslenir. Splenik fleksura ise SMA'nın dalı olan orta kolik arter ve

İMA'nın dalı olan sol kolik arter arasındaki anastomoz ağı (marjinal arter) yoluyla beslenir (23,25).

İnferior mezenterik arter; renal arterlerin aşağısında, iliak arter bifurkasyonunun hemen üstünde, genellikle L3 vertebra seviyesinde, aortanın sol anterolateral yüzünden köken alır. İnen kolonu esas olarak sol kolik arter, sigmoid'i ise sigmoid arterler (genellikle 2-4 adet) beslemektedir (26).

Ayrıca her arterin uç dalları çekum ile rektosigmoid bileşke arasında, kolonun mezenterik kenarı boyunca komşuluğundaki arterin uç dalları ile anastomozlaşarak Drummond'un marjinal arteri olarak bilinen karmaşık bir arteriyel ağ ile birbirine bağlanır (20,27).

2.1.3. Venöz dolaşım

Venöz drenaj inferior mezenterik ven haricinde arteriyel kolon beslemesine eşlik eder ve arterler ile aynı terminolojiye sahiptir. Sonuç olarak, inferior mezenterik ven splenik vene boşalırken, süperior mezenterik ven de splenik ven ile birleşerek portal veni meydana getirmektedir (20,23).

2.1.4. Lenfatik drenaj

Kolonun lenfatik akımı, o segmenti besleyen arterin trasesinde gözlenen lenfatik damarlara ve lenf düğümlerine boşalır. İlk olarak kolon duvarında gözlenen epikolik lenf düğümlerine, ardından marjinal arter ağı bitişiğindeki parakolik lenf düğümlerine boşalırlar. Daha sonra SMA ve İMA'nın dalları boyunca intermediate ve nihayetinde SMA ile İMA'nın aortadan köken aldığı bölgedeki ana lenf düğümlerine boşalırlar (20,23).

2.1.5. Nöral İnervasyon

Sindirim kanalının innervasyonu iki bölümden oluşur: 1- Enterik sinir sistemi. 2- Sempatik ve parasempatik sinirler. Kontrol asıl olarak merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak kendi başına işlev gören, myenterik (Auerbach) plexus ile submukozal (Meissner) plexus tarafından oluşturulan enterik sinir sistemi altındadır. Ancak işlevi sempatik (uyarıcı) ve parasempatik (inhibitör) sistem tarafından ayarlanabilir. Sempatik sinirler T6-T12 ve L1-L3

seviyelerinden çıkar. Sağ kolon ve transvers kolonun parasempatik innervasyonu vagus sinirinden gelirken, sol kolonun parasempatik innervasyonu S2-S4'ten çıkar ve nervus erigentes'i oluşturur (20,28).

2.2. Embriyoloji

Gelişimin 3 ila 4. haftasında embriyonun sefalokaudal ve lateral yönlerde katlanmasıyla endodermle dölşeli yol kesesi boşluğunun bir bölümü primitif bağırsağı oluşturmak üzere embriyonun içinde kalır. Primitif bağırsak ve türevlerinin gelişimi genellikle 4 başlık altında işlenir; ön bağırsağın proksimal kesimi (faringeal bağırsak veya farinks), ön bağırsağın geri kalan kısmı, orta bağırsak ve arka bağırsak. Orta bağırsaktan çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun ilk 2/3'lük kısmı gelişir. Arka bağırsaktan ise transvers kolonun son 1/3'lük kesimi, inen kolon, sigmoid, rektum ve anal kanalın üst kısımları gelişir (29).

2.3. Histoloji

Kalın bağırsak duvarı içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis eksterna ve seroza/adventisya olmak üzere 4 tabaka içermektedir (29,30).

2.3.1. Mukoza

Tek katlı kolumnar epitelyal örtü, lamina propria ve muskularis mukoza'dan oluşur. Kalın bağırsak mukozası plicae circularis ve villus yapıları içermez. Bu nedenle düz bir yüzeye sahiptir. Mukozanın tüm katmanı boyunca uzanan çok sayıda düz tübüler bağırsak bezleri (Lieberkühn kriptleri) mevcuttur. Ayrıca ince bağırsakta gözlenen paneth hücreleri kolonda bulunmaz (29,30).

Tek katlı kolumnar epiteldeki goblet hücrelerinin sayısı çekumdan sigmoid kolona doğru gittikçe artar. Bununla birlikte kolonun çoğu bölümünde emici hücreler en bol bulunan hücre tipidir. Bezlerin alt kısmında az sayıda enteroendokrin hücre bulunmaktadır. Emici hücrelerin asıl görevi su ve elektrolitlerin reabsorbsiyonudur. Bu işlem Na/K ATPaz transport sistemini tarafından gerçekleştirilir. İnce bağırsaktan daha fazla bulunan çok sayıdaki goblet hücresi ise bağırsak yüzeyini kayganlaştırıp içeriğin distal kesime

iletimini kolaylaştıran müsin salınımından sorumludur. Kalın bağırsaktan salgılanan herhangi bir sindirim enzimi yoktur. Bezin alt 1/3 kesiminde kök hücreler bulunmaktadır. Lamina propria tabakasında kollajen ve fibroblastlar bulunmakla birlikte, lenfoid hücreler ve iri lenfoid nodüllerin bol olarak izlendiğı bir bağı dokusu yapısındadır. Kolonda farklı türden çok sayıda bakteri ve bunların yan ürünlerinin bulunması lenfoid yapıların zengin olmasına yol açar. Muskularis mukoza ite sirküler dışta longitudinal düz kas demetlerinden oluşur (29,30).

2.3.2. Submukoza

Zengin bir lenfatik, nöral ve vasküler ağı sahip olan yoğun ve düzensiz fibroelastik bağı dokudan oluşur. Ayrıca enterik sinir sisteminin yesi olan meissner sinir pleksusu (submukozal sinir pleksusu) bu tabakada yer alır (29,30).

2.3.3. Muskularis eksterna

İte sirküler dışta ise longitudinal düz kas tabakasından oluşan kalın muskuler katmandır. Bu iki düz kas tabakası arasında enterik sinir sisteminin diğer yesi myenterik (Auerbach) sinir pleksusu bulunur. Dış longitudinal tabaka lifleri belirli yerlerde yoğunlaşarak 3 adet taenia coli adı verilen dar bant formasyonlarını meydana getirir. Taenia coli'den gelen kas demetleri bazı yerlerde iteki sirküler kas tabakasına penetre olur. Muskularis eksterna tabakasında bu şekilde meydana gelen kesik kesimler, kolon segmentlerinin bağımsız olarak kasılmasına neden olarak kolon duvarında keselenmeler (haustra coli) oluştururlar (21,29,30).

2.3.4. Seroza/Adventisya

Sindirim kanalının en dış tabakasını seroza veya adventisya oluşturur. Seroza, viseral peritonun tek katlı skuamöz epitelinden (mezotel) ve altta yatan az miktarda bağı dokudan meydana gelir. Retroperitoneal kesimlerde ise dış tabaka sadece bağı dokusu içerir ve adventisya adını alır. Seroza'dan kaynaklanan, kolonun dış yüzeyinde gözlenen, yağ dolu küçük keseciklere ise appendices epiploicae adı verilmektedir (29,30).

2.4. Fizyoloji

Kalın bağırsağın temel olarak 3 işlevi vardır: a) Su ve elektrolitlerin emilimi, b) Vitaminlerin üretimi ve emilimi, c) Feçesi oluşturup atılımı için distale doğru itme ve atılincaya kadar depolama (22).

İleoçekal valv ile kolona ulaşmadan önce besinlerin çoğu ve suyun % 90 kadarı ince bağırsaklar tarafından sindirilir. Geriye kalan materyaldeki (kimus) su ve diğer bazı önemli maddelerin emilimi başlıca çıkan kolonda olmak üzere sağ kolonda gerçekleşir. Kimusun transvers kolona ulaşması için gereken süre 8-15 saat arasındadır. Bu süreç içerisinde kimus daha katımsı hale gelerek dışkı niteliği kazanmaya başlar. Esas olarak inen kolon olmak üzere içeriğin depolandığı yer sol kolondur. Sigmoid kolon ise intrakolonik basıncı artırmak için kasılır ve dışkının rektuma aktarımını sağlar (22,31).

Kalın bağırsakta içeriğin iletimi temelde 2 şekilde sağlanır; karıştırıcı hareketler (haustural kasılmalar) ve ilerletici hareketler (kitle hareketleri). Karıştırıcı hareketler; her birinde yaklaşık 2-2.5 cm'lik dairesel kas segmentinin bazen neredeyse lümeni kapatacak derecede kasıldığı, ayrıca taenia coli adı verilen kolonun longitudinal kas yapılarının da kasılıp üç şerit şeklinde bir araya toplandığı hareketlerdir. Bu dairesel ve uzunlamasına gözlenen kasılmalar sonucunda kolonun kasılmayan kesimlerinde haustra adı verilen kesecikler oluşmaktadır. Haustral kasılmalar kimus ile aktifleşir. Bu kasılmalar yoluyla parçalanıp bölünen içeriğin mukozal yüzeyle temas alanı artırılır, böylece sıvının ve çözünmüş maddelerin emilimi büyük ölçüde gerçekleştirilmiş olur. Ayrıca içeriğin bir sonraki haustraya yavaşça taşınması sağlanır. İlerletici hareketler (kitle hareketleri) ise daha güçlüdür ve içeriğin kitle halinde rektuma doğru hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (22,31).

Kolonda ince bağırsaktan farklı olarak, villus yapıları ve paneth hücreleri bulunmaz. Ancak Lieberkühn kriptaları bakımından zengindir. Tek katlı kolumnar epiteldeki goblet hücrelerinin sayısı çekumdan sigmoid kolona doğru gittikçe artar. Bununla birlikte kolonun çoğu bölümünde emici hücreler en bol bulunan hücre tipidir. Salgılanan mukus içeriği katı atıkların kompakt bir kütle halinde yapışmasını sağlayarak feçesin sıkışıp bir arada tutulmasına

yardımcı olur ve içeriğin ilerlemesini kolaylaştırır. Ayrıca salgılanan bikarbonat iyonu mukusa tutunur ve bir tampon görevi görerek dışkı içeriğindeki bakteriyel metabolizmasının asit yan ürünlerinin nötralizasyonu yoluyla mukozada hasar oluşmasını önlemektedir. İleoçekal valv aracılığı ile kalın bağırsağa gelen yaklaşık 1500 ml kadar kimus içeriğinin büyük bir bölümü özellikle proksimal kolon yapıları tarafından emilir. İçerikteki su ve elektrolitlerin çok az bir kısmı (yaklaşık 100 ml) dışkı ile atılmaktadır. Kalın bağırsaktan günlük emilim kapasitesi en fazla 5000 ml civarındadır. Kolon mukozasında özellikle aldosteron uyarısının pozitif etkisiyle sodyum kanallarından aktif olarak sodyum emilir. Bu durum klorür iyonları (klor-bikarbonat değiştiricisiyle), su (ozmotik gradiyent yoluyla) ve diğer bazı önemli maddelerin emiliminde sekonder artışlara neden olmaktadır. Potasyum lümendeki konsantrasyona bağlı olarak ya pasif olarak emilir ya da aktif olarak salgılanır. Kalın bağırsakta sindirilmemiş karbonhidratların fermantasyonu yoluyla üretilen, kolon mukozasının önemli bir enerji kaynağı olan kısa zincirli yağ asitlerinin (başta asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit olmak üzere) emilimi de gerçekleşmektedir. Kolon ayrıca bakteri üremesi için elverişli bir ortama sahip olması nedeniyle çok sayıda (trilyonlarca) bakteriyi barındırır. Bu bakteriler fermantasyon yoluyla K vitamini, tiamin, riboflavin ve B12 vitamini üretir. Kolon bu vitaminlerin diyetle yetersiz alınması durumunda dengesizliği en aza indirmede değerli bir yer edinir. Bunlar arasında normal kan pıhtılaşması için gerekli olan ve besinlerle günlük alımı yetersiz kalan K vitamininin ayrı bir önemi bulunmaktadır (22,28,31).

2.5. Kolon Kanseri

2.5.1. Epidemiyoloji

Globocan 2020 verilerine göre kolon kanseri tüm dünyada 1,148,515 (%6.3) yeni tanı sayısı ile meme, akciğer ve prostat kanserinden sonra 4. sırada yer almaktadır (melanom dışı cilt kanserleri hariç). Yine aynı verilere göre ülkemizde 12,217 (%5.2) yeni tanı sayısı ile akciğer, meme, prostat, tiroid, mide ve mesane kanserinden sonra 7. sırada yer almaktadır. Kanser ile ilişkili mortalite sayısı açısından hem dünyada hem de ülkemizde 5. kanserdir

(32,33). Kolon kanseri insidans oranları coğrafi olarak yaklaşık 9 kat değişkenlik gösterir. Sosyoekonomik gelişmişliğin bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Yeni Zelanda, Avustralya, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yüksek oranlarda görülürken, en düşük oranlar ise Afrika ve Orta-Güney Asya'da bulunmaktadır. Bölgesel farklılıkların oluşmasında aile öyküsü ve genetik faktörler başta olmak üzere kişisel ve ailesel tıbbi geçmiş, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerdeki değişikliğin etkili olduğu görülmektedir (1,34).

Kırk yaşından önce nadir olarak izlenmekle birlikte sporadik KRK için, ileri yaş en belirgin risk faktörlerindendir. Görülme sıklığı 50 yaşın üzerinde anlamlı şekilde artmakta, 65 yaş üzerinde ise en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Tüm yeni KRK vakalarının %90'ının 50 yaşın üzerindeki bireylerde meydana geldiği tahmin edilmektedir (34,35).

Sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde KRK insidansı son yıllarda artmaktadır. Bu artışın beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve yaşam tarzındaki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (36). Gelişmiş ülkelerde ise 20-49 yaş grubu insidansında artış, aksine 50 yaş ve üzeri popülasyonda ise insidansta azalma görülmektedir (37). Taramaların ilk 1-2 yılında KRK insidansında başlangıçta bir artış gözlemlenmektedir. Ancak 50 yaşından itibaren tarama programlarının uygulanması ile yeni tanı alan KRK vaka sayısı ve bu vakalarda izlenen ileri evre hastalık son yıllarda bir miktar azalmıştır (38,39). Tanı ve tedavi alanındaki gelişmelerin yanı sıra uygulamaya konan tarama programlarıyla prekanseröz veya metastaz yapmamış öncül lezyonların çıkarılması sayesinde mortalite azalmıştır (38,40).

2.5.2. Etiyoloji

2.5.2.1. Yaş

Tüm yeni KRK vakaları için, ileri yaş en önemli risk faktörlerindendir. KRK olgularının sadece %10'u 50 yaşından önce görülmektedir (41). Özellikle 65 yaşından itibaren risk artışı belirginleşmekle birlikte, ortalama tanı yaşı kadınlar ve erkekler için sırasıyla 72 ve 68'dir (34,37).

2.5.2.2. Cinsiyet ve ırk

Yaştan ve ülkelerden bağımsız olarak erkeklerde KRK insidansı kadınlara göre daha fazladır (42). Amerika'da, Afrika kökenli Amerikalılarda tüm etnik gruplardan belirgin olarak daha yüksek oranda görülür (43).

2.5.2.3. Aile öyküsü

Daha önceki çalışmalarda birinci derece akrabasında KRK saptanmış bir olguda yaşam boyu KRK gelişme riskinin normal bireylere oranla iki kat arttığı gösterilmiştir. KRK tanılı yakının 60 yaşın altında olduğu durumda bu risk daha belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca sadece birinci derece değil, aynı zamanda ikinci ve üçüncü derece etkilenen akraba sayısının daha fazla olması da riski artıran diğer bir etmendir (35,41,44). Aile öyküsü olanlarda taramalara erken dönemde başlanması önerilmektedir. Birinci derece bir yakınına 50 yaşından önce KRK tanısı konmuş kişilere 40 yaşından itibaren veya en erken KRK'ye yakalanan bireyin tanı yaşından, 10 yaş öncesinde başlamak üzere taramaların yapılması önerilmektedir (45).

2.5.2.4. Herediter kolorektal kanser sendromları

Kalitsal sendromlar sonucunda, KRK vakalarının yaklaşık %10 kadarının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (46).

Lynch sendromu olarak da bilinen, Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) en yaygın görülen kalitsal sendrom olmakla birlikte tüm KRK vakalarının %2-4'ünü oluşturur ve ağırlıklı olarak sağ kolonda ortaya çıkar (47,48). Lynch sendromu esas olarak DNA uyumsuzluğu onarım genleri MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2'deki mutasyonların neden olduğu bir otozomal dominant hastalıktır. Bunlardan farklı olarak MSH2 promoter'ının hipermetilasyonuna ve böylece MSH2 geninin sessizleşmesine neden olan, EPCAM gen delesyonundan da kaynaklanabilmektedir. Bunlar arasında tüm mutasyonların yaklaşık %90'ını MLH1 ve MSH2 mutasyonları oluşturur. Bu hastalarda 50 yaşına kadar yaklaşık %20, 85 yaşına kadar ise yaklaşık %80 KRK gelişme riski vardır (37,44,49–52). Ayrıca birçok ekstrakolonik malignite riskinde artış olmakla birlikte en yüksek risk endometrium kanserindedir (53).

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve varyantları tüm KRK vakalarının %1'inden daha azını oluşturur (35). 5q21 kromozomdaki bir tümör baskılayıcı gen olan adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyondan kaynaklanır (54). Çoğu FAP hastasının ailesinde kolorektal polip ve kanser öyküsü bulunur. Ancak %25-30'u "de novo"dur ve aile bireylerinde klinik veya genetik FAP kanıtı yoktur (55,56).

Klasik FAP'ta tipik olarak 100'den fazla adenomatöz kolorektal polip vardır. Bu hastalık teşhisi konanlara 40 yaşına kadar total kolektomi uygulanmaz ise neredeyse %100'ünde KRK gelişir (35,57).

Atenüe Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP), polip sayısının daha az olması (genellikle 10-100), polip gelişiminin daha çok sağ kolonda gözlenmesi, adenomların ve kanserin daha ileri yaşta gelişmesi ile karakterizedir. Adenomlar ve kanser için ortalama teşhis yaşı sırasıyla 44 ve 56'dır (58).

Ayrıca Peutz-Jeghers sendromu, Juvenil poliposis sendromu, MUTHY ile ilişkili polipozis (MAP) ve PTEN hamartoma tümör sendromunda da KRK gelişme riskinde artış mevcuttur (51).

2.5.2.5. Diyet

Diyette aşırı yağ alımı, karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezi uyararak kolondaki sterollerin artışına neden olur. Bu steroller daha sonra sekonder safra asitlerine, kolesterol metabolitlerine ve potansiyel olarak toksik metabolik bileşiklere dönüştürülür. Sonuç olarak safra asitlerinin, serbest yağ asitlerinin ve toksik metabolitlerin epitelde hasara neden olduğu, displaziye yol açabilecek proliferasyonu tetiklediği ve mukus tabakası üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir (35,59–61). Prospektif çalışmalarda ağırlıklı olarak kırmızı et ve işlenmiş et tüketenlerin rölatif riskinde 1,22'lik bir artış bulunmuştur (62). Etin yüksek sıcaklıkta veya açık ateşte pişirilmesinin (ızgara, tavada kızartma, kavurma vb.) heterosiklik aminler, hem demiri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozo bileşiklerin oluşmasına neden olarak kanser riskindeki artışa yol açtığı düşünülmektedir (63–65).

Bol meyve ve sebzenin, bazı tahıllı gıdaların yüksek oranda tüketildiği liften zengin beslenmenin kolon kanseri ile arasında ters ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (66–68). Dışkının kolondan geçiş hızını artırıp yüzey ile temas süresini azaltarak, dışkı hacmini artırıp muhtemel kanserojenleri seyrelterek, kanser oluşum sürecinde yer alabilen sterollerin ve safra asitlerinin metabolitlerini bağlayarak etki gösterdiği üzerinde durulmaktadır. Aynı zamanda lifli bileşiklerin kolondaki bakteriler tarafından başta bütirat olmak üzere kısa zincirli yağ asitlerine fermente edilerek kolon kanseri oluşumunu önlediği düşünülmektedir (35,69–71). B6 vitamini (piridoksin) eksikliğinin KRK riskinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72).

Süt ürünlerinin KRK üzerindeki koruyucu etkisi büyük ölçüde kalsiyum ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarda kalsiyumun sekonder safra asitlerini ve serbest yağ asitlerini bağlayarak, proliferasyonu inhibe ederek ve tümör hücrelerinin apoptozunu indükleyerek etki gösterdiği bildirilmektedir (69,73). D vitamininin epitel hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozunu düzenlediği, antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve anjiogenezi inhibe ettiği birçok çalışmada bildirilmiştir. D vitamini düşüklüğünün KRK başta olmak üzere birçok kanserin gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (74–77).

2.5.2.6. Obezite

Obez kadınlar ve erkekler, ideal kilolu insanlara kıyasla sırasıyla yaklaşık %20 ve %50 daha fazla KRK gelişim riskine sahiptir. Her 5 kilogram fazlalığın KRK riskinde %3 artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak obezitenin KRK gelişim sürecindeki mekanizması hala netlik kazanmamıştır. Son yıllarda adipokin azalmasına neden olması ve insülin direncinin yanı sıra leptin, rezistin ve proinflamatuvar sitokinler başta olmak üzere birçok faktörün salınımını uyarak malignite oluşumu ve gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (37,69,78–80).

2.5.2.7. Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin artışı, KRK'ye yakalanma riskini azaltır (81).

2.5.2.8. Sigara

Çalışmalar sigara içen kişilerin KRK gelişme riskinin 2-3 kat arttığını göstermektedir. Risk oranı, doz ve maruz kalma süresi ile koreledir (35,82,83).

2.5.2.9. Alkol

Alkolün başlıca metaboliti olan asetaldehit üzerinden ve folat seviyelerini azaltarak KRK'ye neden olduğu üzerinde durulmaktadır (84). Bir meta-analizde günde 2-3 birim içenler ile 4 birim ve üzeri içenlerin rölatif riskinde sırasıyla 1.21 ve 1.52'lik artış saptanmıştır (85).

2.5.2.10. İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Ülseratif kolit ve Chron hastalığı olan bireylerde kronik inflamasyonun tetiklediği displastik öncü lezyonlar nedeniyle KRK'ye yakalanma riski artar. Bu risk sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık 2-3 kat daha fazladır. Malignite riski hastalığın süresi, yaygınlığı ve şiddeti ile koreledir (86,87).

2.5.2.11. Diyabet

Diyabet KRK için bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmalarda özellikle insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin artışı, insülin direnci ve hipergliseminin etkileri üzerinde durulmaktadır (88). Tip 2 diyabetin KRK gelişme riskini %20-50 artırdığı gösterilmiştir (89).

2.5.2.12. İlaçlar

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu inhibe ederek KRK gelişimini önler (90). Düşük doz aspirinin KRK insidansını ve mortalitesini azalttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (91). Metformin ile ilgili bir meta-analiz çalışmasında, metformin kullanan diyabetik hastalarda kolorektal adenom ve kanser insidansının, metformin kullanmayanlara göre rölatif risklerini sırasıyla 0.77 ve 0.76 olarak daha düşük bulmuştur (92).

2.5.2.13. Kolesistektomi

Fizyolojik durumda safra asitleri gıda alımına yanıt olarak belli aralıklarla salgılanmaktadır. Kolesistektomi durumunda ise bağırsağa sürekli bir safra akışı

söz konusudur. Sonuç olarak potansiyel kanserojen etkileri olan sekonder safra asitlerine maruziyet artışına bağlı KRK'ye neden olduğu ileri sürülmektedir (93,94).

2.5.2.14. Androjen deprivasyon tedavisi

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri veya orşiektomi ile androjen yoksunluğu tedavisi gören prostat kanserli hastalarda KRK riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (95).

2.5.2.15. Abdominal radyasyon öyküsü

Çocukluk çağı malignite öyküsü nedeniyle abdominal radyasyon tedavisi almış ve kanserden kurtulmuş yetişkin çağa ulaşan olgularda, uzun dönem komplikasyon olarak KRK gelişme riski önemli oranda artmıştır. Radyasyon dozunda her 10 Gray yükseklik için, riskte %70'lik bir artış söz konusudur (96).

2.5.2.16. Akromegali

Akromegalide kolorektal poliplerin yanı sıra kolorektal kanser riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Neoplazi gelişim sürecinde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üzerinde durulmaktadır (97).

2.5.2.17. Kistik fibrozis

Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde kistik fibrozisli hastalarda KRK gelişme riskinin 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (98).

2.5.2.18. Üreterosigmoidostomi

Üreterosigmoidostomi sonrası yıllar içerisinde adenom-karsinom sekansı yoluyla KRK insidansında artış olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Mekanizma tam aydınlatılamamış olmakla birlikte başlıca N-nitrozamin bileşikler ve kronik inflamasyon üzerinde durulmaktadır (99).

2.5.2.19. Polipler

Malignite potansiyeli olan polipler büyüme paternlerine göre serrated veya adenomatöz olarak sınıflandırılmaktadır. Yakın zamana kadar sadece

adenomatöz poliplerin (villöz, tübülovillöz ve tübüler) malignite potansiyeli olduğu düşünülmekteydi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda farklı moleküler ve histolojik yoldan gelişen serrated poliplerin de KRK'ye neden olduğu gösterildi. Serrated polipler; hiperplastik polipler, sesil serrated polipler ve klasik sesil serrated adenomlar olarak üç alt sınıf altında incelenmektedir (100,101).

2.5.3. Karsinogenez

Kolon adenokanser gelişim süreci çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin birikmesi sonucu oluşmaktadır. Tanımlanan mekanizmalar altta yatan patolojinin daha iyi anlaşılabilmesi için yararlı olmakla birlikte tümörün birden fazla yolağın özelliklerini sergilemesi mümkündür (20,102).

2.5.3.1. APC/ β -catenin Yolağı (Kromozomal instabilite yolağı/CIN)

Klasik adenom-karsinom sekansı olarak da tanımlanan ve sporadik kolon tümörlerinin yaklaşık %80'inden sorumlu olan, bir tümör supresör gen olan APC genindeki her iki allele, neoplastik sürecin erken aşamalarında gözlenen mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler aracılığıyla, APC geni inaktifleşir ve sonuçta WNT sinyalinde artış meydana gelir. APC proteini normal süreçte WNT sinyal yolağının negatif düzenleyicisidir ve β -catenin'e bağlanıp bu molekülün ortadan kaldırılmasına aracılık etmektedir. Tanımlanan genetik ve epigenetik değişiklikler aracılığıyla APC proteini işlevinde bozukluk meydana geldiğinde, β -catenin üzerindeki yokedici etkisi ortadan kalkar ve β -catenin sitoplazmada birikir. Ardından nükleusa geçen β -catenin, siklin D1 ve MYC gibi transkripsiyon genlerini aktiveleştirir. Bunu başka mutasyonlar takip eder. Büyümenin hızlanmasından ve apoptozun önlenmesinden sorumlu KRAS mutasyonları ile TGF- β sinyallerinde etkili olan SMAD 2 ve SMAD 4 tümör supresör genlerinde mutasyonlar meydana gelir. Bu yolağın geç evrelerinde adenomların invaziv karsinoma dönüşümü sırasında, kolon kanserli olguların %70-80'inde gözlenebilen p53 tümör supresör gen mutasyonu da izlenmektedir. Mutasyonlar dışında özellikle tümör supresör genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bölgelerin hipermetilasyonu ile oluşabilen epigenetik değişiklikler de bu yolağı aktive edebilmektedir. Tüm bu

değişikliklerin etkisiyle adenom-karsinom gelişimi meydana gelir. Yani sonuç olarak, APC protein inaktivasyonu tek başına kanser gelişimine neden olmaz. Asıl etkisi kanser gelişimi ile sonuçlanabilen bir dizi genetik-epigenetik değişikliğe yol açmaktadır. Tanımlanan bu değişiklikler aracılığı ile oluşan kromozomal instabilitenin kanser gelişiminde asıl faktör olduğu belirtilmektedir (102–104).

2.5.3.2. Mikrosatellit instabilite yolağı (MSI)

Hereditör non-polipozis kolorektal kanserin ayırt edici özelliği olmasının yanı sıra sporadik kolorektal kanserli olguların yaklaşık %15'inde gözlenebilen mikrosatellit instabilite yolağında, asıl olarak DNA uyumsuzluğu tamir genleri olan MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 (genellikle MLH1)'de kusur meydana gelir ve böylece mikrosatellitlerde kararsızlık oluşur. Mikrosatellitler 100 defaya kadar tekrar edebilen, 1 ila 6 baz çiftinden oluşan, genom boyunca dağılmış nükleotit tekrar dizileridir. Çoğunlukla kodlamayla ilişkili bölgelerde bulunmadığından sessizdirler. Ancak bazen Tip 2 TGF- β reseptörü veya BAX gibi proteinlerin kodlandığı gen lokalizasyonlarında bulunabilir ya da bu genlerin promotor bölgelerinde yer alabilirler. Normalde kolon epitel hücresi proliferasyonu üzerine inhibitör etkisi olan TGF- β ve apoptozu indükleyen BAX proteininin fonksiyonlarındaki bozulma, kontrolden çıkmış aşırı hücre artışı ile sonuçlanır, böylece kanser gelişir. Bu yolağın gelişen kanserlerde sağ kolon yerleşimi, müsinöz adenokarsinom ve tümör infiltrat lenfositlerin varlığı tipiktir (102,105–107).

2.5.3.3. CpG Ada Metilasyon Fenotipi (CIMP)

CpG adaları genom içinde CpG dinükleotitleri açısından zengin, tüm genlerin yaklaşık %50'sinin promotör bölgelerinde bulunmaktadır. Normal hücrelerde metillenmiş bazı CpG dinükleotitleri kanser durumunda metillenmemiş olabilir. Veya anormal şekilde hipermetilasyona uğrayabilir. Sonuç olarak uygunsuz metilasyon protoonkogenlerde aktivasyon, tümör süpresör genlerde inaktivasyon meydana getirir (20,108,109). Sporadik MSI kolon tümörlerinin çoğu CIMP pozitif ve genellikle sağ kolonda yerleşiktir. BRAF'taki aktive edici mutasyonlar neredeyse tamamen MSI, CIMP pozitif

KRK'de meydana gelir. CIMP pozitif tümörlerin BRAF mutasyonları ve MLH1 metilasyonuna bağlı CIMP high, KRAS mutasyonlarına bağlı CIMP low olmak üzere iki tipe ayrılabilceği öne sürülmüştür (110).

2.5.4. Histopatoloji

World Health Organization (WHO) tarafından en son 2019 yılında yayınlanan histolojik sınıflandırmanın 5. versiyonu Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kolorektal tümörlerde WHO histolojik sınıflaması (2019 yılı, 5. versiyon)

Benign Epitelyal Tümörler ve Prekürsör Lezyonlar	➤ Düşük derece serrated displazi ➤ Yüksek derece serrated displazi ○ Hiperplastik polip, mikroveziküler tip ○ Hiperplastik polip, goblet hücrelerinden zengin tip ➤ Adenomatöz polip, düşük derece displazi ➤ Adenomatöz polip, yüksek derece displazi ○ Tübüler adenom, düşük derece ○ Tübüler adenom, yüksek derece ○ Tübülovillöz adenom, düşük derece ○ Tübülovillöz adenom, yüksek derece ○ Villöz adenom, düşük derece ○ Villöz adenom, yüksek derece ○ İleri adenom ➤ Düşük derece glandüler intraepitelyal neoplazi ➤ Yüksek derece glandüler intraepitelyal neoplazi
Malign Epitelyal Tümörler	➤ Adenokarsinom, NOS ○ Adenom benzeri adenokarsinom (>%50 villöz yapı) ○ Mikropapiller adenokarsinom (>%5 mikropapiller yapı) ○ Müsinöz adenokarsinom (>%50 müsinöz komponent içeren) ○ Zayıf koheziv adenokarsinom ○ Taşlı yüzük hücreli karsinom (>%50 taşlı yüzük hücresi içeren) ○ Medüller adenokarsinom ○ Adenoskuamöz karsinom ○ Andiferansiye karsinom, NOS ○ Sarkomatoid komponentli karsinom ➤ Nöroendokrin tümörler, NOS

	○ Derece 1 Nöroendokrin tümör ○ Derece 2 Nöroendokrin tümör ○ Derece 3 Nöroendokrin tümör ○ L hücreli tümör ○ Glukagon benzeri peptid üreten tümör ○ Pankreatik polipeptid/ Peptid YY üreten tümör ○ Enterokromaffin hücreli karsinoid ○ Serotonin üreten karsinoid ➤ Nöroendokrin karsinom, NOS ○ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ○ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ➤ Mikst Nöroendokrin-Nonnöroendokrin karsinom (MİNEN)
--	---

Kolorektal kanser olgularının %90'ından fazlasında mukoza epitel hücrelerinden köken alan adenokarsinom izlenmektedir. Müsinöz adenokarsinom tümör dokusunun %50'sinden fazlasında ekstrasellüler alanda müsin varlığı ile karakterizedir. Daha fazla lenf nodu ve peritoneal tutulum yapma eğilimindedir. Sağ kolonda daha sık izlenmekle birlikte yapılan çalışmalarda bölgesel farklılıklara bağlı KRK'de %3-%20 arası sıklıkta bildirilmiştir. Japonya ve Çin'de düşük oranlarda görülürken, Amerika ve Avrupa'da yüksek oranlarda izlenmektedir (111). Taşlı yüzük hücreli karsinom, taşlı yüzük hücre özelliği gösteren hücrelerin %50'den fazla olması şeklinde tanımlanır. Hücre sitoplazmasında bol miktarda bulunan müsin nedeniyle hücre çekirdeği periferite itilerek karakteristik görünüm meydana gelmektedir. Lenfovasküler ve peritoneal tutulum sıktır. Tüm KRK vakalarının %0.6-%2.7'si gibi çok az bir kısmında görülürler. Ancak kötü prognozludurlar ve genellikle ileri evrede tanı alırlar (112,113). Adenom benzeri adenokarsinom'da tümörün en az %50'sinden fazlasında villöz yapı benzeri invaziv komponent izlenmektedir. Minimal desmoplazi gösterir ve çoğunlukla KRAS mutasyonu ile ilişkilidir (114). Mikropapiller adenokarsinom, tümörün %5'ten fazlasında mikropapiller komponent izlenen, sıklıkla lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu yapan, kötü prognozlu ancak çok nadir görülen bir alt tiptir (115).

2.5.5. Evreleme

Kolorektal kanser evrelemesinde daha önceleri Duke ve Astler-Coller sınıflandırma yöntemleri kullanılmış olsa da günümüzde Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören, AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan evreleme sistemi kullanılmaktadır. Güncel olarak 8. versiyonunda hastalığın evrelemesi için primer tümörün bağırsak duvarına invazyon derinliğini (T), bölgesel metastatik lenf nodu sayısını (N) ve uzak metastazı (M) gösteren üç prognostik faktör kullanılır (116,117).

Tablo 2. Kolon ve rektum kanserlerinde sınıflama, AJCC 8. versiyon

T	Primer Tümör
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
Tis	Karsinoma in situ (intramukozal)
T0	Primer tümör yok
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Muskularis propriayı aşarak perikolorektal yağlı doku invazyonu yapmış
T4a	Visseral peritona invaze olmuş
T4b	Çevre organ ve yapılara invaze
N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1a	1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ancak subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik/perirektal alanlarda tümör depozitleri mevcut
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
N2b	7 ve üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
M	Uzak Metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Peritoneal metastaz olmadan sadece bir organ veya bölgede metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmadan birden fazla organda veya bölgede metastaz
M1c	Peritoneal metastaz mevcut (uzak organ metastazı olsun veya olmasın)

Tablo 3. Kolon ve rektum kanserlerinde TNM'ye göre evreleme

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1	T1-T2	N0	M0
2A	T3	N0	M0
2B	T4a	N0	M0
2C	T4b	N0	M0
3A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
3B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
3C	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
4A	Herhangi bir T veya N		M1a
4B	Herhangi bir T veya N		M1b
4C	Herhangi bir T veya N		M1c

2.5.6. Klinik bulgular ve lateralizasyonun etkileri

Kolon kanserinde erken evrelerde klinik belirtiler daha hafif ve seyrek görülüyorken, hastalık ilerledikçe belirtilerin görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır. En sık karın ağrısı, bağırsak alışkanlığında değişiklik, dışkıda kan görülmesi (melena, hematokezya), iştahsızlık ve halsizlik gibi çoğunluğu özgüllüğü düşük semptomlarla ortaya çıkar. Ayrıca daha nadir olarak ishal, konstipasyon, istemsiz kilo kaybı, bulantı, kusma ve abdominal distansiyon gibi belirtiler görülebilmektedir. Hipoalbuminemiye bağlı asit ve ödem görülebilir. Komşu yapılara (mesane vb.) penetre olarak fistüller oluşturabilir. Kolon kanseri en sık bölgesel lenf nodlarına ve karaciğere metastaz yapmaktadır. Karaciğere portal venöz sistem yoluyla erken metastaz yapmakla birlikte akciğer ve periton diğer sık yayılım yapabildiği yerlerdir. İleri evrede karında palpe edilebilir bir kitle, metastaza bağlı hepatomegali ve artmış tümör yüküne bağlı kaşektik görünüm tabloları ortaya çıkabilir (118,119).

Lateralizasyon belirtiler üzerindeki en etkili faktörlerdendir. Sol kolon lümeni daha dar ve distal kesimlerde dışkı içeriği daha kıvamlı olduğundan sol kolondaki lezyonlarda daha fazla obstrüksiyon görülmektedir. Perforasyon ise

sağ kolonda daha sık gözlenmekle birlikte perforasyon sonucu jeneralize veya lokalize peritonit izlenebilir. Kolon kanserli hastaların neredeyse yarısında anemi izlenmektedir. Özellikle ileri yaştaki hastalarda nedeni açıklanamayan demir eksikliği anemisi saptandığında kolon kanseri yönünden araştırılmalıdır. Sağ kolon tümörlerindeki kanamalar daha çok demir eksikliği anemisine bağlı belirtiler veren gizli kanamalar şeklinde olmakla birlikte dışkı temelli testlerle (FOBT, FIT) saptanabilmektedir. Sol kolondaki kanamalar ise daha sık rektal kanama şeklindedir (118). Sağ kolondaki tümörler daha ileri yaşta ve bayanlarda, sol kolondaki tümörler ise orta yaşlı hastalarda ve erkeklerde daha sık izlenmektedir. Sağ kolonda ileri evre, müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tümörler daha sık izlenir (12). Ayrıca sağ kolonda HNPCC ve sesile serrated adenomlar daha sık izlenmektedir (11,12). Erken evredeki lezyonlar sağ kolonda düz yapıya sahip olup zor tespit edilirken, sol kolondakiler ise polipoid yapıda olup daha kolay tespit edilebilmektedir (12,120). Sağ kolon tümörleri peritona, sol kolon tümörleri karaciğer ve akciğere daha sık metastaz yapmaktadır (4). Sol kolonda kromozomal instabilite yolağındaki mutasyonlar (APC, p53 vb.), sağ kolonda ise BRAF, CIMP fenotipi ve DNA uyumsuzluğu tamir genleri ile ilgili mutasyonlar daha sık görülmektedir. Genel olarak sağ kolon kanserleri daha kötü prognoza sahip olmakla birlikte, erken evre (evre 1-2) sağ kolon kanserlerinin soldakilere kıyasla daha iyi prognoz gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (13,121).

2.5.7. Biyokimyasal belirteçler, tarama ve tanı yöntemleri

2.5.7.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA)

İlk kez 1965 yılında tanımlanan ve bir onkofetal antijen olan CEA, fetüste ve bazı kanser türlerinde yüksek miktarlarda yapılırken sağlıklı yetişkin bireylerde çok az miktarlarda üretilmektedir. Kolorektal, akciğer, meme, mide ve pankreas dahil birçok karsinomda serumda yüksek seviyelerde bulunabilmektedir (122). Sigara içmeyen sağlıklı bireylerin %95'inden fazlasında serum CEA düzeyi 5ng/ml'in altındadır ve yarılanma ömrü yaklaşık 7 gündür (123,124). Maligniteler haricinde kolelitiazis, alkolik siroz, kronik aktif hepatit, obstrüktif sarılık, karaciğer absesi, kronik bronşit, sigara içiciliği, renal

yetmezlik, inflamatuvar bağırsak hastalığı, divertikülit, pankreatit, gastrit ve peptik ülser gibi daha birçok durumda serum seviyeleri artmakla birlikte nadir bazı durumlarda 10 ng/ml'ye kadar yükselebileceği bildirilmiştir (122,125). Erken evre kolon kanserindeki yetersiz duyarlılığı nedeniyle tarama veya tanı testi olarak kullanılması önerilmemektedir (126). KRK olgularındaki daha yüksek CEA seviyeleri genellikle ileri evre ile ilişkilendirilse de preoperatif serum CEA düzeyi ile evre ve primer tümör boyutu arasında tam bir korelasyon bulunamamıştır (127,128). Birçok çalışmada ameliyat öncesi yüksek serum CEA düzeylerinin kötü prognozla ve artmış rekürrens riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (129,130). Tam rezeksiyon sonrası CEA düzeylerinin normal sınırlara gerilemesi beklenirken, ameliyat sonrası yüksek kalan CEA düzeyleri rezidüel hastalık belirtisi olabilir. Postoperatif süreçte normal aralığa gelmişken artmaya başlaması rekürrens veya metastaza yönelik araştırmayı gerektirir (131,132). Rekürrenslerin erken saptamasında değerli bir yeri olan CEA, kılavuzlarda konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle birlikte hasta takibindeki önemini korumaktadır (133,134).

2.5.7.2. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9)

Karbonhidrat antijen 19-9, KRK'de CEA'dan sonra en sık kullanılan belirteçtir. KRK haricinde birçok malignitede (pankreas v.b); ayrıca safra yolu ve pankreas hastalıkları gibi birçok benign hastalıkta serumda yükselmekle birlikte KRK hastalarının önemli bir kısmında sentezlenmemektedir. Bu nedenle tanı ve tarama yöntemi olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak diğer bulgulara tanısal anlamda az da olsa ek katkısı bulunduğu bildirilmiştir (135). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi yüksek CA 19-9 seviyelerinin prognozu ve peritoneal yayılımı öngörebileceği bildirilmekle birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (136).

2.5.7.3. Dışkı temelli testler

Guiac bazlı dışkıda gizli kan testi (FOBT); dışkıda gizli kan aktivitesini saptamak için "hem" molekülünde bulunan psödoperoksidaz aktivitesini kullandığından özgüllüğü ve ayrıca duyarlılığı da düşüktür. Duyarlılığını artırmak için yıllık 3 ardışık örnekle tarama yapılmalıdır. Yanlış pozitifliği

önlemek için testten 7 gün önce NSAİİ alımı durdurulmalı; yanlış negatifliği önlemek için ise 3-7 gün öncesinden itibaren C vitamini içeren destek veya meyveler, 3 gün öncesinden itibaren kırmızı et tüketilmemelidir (137,138). 20 yıllık takip süresi boyunca KRK'ye bağlı mortaliteyi %33'e kadar azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (139).

Fekal İmmunokimyasal Test (FIT); insan globinini tespit eden antikorlar kullanılarak yapıldığından yüksek özgüllüğe sahiptir. Herhangi bir ilaç veya diyet kısıtlaması olmadan tek bir örnekte çalışılması diğer avantajıdır. Çalışmalarda ileri adenomları ve karsinomları tespit etmek için FOBT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (140,141).

Dışkıda DNA testi; dışkı örneklerinde neoplazi süreçlerindeki anormal DNA bölgelerinin saptanması yöntemine dayanır. FIT'deki gibi test öncesi ilaç veya diyet kısıtlamasına gerek yoktur. KRK'yi saptamada FIT ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa sahiptir ancak yanlış pozitiflik oranı da daha yüksek bulunmuştur. Pahalı bir testtir ve şimdilik 3 yılda bir yapılması önerilmektedir (140–142).

2.5.7.4. Fleksibl sigmoidoskop

Sol kolonun direkt olarak izlenebilmesine, biyopsi yapılmasına ve poliplerin çıkarılmasına olanak sağlar. Ancak testin pozitif olması halinde kolonoskopiye tamamlamak gerekir. Sedasyon gerekmez. İşlem öncesi lavman ile basit bir bağırsak temizliği yeterlidir. KRK insidans ve mortalitesini sırasıyla %21 ve %27 azalttığını bildirilmiştir. Tarama için kullanılacaksa 5 yılda bir önerilir (140,141).

2.5.7.5. Kolonoskopi

Kolorektal kanser taraması için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, tüm kolorektal kesimi değerlendirebilmesi nedeniyle altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte eş zamanlı olarak prekanseröz lezyonların çıkarılmasına ve biyopsi alınmasına imkan vermesi önemini artırmaktadır. Tam bağırsak hazırlığı ve sedasyon gerektirmesi, maliyetli oluşu

dejavantajlarıdır. KRK insidans ve mortalitesini sırasıyla %43 ve %68 azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. 10 yılda bir tarama önerilmektedir (140,143).

2.5.7.6. Kapsül kolonoskopi

Büyük bir hap boyutundaki kameranın yutulması ve rektuma doğru ilerlerken görüntüleri kaydetmesi esasına dayanan bu yöntem tek başına bir tarama seçeneği olarak değil de kolonoskopi yapılamayan/tamamlanamayan veya istemeyen hastalar için önerilmektedir. Sedasyona gerek yoktur. ≥ 6 mm ve ≥ 10 mm adenomlar için sırasıyla %88 ve %92 duyarlılık, %82 ve %95 özgüllük bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte sağ taraflı düz yapıdaki poliplerin ve sesile serrated lezyonların saptanmasında duyarlılığı düşüktür. İşlem öncesi bağırsak hazırlığı ve test pozitif çıkması durumunda kolonoskopi ihtiyacı vardır (140,141).

2.5.7.7. Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi

Diğer adı sanal kolonoskopi olan bu yöntem özellikle kolonoskopi istemeyen hastalarda kullanışlıdır. Aynı zamanda ekstrakolonik patolojileri değerlendirilebilmesi, hızlı görüntüleme ve hastaların sedasyona ihtiyaç duymaması avantajları arasındadır. 1 cm ve üzeri lezyonları saptamadaki duyarlılığı kolonoskopiye yakındır. Bunun yanında çekim öncesi bağırsak hazırlığı, rektal yoldan hava verilmesi, minimalde olsa radyasyon maruziyeti, perforasyon riski (kolonoskopiden daha düşükte olsa) ve pozitif bulgular sonrası kolonoskopi ihtiyacı olumsuz özelliklerindendir. Ayrıca 8 mm altındaki polipleri saptamada, kapsül kolonoskopideki gibi sağ taraflı düz yapıdaki poliplerin ve sesile serrated lezyonların saptanmasında duyarlılığı düşüktür. Her 5 yılda bir yapılması önerilmektedir (34,143,144).

2.5.7.8. Ultrasonografi (USG)

Kolon kanserinde çok sınırlı yeri olan USG, her ne kadar pratikte karaciğer metastazlarına yönelik uygulansa da çalışmalarda anlamlı düzeyde ek bir katkısı bulunamamış olup rutin izlem sürecinde kılavuzlar tarafından önerilmemektedir (145).

2.5.7.9. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Kolon kanserinde evrelemede ana modalite BT olsa da özellikle karaciğer metastazlarının saptanmasında ve takibinde MRG kullanılmaktadır. Karaciğer metastazı kötü prognoz göstergesi olmasının yanında tedavi yaklaşımını tümünden değiştirdiğinden saptanması kritik öneme sahiptir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve hepatobiliyer sisteme özgü ajanların kullanılması milimetrik boyuttaki lezyonların dahi saptanmasına olanak sağlamıştır. Lokal ileri kolon kanserli olgularda neoadjuvan tedavinin etkinliğini araştıran çalışmalar sonucunda T evresinin doğru belirlenmesi önemini artırmaktadır. BT'nin bu konuda yetersiz kalması nedeniyle MRG'nin T evresinin doğru saptanmasında kullanabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (146,147).

2.5.7.10. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kolon kanserli olgularda tedavi öncesi evrelemede şu an için esas yöntem abdominopelvik bölgeye ve toraksa yönelik BT görüntülemedir. Primer tümörün çevre ile ilişkisini, olası komplikasyonları (perforasyon vb.) ve uzak metastazı değerlendirmede değerli bir yöntemdir. Ancak tümörün bağırsak duvarına invazyon derecesinin (T evresi) saptanmasında etkinliği yeterli düzeyde değildir. Aynı zamanda nodal evreleme ve peritoneal yayılımın değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem değildir. Ancak kesit kalınlığı 5 mm'den daha ince hale getirilerek duyarlılık ve özgüllük artırılabilir. Metastatik olmayan hastalıkta postoperatif süreçte ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde şu an için esas görüntüleme yöntemidir (148,149).

2.5.7.11. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

2.5.7.11.1. PET genel bilgiler

Pozitron emisyon tomografisi, günümüzde başta onkoloji olmak üzere birçok tıp dalında kritik öneme sahip olmakla birlikte her geçen gün gelişen yeni teknoloji ve radyofarmasötiklerle değerini artırmaktadır. 1960'larda ilk olarak Hal Anger ve sonrasında Gordon Brownell tarafından ilk radyonüklid görüntülenmesi keşfedildiğinde pozitron salınımına bağlı görüntülenmenin de temeli atılmış oldu. Phelps ve arkadaşları talyum bileşimli sodyum iyot

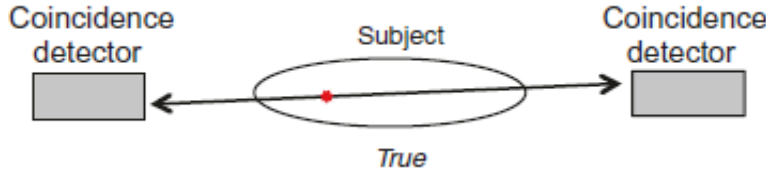
[Nal(Tl)] sintilasyon detektörlerinden oluşan ilk hekzagonal PET cihazını 1970'lerde geliştirilmiştir. 1980'lerin başlarından itibaren pozitron salınımı kaynaklı 511 keV enerjili gama fotonları için daha yüksek durdurma gücüne sahip bismut germinat oksit (BGO) kristallerini içeren sistemler yavaş yavaş kullanılmaya başlandı. Nal(Tl)'un aksine higroskopik olmaması nedeniyle çok sayıda küçük BGO kristali halkasal olarak yan yana diziler halinde kullanıldı. Buna ek olarak ayrıca 1980'lerin ortalarında bir sintilatör bloğuna, küçük bir grup foton çoğaltıcı tüp (PMT)'ün bağlandığı "blok dedektör" tasarımı sayesinde yüksek hassasiyetle birlikte uzaysal çözünürlükte belirgin iyileştirmeler oldu. Bu süreçte time-of-flight (TOF) PET tarayıcılarının geliştirilmesi için yoğun bir çalışma vardı. Ancak Nal (Tl) ve BGO içeren kristallerin uzun bozunma süreleri nedeniyle yeterli verimde koinsidans zamanlaması sağlanamadı. BGO sistemleri TOF imkanı vermezken, 1990'larda septasız 3 boyutlu görüntüleme yapabildikleri gösterildi. Böylece 1990'ların sonlarına doğru anatomik ve metabolik bulguların birlikte değerlendirilebildiği ilk hibrit PET/BT cihazları deneyimlenmeye başlanarak çeşitli rekonstrüksiyon yöntemleri uygulanmaya başlandı. BT ile atenüasyon düzeltilmesinin yapılabilmesi gürültü düzeyinde belirgin iyileşme sağladı. 2000'lerin başında geliştirilen lutesyum oksitortosilikat (LSO) sintilatörleri hem foton verimini artırdı hem de çok iyi koinsidans zamanlaması sağladı. Çünkü lutesyum bazlı sintilatörler [lutesyum oksitortosilikat (LSO) ve son zamanlarda kullanılmaya başlayan lutesyum-yttrium oksitortosilikat (LYSO)] ideal kristalde bulunması gereken; 511 keV gama fotonlarını az miktarlarda verimli bir şekilde durdurmak için yüksek yoğunluklu ve büyük atom numarasına sahip olmakla birlikte, kısa bozunma süresi ve yüksek foton verimi gibi özelliklere sahiptir. Bu sayede 2006'dan itibaren uzaysal rezolüsyon ve sistem hassasiyetini üst seviyeye çıkaran tamamen 3-D (üç boyutlu) modunda görüntüleme imkanı sunan yeni nesil 3-D TOF PET cihazları geliştirildi. Son zamanlarda silikon PMT'ler kullanılmaya başlanmış olup yaygın olarak LSO ve LYSO gibi lutesyum bazlı sintilatörler revaçta olsa da yeni teknolojiler ve gelişmeler sayesinde en ideal sintilatör ve cihaz arayışları devam etmektedir (150–153).

Pozitif yüklü atom çekirdeği, neredeyse eşit kütleli olan pozitif yüklü protonlar ve yüksüz nötronlardan oluşmaktadır. Etrafında belirli yörüngelerde hareket eden negatif yüklü elektronlar ile denge durumundadır. Proton fazlalığı olan kararsız haldeki çekirdekler ya bir pozitif yüklü elektron (pozitron) bozunumu yaparak ya da yörüngeden elektron yakalayarak (elektron yakalama) kararlılık çizgisine yaklaşma eğilimindedirler. Bir çekirdek pozitron bozunumu yaptığında, bir proton kaybeden ancak bir daha fazla nötron içeren, yani atom numarası bir azalan fakat kütle numarası değişmeyen yeni bir nükleit oluşmaktadır. Bu esnada ortama bir pozitron (β^+), bir nötrino ve enerji salınır. PET tarayıcıları pozitronu değil, pozitron (β^+) ve elektron (β^-) etkileşiminden meydana gelen yok olma fotonlarını tespit etmek için tasarlanmıştır (152,154).

Yayılan pozitronların enerjileri farklılık göstermekle birlikte maddeden geçerken atomlarla ve moleküllerle birtakım etkileşimlere girerek sahip oldukları kinetik enerjilerini gitgide kaybederler. Başlangıçta sahip oldukları enerjiye ve çevresindeki dokunun elektron yoğunluğu gibi faktörlere bağlı olarak kısa mesafe kat ettikten sonra bir elektron ile birleşerek yok olurlar (anihilasyon olayı). Pozitron, elektron ile aynı kütleyle sahip olup zıt yüküdür. Enerjinin ve momentumun korunma ilkesine bağlı olarak annihilasyon olayı ile her biri 511 keV'lik enerjiye sahip birbirine zıt yönde ($\sim 180^\circ$) olacak şekilde iki gama fotonu (yok olma fotonu) oluşur. PET görüntüleme, yok olma fotonlarının daha önce bahsedilen uygun sintilatörler yardımıyla aynı zaman aralığında dedeksiyonuna dayanmaktadır (152,154).

Anihilasyon sonucu oluşan 511 keV'lik gama fotonları karşılıklı iki dedektörde aynı zaman aralığında saptandığında, annihilasyon olayının bu iki dedektör arasında uzanan hat [cevap hattı (line of response), kısaca LOR] boyunca bir yerde gerçekleştiğini gösterir ki buna koincidans olayı denmektedir. PET cihazı, her bir dedektörün karşındaki diğer dedektörle koincidans oluşturabildiği halkasal tarzda yerleşik dedektörlerden oluşmaktadır. Lokalizasyon, dedektör halkası içinde meydana gelen koincidans olaylarının elektronik kolimasyonu yoluyla yapılmaktadır ki bu nedenle PET sistemleri yüksek hassasiyete sahiptir. Fiziksel kolimatör kullanılan SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) görüntüleme gibi

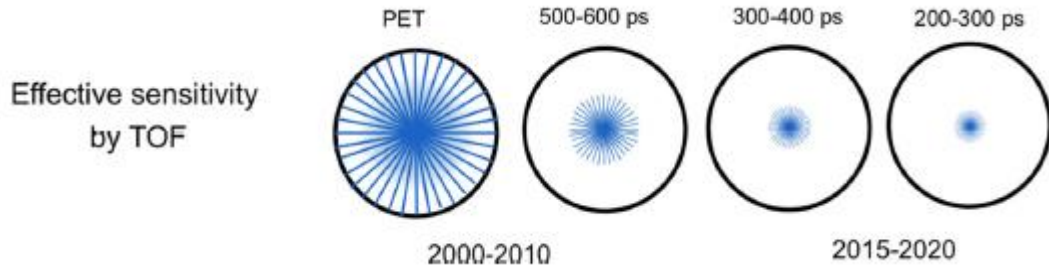
yöntemlerdeyse dedektör doğrultusunda olan sinyallerin birçoğu engellenmektedir. Bu da hassasiyeti düşürür (152,155).



Şekil 1. Pozitron emisyon tomografi görüntülemenin genel prensibi

Koinsidans olaylarının tespiti başlıca gerçek, saçılma ve rastgele olmak üzere üç başlık altında incelenebilir. Gerçek koinsidans olayında, aynı anihilasyon olayından meydana gelen 511 keV'lik gama fotonları aynı hat üzerinde herhangi bir saçılmaya uğramadan karşılıklı dedektör çifti tarafından aynı zaman aralığında saptanmaktadır. Bu istenilen gerçek koinsidans tespiti ne kadar çok olursa kontrast o kadar yüksek olur ve hedef görünür hale gelir. Saçılma koinsidans olayında, anihilasyon fotonlarından biri saptanmadan önce ortam ile etkileşime girip saçılarak yön değiştirmiştir. Rastgele koinsidans olayında ise çok yakın zamanda meydana gelen iki anihilasyon olayından meydana gelen, kaynakları farklı iki fotonun karşılıklı dedektör çiftlerinde saptanması durumudur. Saçılma ve rastgele koinsidans durumlarında hatalı LOR oluşur. Sonuç olarak görüntüde istenmeyen arka plan aktivitesinin artmasına ve kontrast düşüklüğüne yol açarlar. Dedektörün enerji ve zamanlama rezolüsyonu ne kadar iyi olursa o oranda gerçek koinsidansları saptar ve istenmeyen koinsidansları (saçılma ve rastgele) ekarte eder (152,155).

Anihilasyon fotonları her ne kadar aynı dar bir zaman aralığında tespiti edilse de dedektöre ulaşma sürelerinde çok kısa farklar vardır. TOF PET sistemlerinde, anihilasyon fotonlarının tespiti sadece birkaç yüz pikosaniyelik hassasiyetle yapılır. Bu bilgiler görüntü rekonstrüksiyon modeline dahil edilerek, anihilasyon olayının tüm LOR hattı boyunca değil de daha sınırlı bir yerde olduğu saptanabilir (152,156).



Şekil 2. Pozitron emisyon tomografi görüntülemeye son teknoloji

Modern PET cihazları, etrafında halka şeklinde dizilmiş dedektörler bulunan, ortasından hasta yatağının geçtiği yaklaşık 65-85 cm çapta tünel şeklinde bir yapıdır. PET halkasının aksiyel uzunluğu 15-26 cm arasında değişmekle birlikte beyin veya kardiyak PET uygulamalarında tek yatak pozisyonu yeterlidir. Onkolojik çalışmalar içinse tüm vücut görüntülerinin elde edilmesi genellikle 5-6 yatak pozisyonunda tamamlanır. Her yatak pozisyonu yaklaşık 1-3 dakika sürmekle birlikte tüm vücut görüntüleme 10-20 dakikalık bir sürede tamamlanır (156).

Radyonüklidlerin yarı ömürleri uygulanabilirlik açısından kritik öneme sahiptir. F-18 yaklaşık 110 dk'lık yarı ömrü, belli mesafelerdeki merkezlere taşınıp uygulanabilmesi ve görüntüleme için yeterli zaman tanınması gibi ideal özelliklere sahip olması nedeniyle tanısal PET görüntüleme için en sık kullanılan radyonüklid haline gelmiştir (152).

Tablo 4. Sık kullanılan PET radyonüklidleri

Radyonüklid	Yarı ömür (dakika)	β^+ bozunma yüzdesi (%)	β^+ maksimum mesafesi (mm)	β^+ ortalama mesafesi (mm)	Üretim şekli
C-11	20.33	99	4.1	1.1	Siklotron
N-13	9.96	100	5.1	1.5	Siklotron
O-15	2.05	100	7.3	2.5	Siklotron
F-18	109.8	97	2.4	0.6	Siklotron
Ga-68	68.3	88	8.2	2.9	Jeneratör (Ge-68)
Rb-82	1.25	95	14.1	5.9	Jeneratör (Sr-82)

Florodeoksiglukoz (FDG)'un tümör görüntülemesinde kullanılmasına yol açan ilk keşifler 1930'larda Warburg'un malign hücrelerdeki artmış metabolik ve glikolitik aktivite keşfine dayanmaktadır. PET tarayıcılarının geliştirilmesiyle birlikte 1970'lerde başlangıçta beyin glukoz metabolizmasının araştırılması için kullanılan FDG, hızla başta onkoloji olmak üzere kardiyoloji ve nöropsikiyatri alanlarında da farklı endikasyonlarla uygulanır hale geldi. Çeşitli işlemler sonucunda glukoz molekülündeki ikinci karbon atomuna bağlı hidroksil grubu yerine flor geçmesiyle 2-deoksi-2-floro-D-glukoz (FDG) molekülü elde edilmektedir. PET'de metabolik aktiviteyi değerlendirmek için kullanılan ve glukoz ile benzer yapıdaki FDG, glukoz metabolizmasındaki gibi glukoz taşıyıcılar (GLUT) aracılığıyla hücre içine girer ve heksokinaz enzimiyle fosforile edilir. Oluşan FDG-6 fosfat'ın ikinci karbon konumunda hidroksil grubu bulunmadığından enzimler için uygun bir substrat değildir. Bu yüzden ne glikojen sentezinde ne de glikoliz yolağında kullanılamaz. Bu haliyle polar bir molekül olduğundan kolayca hücre dışına çıkamaz ve hücre içinde hapsolür. Sonuçta glikoz metabolizmasıyla orantılı şekilde hücre içerisinde birikir ki bu FDG PET/BT görüntülemenin temelini oluşturmaktadır (152,153,157,158).

Glukoz taşıyıcı proteinlerinde (özellikle GLUT1) ve heksokinazda (özellikle heksokinaz 2) artma, glukoz-6-fosfataz düzeylerinde azalma ve

bölgesel kan akımında artış FDG'nin hücre içerisinde birikmesiyle ilişkili ana etmenlerdir (152,157,159). Tümörler büyüdükçe ortamda hipoksi meydana gelir ve tümöral hücreler bu ortama uyum sağlayarak anaerobik glikoliz yapmaya başlar. Bu durumda hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF)-1 tümör gelişiminde kritik bir role sahip olur. Oksijen seviyesinin yeterli olduğu normal koşullarda hücrelerde eksprese edilen HIF-1 α alt birimi hızla bozunmaya uğrar. Ancak hipoksi durumunda bozunma engellenir ve HIF-1 α hücre içinde birikir. Sonuçta bir dizi promoter gen aktive olarak anjiogenezin ve tümöral gelişim yollarının aktivasyonuna, glikolitik enzimlerin ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) aşırı ekspresyonuna neden olur. Tümör hipoksisi, anaerobik glikoliz yoluyla FDG metabolizmasının hızlanmasına yol açan en önemli faktörlerden biridir. Ayrıca karsinogenez sürecindeki mitojen aktive protein kinazlar ve AKT (alfa serin-/treonin-spesifik protein kinaz) gibi moleküler yolların glikolizi uyararak glikoz uptake düzeyini artırdığı gösterilmiştir (152).

Florodeoksiglukozun vücutta dağılımını etkileyen, görüntüleme öncesi dikkat edilmesi gerek bazı hususlar vardır. Uptake fazında yanlış tutulumları engellemek için hastalar fiziksel aktivite, konuşma, çiğneme ve yutkunma eylemlerinden mümkün olduğunca kaçınmalıdır. Hiperglisemi ve yüksek serum insülin düzeylerinde tümöral hücrelerde FDG uptake'i beklenenin altındadır ki bu yanlış negatifliklere neden olabilir. FDG, hücre içine giriş aşamasında benzer yapısı nedeniyle glukoz ile yarışır. Yüksek serum insülin düzeyleri ise GLUT'lar üzerinden hem glukozun hem de FDG'nin yağ dokuda, iskelet ve kalp kasında hücre içine girişini artırır. Böylece yüksek arka planını aktivitesine ve FDG'nin tümör hücreleri tarafından tutulumunun azalmasına yol açar. Bu nedenle hastaların FDG enjeksiyonundan önce en az 4-6 saat aç olmaları ve kan glukoz seviyesinin 200 mg/dL'nin altında olması doğru değerlendirme için gereklidir. Diyabetik kanser hastalarında kullanılan insülin tipine ve serum glikoz düzeyine göre kişisel yaklaşım önerilmekle birlikte hızlı etkili ve kısa etkili insülin uygulamalarında sırasıyla en az 4 ve 6 saat sonra görüntüleme yapılmalıdır. Bazen fizyolojik olarak görülen böbrekteki kaliksiyel tutulumlar, üreterler ve mesane aktiviteleri yanlış pozitifliklere veya bu alanların

komşuluğundaki lezyonların/lenf nodlarının gözden kaçmasına neden olabilir. Görüntüleme öncesi yeterli hidrasyon ve miksiyonun sağlanması yeterli olabileceği gibi bazı hastalarda furosemid uygulaması, mesane kateterizasyonu ve mesanenin retrograd olarak serum fizyolojik ile doldurulması sonrası görüntüleme kaliteyi artırabilir. Metformin özellikle yoğun distal kolon aktivitesine neden olduğu için kolon kanserli hastalarda görüntülemeden 3 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Radyoterapi sonrası inflamasyon nedeniyle görüntüleme olumsuz etkileneceğinden, FDG PET görüntüleme radyoterapi tamamlanmasından en az 3 ay sonraya ertelenmelidir. Adipoz dokuda FDG uptake düzeyi tipik olarak düşüktür. Ancak termoregülasyonda rol oynayan kahverengi yağ dokusunda bazı durumlarda (soğuğa maruziyet, sempatik sistem aktivasyonu vb.) yoğun uptake olabilir ki bu sorun görüntüleme öncesinde verilen beta blokerler veya benzodiazepinlerle çözülebilir (152,158–161).

2.5.7.11.2. SUVmax, SUVmean ve volümetrik parametreler

Pozitron emisyon tomografisinden elde edilen en temel ve semikantitatif bir parametre olan SUV (standartized uptake value), ilgi alanı (Region of Interest-ROI) içindeki aktivitenin vücut ağırlığı ve enjekte edilen doz ile normalize edilmesi sonucunda bulunur. SUVmax ise ilgi alanı içinde sadece tek bir vokseldeki en yüksek değeri gösterir. SUVmax, kolay hesaplanabilir olması ve gözlemciden bağımsız bir değer yansıtması nedeniyle klinikte en sık kullanılan parametredir. Bununla birlikte en önemli dezavantajı tek vokseldeki değer gürültü düzeyine karşı hassas olması ve bu nedenle yüksek hesaplanabilmesi durumudur. Bu yüzden çeşitli görüntü parametrelerinden ve hasta özelliklerinden etkilenebilir. Ayrıca tek vokseldeki bu değer diğer başlıca dezavantajı genellikle tüm tümöral dokunun metabolik durumunu yansıtmamasıdır. SUVmean, bir ilgi alanındaki metabolik aktivitenin ortalaması, diğer bir deyişle tüm voksel değerlerinin ortalamasıdır. Her ne kadar tüm tümör aktivitesini değerlendirmek için daha uygun olsa da subjektif olduğundan gözlemciler arası farklılıktan daha fazla etkilenir (19,152,162,163).

$SUV_{max} = \text{İlgi alanındaki maksimum aktivite (MBq/g)} \times \text{Vücut ağırlığı (g)} / \text{Doz (mBq)}$

SUV_{max} ve SUV_{mean}'in tüm metabolik tümör yükünü değerlendirmedeki kısıtlılıkları bu yönde yeni araştırmaları tetiklemiş ve son zamanlarda hem tümör hacmi hem de metabolik aktivite hakkında bilgi veren üç boyutlu volümetrik parametreler olan MTV ve TLG'yi bu alanda daha ön plana çıkarmıştır. MTV, çizilen ilgi alanındaki yüksek metabolizmaya sahip tümör hacminin ölçümü olup, TLG ise MTV ve SUV_{mean} parametrelerinin çarpımı sonucu elde edilir (19,152,164). MTV ve TLG'nin prognozu ve kemoterapiye cevabı öngörmede, tümörün yayılımını değerlendirmede ve radyoterapi planlamasında SUV_{max}'a göre daha iyi parametreler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (162,164,165). MTV ve TLG'nin ölçümünde manuel yerine yarı otomatik ve otomatik yöntemler kullanılmasının avantajı, önceden belirlenen bir eşik değerin üzerindeki tüm bitişik voksellerin tümör sınırlarına dahil edilmesiyle gözlemciler arasındaki farklılığın en aza indirilmesidir (19). 2-5 arasında sabit bir SUV değeri alınarak baz alınarak MTV ve dolayısıyla TLG ölçümünün yapıldığı yöntemler içerisinde en çok kabul göreni SUV 2.5 değeridir (162,166). Bir diğer sık kullanılan eşik değer yöntemi SUV_{max}'ın belirli bir yüzdesi olmuştur. Yüzde olarak en yaygın kullanılan eşik değerler SUV_{max}'ın %40-43'üdür (167). Bazı tümörlerin FDG uptake düzeyinin düşük olması, tümöre komşu alanların yüksek fizyolojik FDG aktivitesine sahip olması ve nekrotik alanlar içeren heterojen yapıdaki tümörler vb. durumlar bu yöntemlerdeki en önemli yanlış hesaplama nedenlerindendir. Bu yüzden hem hastaya hem de taramaya özgü arka plan (mediasten kan havuzu ve karaciğer aktivitesi gibi) ve uyarlanabilen eşik değer gibi yöntemler denenmiş olup MTV ve TLG ölçümünde standart teknik arayışı halen devam etmektedir (162).

2.5.7.11.3. FDG PET/BT'nin kolon kanserindeki yeri

Kolon kanserinde kılavuzlarda ilk evreleme için rutin olarak FDG PET/BT önerilmemektedir. Ancak özellikle evre 3 ve 4 olgularda hasta yönetimine katkı sağlayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Müsinöz adenokarsinomlarda ve geniş nekrotik alanlar içeren tümörlerin

saptanmasında yanlış negatiflik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (168).

Malign hücrelerdeki metabolik değişikliklerin morfolojik değişikliklere kıyasla çok daha erken meydana geldiği bilinmektedir. Bu nedenle tedaviye yanıtın (özellikle erken yanıt) değerlendirilmesinde FDG PET/BT sık olarak kullanılmaktadır (169). Lokal ablatif tedaviler (radyofrekans ablasyon, transarteriyel radyoembolizasyon vb.) sonrası yanıtı değerlendirmede, rezidü ve rekürrensi saptamada konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü bildirilmiştir (16).

Kanda yüksek tümör belirteci olan ancak metastatik hastalık bulgusu olmayan hastalarda odağı tespit etmede, rekürrensi saptamada, rezeke edilebilir hepatik veya pulmoner metastatik odakları olan olgularda hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için çok değerli bir yöntemdir (134,170).

2.5.7.12. Tedavi

2.5.7.12.1. Cerrahi tedavi

Intramukozal tümörlerde (Tis), hiperplastik ve adenomatöz poliplerde eksizyon yeterli olmaktadır (171). Submukozaya invazyon yapmış (T1) saplı poliplerde lenfatik veya vasküler invazyon, kötü diferansiyasyon ve tümör tomurcuklanması gibi faktörlerin olmaması durumunda endoskopik rezeksiyon sonrası kür sağlanmış kabul edilir (172). Ancak submukoza invazyonu (T1) olan sesil veya düz bir polipte herhangi bir risk faktörü olması durumunda lenf nodlarını da içeren cerrahi rezeksiyon önerilmektedir (173).

Rejyonel infiltratif kolon kanserinde esas tedavi yöntemi olan cerrahinin amacı, tümörün bulunduğu kolon segmentinin arteriyel beslenmesini ve lenfatik drenajını gözeterek yapılacak rezeksiyon işlemidir. Başka herhangi bir patoloji olmaması durumunda perikolik lenf nodlarının yeterli düzeyde çıkarılmasını sağlamak için, tümörün proksimal ve distal kesiminden 5-7 cm'lik sağlam segmentlerin komşu mezokolonla birlikte eksizyonu önerilmektedir. Doğru histopatolojik evreleme için en az 12 adet lenf nodu çıkarılmalıdır (128,174).

2.5.7.12.2. Kemoterapi

Adjuvan kemoterapi küratif amaçlı rezeksiyon yapılan hastalarda mikrometastazları yok etmeye ve dolayısıyla hastalıkla ilişkili mortaliteyi azaltmaya yönelik uygulanan sistemik tedavi yöntemidir. İlaçların yan etki profilleri, hastalığın evresi, hastanın yaşı ve performans durumu, eşlik eden komorbid hastalıklar gibi faktörler dikkate alınarak kemoterapötik ajanlar seçilir. Evre II kolon kanserli olgularda herhangi bir risk faktörü bulunmaması durumunda sadece cerrahi tedavi ile kür oranı yüksektir ve çalışmalarda adjuvan tedavinin kayda değer bir katkısı bulunmadığından önerilmemektedir. Ancak pT4 evre lezyon, yetersiz (12 adetten az) lenf nodu örnekleme, lenfovasküler veya perinöral tümör invazyonu, kötü diferansiyasyon, obstrüksiyon ve perforasyon gibi yüksek risk içeren evre II olgularda adjuvan tedavi önerilmektedir. Başlıca bir flouropimidin türevi ajanın tek başına (özellikle 5-fluorourasil-lökovorin) kullanıldığı veya oksaliplatin ile kombine edildiği rejimler önerilmektedir (128,175).

Evre III olgularda ise adjuvan tedavi rutin olarak uygulanmaktadır. Bu hastalık grubunda tek başına flouropimidin türevi bir ajan (5- fluorourasil, oral kapesitabin) kullanmak yerine oksaliplatin ile kombine edilen tedavi rejimlerinin hem nüksü hem de mortaliteyi azaltmada daha başarılı olduğu birçok çalışma gösterilmiştir. Özellikle MSI-high olan evre III hastalarda flourourasil içerikli kemoterapinin sağkalıma olumlu etkisi olmadığı, oksaliplatin bazlı tedavilerin ise sağkalımda belirgin iyileşme sağladığı belirtilmektedir. Bu gruptaki adjuvan tedavi rejimlerine irinotekan eklenmesinin, anti VEGF (bevasizumab) veya anti EGFR (setuksimab, panitumumab) gibi hedefe yönelik ajanların kullanılmasının herhangi bir faydası gösterilemediğinden rutinde önerilmemektedir (128,176).

Evre IV (metastatik) kolon kanserinde sistemik kemoterapi eşliğinde metastatik odaklara yönelik girişimler tedavinin temel esaslarıdır. İlk basamak sistemik kemoterapide sitotoksik ajanlar olan bir flouropimidin türevine (5- fluorourasil, oral kapesitabin), oksaliplatin ve irinotekan gibi ajanlardan birinin eklenmesiyle, FOLFOX ve FOLFIRI başta olmak üzere, oluşturulan

kombinasyonların sağkalımı artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (177,178). Üç sitotoksik ajanın birlikte kullanılmasının (FOLFOXIRI) sağkalım üzerine olumlu etki gösterdiği bildirilse de yan etki profili artacağından sadece bu durumu tolere edebilecek önemli komorbitesi bulunmayan 75 yaş altındaki hastalarda uygulanması önerilmektedir (179). Yaşlı ve düşük durumdaki hastalarda tek başına bir flouorimidin kullanılabilir. İlk basamakta sitotoksik ajanlara anti VEGF (bevasizumab, ramusirumab, aflibersept) veya anti EGFR (setuksimab, panitimumab) eklenebilir. Ancak anti VEGF ve anti EGFR ajanların aynı kombinasyonda kullanımı önerilmemektedir. Anjiogenezi önleyen ajanlar içerisinde selektif bir VEGF-A inhibitörü olan bevasizumab'ın ilk basamakta diğerlerine karşı üstün olduğu bildirilmiştir. Diğer Anti VEGF ajanlar diğer basamaklarda kullanılabilir. EGFR reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar olan setuksimab ve panitimumab tüm basamaklarda monoterapi şeklinde veya sitotoksik ajanlarla birlikte kullanılabilir. Ancak RAS mutasyon olan hastalarda tedaviye direnç olması nedeniyle önerilmez. BRAF mutasyonu olanlarda ise sitotoksik ajanlarla kombinasyonu önerilmemektedir (134). dMMR/MSI-H olan metastatik kolorektal kanserli olgularda ise PD-1'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardan olan pembrolizumab'ın yararı gösterilmiştir (180). İkinci ve üçüncü basamakta, ilk basamakta kullanılmayan sitotoksik ajanların gözetildiği tedavi rejimleri önerilmektedir. BRAF V600E mutasyonu olan metastatik kolon kanserli hastalarda encorafenib (oral BRAF V600E inhibitörü) ve setuksimab kombinasyonunun iyi bir seçenek olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca oral bir multikinaz kinaz inhibitörü olan regorafenib, trifluridin/tipirasil (TAS-102) ve anti HER-2 ilaçlar (trastuzumab, lapatinib) sonraki basamaklarda akılda tutulması gereken ilaçlardır (134).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan çalışmamız için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'ndan 25/05/2022 tarihinde 20.478.486/1386 karar numarası ile onay alındı.

3.1. Çalışmanın Örneklemi

Çalışmamızda ilk aşamada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ocak 2016 ile Nisan 2022 tarihleri arasında F-18 FDG PET/BT tetkiki uygulanan 62 kolon kanseri tanılı hasta incelendi. Çalışmaya primer tümör cerrahisi geçirmemiş ve evreleme amaçlı PET/BT görüntüleme uygulanan hastalar dahil edildi. Ancak otomatik konturlama yöntemiyle volümetrik parametrelerin hesaplanması aşamasında 7 hastada primer lezyon komşuluğundaki metastatik lenf nodu veya fizyolojik aktivite tutulumlarının primer lezyon sınırından ayrımının yapılamaması nedeniyle bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan ve otomatik konturlama yöntemiyle volümetrik parametrelerin hesaplanması aşamasında sorun çıkmayan 55 kolon kanseri tanılı hasta dahil edildi.

3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi [VKİ]), klinikopatolojik özellikleri (histolojik alt tip, TNM sınıflaması, metastaz yeri, tümör yerleşimi) ve CEA ve CA 19-9 gibi biyokimyasal parametreleri hastane Probel sisteminden retrospektif olarak elde edildi.

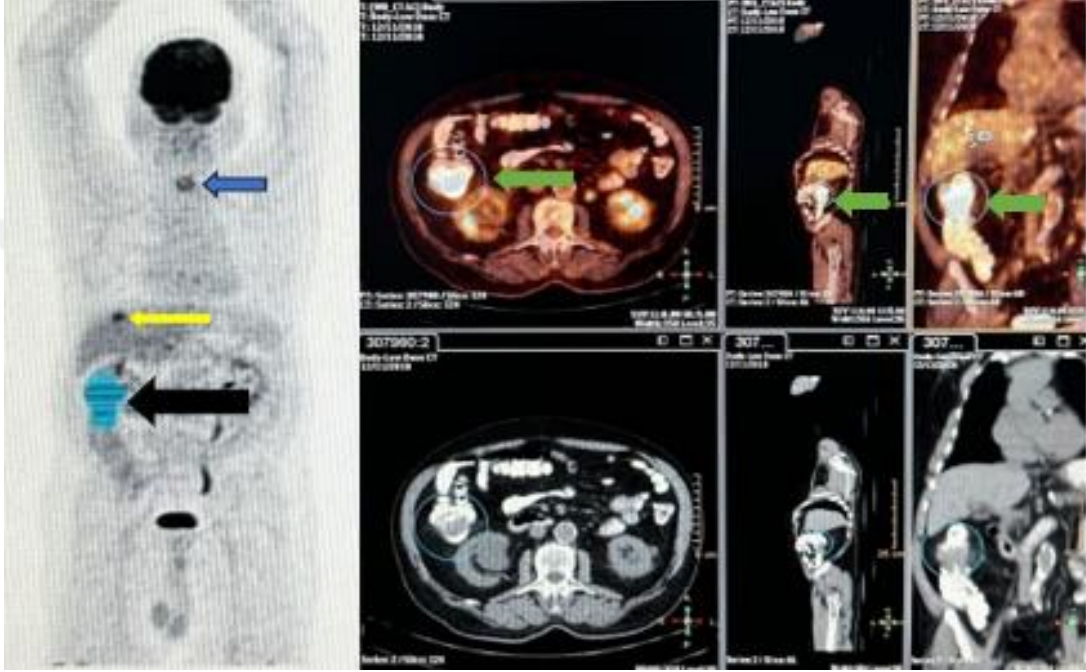
3.3. F18-FDG PET/BT Görüntüleme Protokolü ve Görüntülerin Değerlendirilmesi

Hastalardan çekim öncesi en az 4 saat açlık durumuna uymaları, çekim öncesi en az 24 saatlik süreçte ağır egzersizden kaçınmaları, diyabetik hastaların kullandığı insülin tipine göre enjeksiyonu çekimden önceki belirtilen zamanda yapmaları hem sözlü hem de yazılı olarak belirtilmiştir. Çekim günü hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak hasta boyu ve kilosu, varsa kullandığı

ilaçlar, daha önce aldığı kemoterapi ve radyoterapi bilgileri, geçirilmiş operasyonlar, yakın zamanlı travma öyküsü gibi görüntülemeyi etkileyebilecek bilgiler not edilmiştir. Çekimden önce hastaların kan glukoz değeri ölçülerek 200 mg/dl'nin altındaki hastalara yazılı onamları alınarak 4.2 MBq/kg F-18 FDG enjeksiyonu intravenöz olarak yapıldı. Görüntü değerlendirmesine yardımcı olmak için su bazlı kontrast madde su ile seyreltilerek içirildi. Ardından hastalar mümkün olduğunca hareket etmeden özel bekleme odalarında yaklaşık 60 dk dinlendirildi. Hasta radyasyon yükünün azaltılması için yeterli oral hidrasyon sağlandı ve görüntüleme öncesi miksiyon yaptırılarak üriner aktivitenin görüntülemedeki muhtemel olumsuz etkileri en az düzeye indirildi. Kollar baş üzerinde, supin pozisyonda, verteksten uyluk proksimal kesimine kadar, önce düşük doz BT (120 kVp ve 80 mAs) ardından PET görüntüleri elde edildi. Görüntüleme her yatak pozu için 2 dakika olacak şekilde, 7-8 yatak pozunda tamamlandı. BT görüntüleri anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltmesi amacıyla kullanıldı. PET/BT görüntüleme Philips True Flight Select model cihaz ile yapıldı. Tüm hastalar için rekonstrüksiyon parametreleri olarak 3 iterasyon 33 subset olmak üzere OSEM iteratif algoritması kullanıldı.

Elde edilen maximum intensity projection (MIP) görüntüleri ve füzyon PET/BT görüntüleri (aksiyel, koronal ve sagittal kesitler) hem görsel olarak hem de semikantitatif parametreler aracılığıyla değerlendirildi. Kolonoskopi ve diğer görüntüleme yöntemlerinde tarif edilen primer lezyona uygun ilgi alanı çizildi. Bu lezyona ait SUVmax ve SUVmean değerleri ile farklı eşik değerler (SUVmax 2.5, SUVmax 3.0) kullanılarak otomatik konturlama yöntemiyle bir volümetrik parametre olan MTV değerleri (MTV 2.5, MTV 3.0) elde edildi. Otomatik konturlama sonucu istenmeyen arka plan ve lezyon komşuluğundaki fizyolojik aktivite alanları mümkün olduğunca silinerek yanlışlıklar giderildi. Ardından MTV değerleriyle SUVmean çarpımı sonucu diğer volümetrik parametre olan TLG değerleri (TLG 2.5, TLG 3.0) hesaplanıp kaydedildi. Primer lezyon haricinde uzak lenf nodu veya uzak organ (karaciğer, akciğer, periton vb.) metastazı varlığı kaydedildi. Metastatik lezyonlar yer aldıkları bölgeye göre artmış F-18 FDG tutulumu göstermeleri halinde pozitif olarak

kabul edildi. Sağlam karaciğer parankiminden (öncelikle sağ lobdan, sağ lobda metastaz varlığında ise sol lobdan) uygun ilgi alanı eşliğinde karaciğer SUVmax ölçülerek kaydedildi. Primer lezyon ile bu veri birbirine kıyaslanarak primer lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı hesaplanıp kaydedildi. Elde edilen tüm görüntüler ve parametreler deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.



Resim 1. Soldaki tüm vücut MİP görüntülerde; üstte mavi ok ile gösterilen alanda fizyolojik bilateral vokal kord aktivitesi, ortada sarı ok ile gösterilen alanda karaciğerde metastatik lezyon, altta siyah ok ile gösterilen alanda sağ kolondaki primer lezyonun SUVmax eşik değeri 2.5 ve 3.0 olacak şekilde otomatik konturlama yapılmış hali. Ardından yeşil ok ile gösterilen alanlarda primer lezyona uygun ROİ çizilmiş sırasıyla füzyon PET/BT aksiyel, sagittal ve koronal kesitleri izlenmektedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Hesaplamalarda SPSS for Windows paket programı 22.0 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov normallik testi ve basıklık ve çarpıklık değerlerinin incelenmesi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde,

ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde Independent Sample T Testi ve One-Way Anova Testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U Testi ve Kruskal-Wallis testlerinden uygun olanlar kullanıldı. Kruskal-Wallis testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu durumda farkı yaratan grubu bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik değişkenler analizinde Fisher's Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Korelasyon katsayısı (r); <0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki olarak değerlendirildi. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza 31'i (%56.4) erkek ve 24'ü (%43.6) kadın olmak üzere toplam 55 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 30 ile 90 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 65.8 ± 13.7 yıldır. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 5'de yer almaktadır.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=55)
Yaş (yıl)	
Ortalama $\pm$ SS	65.8 $\pm$ 13.7
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	31 (56.4)
Kadın	24 (43.6)
Boy (m)	
Ortalama $\pm$ SS	162.0 $\pm$ 11.0
Kilo	
Ortalama $\pm$ SS	72.1 $\pm$ 13.2
VKİ (kg/m²)	
Ortalama $\pm$ SS	27.2 $\pm$ 4.2

n:Sayı, SS:Standart sapma, VKİ:Vücut kitle indeksi

Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi Tablo 6'da yer almaktadır.

Hastaların 23'ünde (%41.8) primer tümör yerleşimi sağ kolonda, 32'sinde (%58.2) sol kolondaydı. Primer tümörlerin histolojik alt tiplerinin dağılımı; 50'sinde (%90.9) adenokarsinom, 2'sinde (%3.6) müsinöz adenokarsinom, 2'sinde (%3.6) medüller adenokarsinom, 1'inde (%1.8) taşlı yüzük hücreli adenokarsinom şeklindeydi.

Primer tümör T evresi dağılımına bakıldığında; hastaların 1'i (%1.8) T2, 23'ü (%41.8) T3, 18'i (%32.7) T4a, 13'ü (%23.6) T4b evredeydi.

Primer tümör N evresi dağılımına bakıldığında; hastaların 28'inde (%50.9) lenf nodu metastazı saptanmamış olup, lenf nodu metastazı olan hastaların ise 8'i (%14.5) N1a, 4'ü (%7.3) N1b, 8'i (%14.5) N2a, 7'si (%12.7) N2b evredeydi.

Primer tümör M evresi dağılımına bakıldığında; hastaların 26'sında (%47.3) metastaz saptanmamış olup, metastatik olan hastaların ise 16'sı (%29.1) M1a, 8'i (%14.5) M1b, 5'i (%9.1) M1c evredeydi.

Metastazı olan hastalardan karaciğer metastazı olanların sayısı 23 (%79.3), akciğer metastazı olanların sayısı 11 (%37.9), periton metastazı olanların sayısı ise 5 (%17.2) idi. İki (%6.9) hastada kemik metastazı mevcutken, 3 (%10.3) hastada sürrenal bezde metastaz vardı.

Tablo 6. Hastaların klinikopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Hasta (n=55)
Tümör Yerleşim, n (%)	
Sağ kolon	23 (41.8)
Sol kolon	32 (58.2)
Histolojik Alt Tip, n (%)	
Adenokarsinom	50 (90.9)
Müsinöz adenokarsinom	2 (3.6)
Medüller adenokarsinom	2 (3.6)
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	1 (1.8)
T evresi, n (%)	
T2	1 (1.8)
T3	23 (41.8)
T4a	18 (32.7)
T4b	13 (23.6)
N Evresi, n (%)	
N0	28 (50.9)
N1a	8 (14.5)
N1b	4 (7.3)
N2a	8 (14.5)
N2b	7 (12.7)

M evresi, n (%)	
M0	26 (47.3)
M1a	16 (29.1)
M1b	8 (14.5)
M1c	5 (9.1)
Metastaz, n (%)	
Yok	26 (47.3)
Var	29 (52.7)
Metastaz Yeri, n (%)	
Karaciğer	23 (79.3)
Akciğer	11 (37.9)
Peritoneal	5 (17.2)
Kemik	2 (6.9)
Sürrrenal	3 (10.3)
n:Sayı	

Primer tümör lateralizasyonu ile klinik evre arasındaki ilişki Tablo 7’de yer almaktadır.

Pearson ki-kare veya Fisher’s exact analizine göre; tümör lokalizasyonu ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.483).

Tablo 7. Primer tümör lateralizasyonu ile klinik evre arasındaki ilişki

Klinik Evre	Sağ Kolon (n=23)	Sol Kolon (n=32)	p*
	n (%)	n (%)	
1 (n=1)	0 (0.0)	1 (100.0)	0.483
2A (n=14)	6 (42.9)	8 (57.1)	
2B (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	
3B (n=3)	1 (33.3)	2 (66.7)	
3C (n=6)	4 (66.7)	2 (33.3)	
4A (n=15)	5 (33.3)	10 (66.7)	
4B (n=8)	2 (25.0)	6 (75.0)	
4C (n=5)	4 (80.0)	1 (20.0)	

n:Sayı, * Fisher’s Exact Test

Hastaların kanser belirteçlerinin değerlendirilmesi Tablo 8’de yer almaktadır. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri 0.6 ile 949 arasında değişmekte olup, ortalaması 86.84 ± 190.73 , medyanı 11.60’tır. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) düzeyleri 0.8 ile 16915 arasında değişmekte olup, ortalaması 1112.24 ± 3601.91 , medyanı 15.75’dir.

Tablo 8. Hastaların kanser belirteçlerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Ortanca (min-max)	Ortalama $\pm$ SS
CEA	11.60 (0.60-949.00)	86.84 ± 190.73
CA 19-9	15,75 (0.80-16915.00)	1112.24 ± 3601.91

SS:Standart sapma, CEA:Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9:Karbonhidrat antijeni 19-9

CEA ve CA 19-9 düzeylerinin klinikopatolojik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 9’da yer almaktadır.

Mann Whitney U analizine göre tümör lateralizasyonu ile ortanca serum CEA ve CA 19-9 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

T2 evresinde hasta sayısının az olmasından dolayı T2 evresi ile T3 evresindeki hastalar birleştirildikten sonra istatistiksel analiz yapıldı. Kruskal Wallis H analizine göre T evresi ile ortanca serum CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p > 0.05$), T evresi arttıkça ortanca CA 19-9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi ($p = 0.042$).

N1a ve N1b evresindeki hastalar, N2a ve N2b evresindeki hastalar birleştirildikten sonra istatistiksel analiz yapıldı. Kruskal Wallis H analizine göre N evresi ile ortanca serum CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p > 0.05$), N2a/N2b evresinde N0 ve Na/N1b evrelerine göre ortanca serum CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0.014$).

Hasta sayısının az olmasından dolayı M1a, M1b, M1c evresindeki hastalar birleştirildikten sonra istatistiksel analiz yapıldı. Mann Whitney U analizine göre uzak metastazı olan hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre ortalama serum CEA ve CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olup daha yüksek saptandı (p=0.001, p=0.025).

Tablo 9. CEA ve CA 19-9 düzeylerinin klinikopatolojik özelliklere göre karşılaştırılması

Değişkenler	CEA Ortanca (min-max)	CA 19-9 Ortanca (min-max)
Tümör Lateralizasyonu		
Sağ kolon (n=23)	11.60 (1.33-949.0)	38.80 (0.80-1880.0)
Sol kolon (n=32)	12.35 (0.60-538.20)	12.25 (0.80-16915.0)
p değeri*	0.577	0.912
T evresi		
T2/T3 (n=24)	13.70 (1.33-238.20)	6.67 (0.80-730.0)
T4a (n=18)	8.00 (0.60-949.0)	16.40 (0.80-16915.0)
T4b (n=13)	13.50 (5.70-374.0)	94.00 (1.20-1002.0)
p değeri**	0.925	0.042
N evresi		
N0 (n=28)	11.63 (1.33-538.20)	7.25 (0.80-3456.0)
N1a/N1b (n=12)	8.20 (0.60-374.0)	15.45 (1.20-973.0)
N2a/N2b (n=15)	15.75 (2.00-949.0)	224.30 (0.80-16915.0)
p değeri**	0.473	0.014
M evresi		
M0 (n=26)	5.18 (0.60-41.80)	8.70 (0.80-224.30)
M1a/1b/1c (n=29)	31.09 (1.30-949.0)	65.50 (0.80-16915.0)
p değeri*	0.001	0.025

n:Sayı, CEA:Karsinoembriyonik antijen, CA 19-9:Karbonhidrat antijeni 19-9, *Mann Whitney U Testi, **Kruskal Wallis H Testi

Hastaların preoperatif dönemdeki FDG PET/BT parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 10'da yer almaktadır.

FDG PET/BT görüntülemeye, primer tümörlerin SUVmax değerleri 4.2 ile 82.5 arasında değişmekte olup ortalama değer 22.67 ± 13.88 olarak ölçüldü.

FDG PET/BT görüntülemesinde SUVmax 2.5 ve 3.0 olacak şekilde sabit eşik değeri baz alınarak MTV ve TLG değerleri hesaplandı.

Tümör SUVmax 2.5 eşik değeri alındığında; SUVmean ortalama değeri 7.20 ± 2.85 (min:3.2-max:19.8) olarak ölçüldü.

Tümör SUVmax 2.5 eşik değeri alındığında; MTV ortalama değeri 3397.22 ± 6234.81 (min:3.2-max:37132.9) olarak ölçüldü.

Tümör SUVmax 2.5 eşik değeri alındığında; TLG ortalama değeri 36729.4 ± 105917.3 (min:10.2-max:735231.4) olarak ölçüldü.

Tümör SUVmax 3.0 eşik değeri alındığında; SUVmean ortalama değeri 7.88 ± 3.09 (min:3.6-max:21.8) olarak ölçüldü.

Tümör SUVmax 3.0 eşik değeri alındığında; MTV ortalama değeri 2967.22 ± 5537.56 (min:1.9-max: 33200) olarak ölçüldü.

Tümör SUVmax 3.0 eşik değeri alındığında; TLG ortalama değeri 35494.1 ± 104026.9 (min:6.8-max: 723760) olarak ölçüldü.

Karaciğerde metastazı olmayan hastalarda sağ karaciğer parankiminden, karaciğer metastazı olanlarda ise sağlam karaciğer parankiminden uygun ilgi alanı eşliğinde karaciğer SUVmax ölçülerek kaydedildi. Primer lezyon ile bu veri birbirine kıyaslanarak primer lezyon SUVmax/karaciğer SUVmax oranı hesaplanıp kaydedildi. Karaciğer SUVmax değerleri 2.3 ile 6.7 aralığında izlenmiş olup ortalama değeri 4.59 ± 1.05 olarak ölçüldü. Tümör/karaciğer SUVmax oranları 0.9 ile 16.8 aralığında değişmekte olup ortalama değeri 5.03 ± 2.92 olarak ölçüldü.

Tablo 10. Hastaların FDG PET/BT parametrelerinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS
Tümör SUVmax	19.9 (4.2-82.5)	22.67±13.88
Tümör SUVmean (2.5)	6.6 (3.2-19.8)	7.20±2.85
Tümör MTV (2.5)	1595.9 (3.2-37132.9)	3397.22±6234.81
Tümör TLG (2.5)	8799.1 (10.2-735231.4)	36729.4±105917.3
Tümör SUVmean (3.0)	7.5 (3.6-21.8)	7.88±3.09
Tümör MTV (3.0)	1341.0 (1.9-33200.0)	2967.22±5537.56
Tümör TLG (3.0)	8519.2 (6.8-723760.0)	35494.1±104026.9
Karaciğer SUVmax	4.4 (2.3-6.7)	4.59±1.05
Tümör/Karaciğer SUVmax	4.1 (0.9-16.8)	5.03±2.92

n: Sayı, SS: Standart Sapma, SUV: Standart Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Hacmi, TLG: Toplam Lezyon Glikoliz

FDG PET/BT parametrelerinin primer tümör lateralizasyonuna göre karşılaştırılması Tablo 11’de yer almaktadır.

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.113).

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmean 2.5 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.286).

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmax 2.5 eşik değerine göre hesaplanan tümör MTV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.008). Tümör yerleşim yeri sağ kolon olan hastaların SUVmax 2.5 eşik değerine göre hesaplanan tümör MTV değeri (5632.1±9016.9) yerleşim yeri sol kolon olan hastalara (1790.8±1908.9) kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmax 2.5 eşik değerine göre hesaplanan tümör TLG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.023). Tümör yerleşim yeri sağ kolon olan hastaların SUVmax 2.5 eşik değerine göre hesaplanan tümör TLG değeri

(66400.9±158391.7) yerleşim yeri sol kolon olan hastalara (15402.9±24795.4) kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmean 3.0 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.226).

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmax 3.0 eşik değerine göre hesaplanan tümör MTV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.010). Tümör yerleşim yeri sağ kolon olan hastaların SUVmax 3.0 eşik değerine göre hesaplanan tümör MTV değeri (4908.0±8018.6) yerleşim yeri sol kolon olan hastalara (1572.2±1726.4) kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile SUVmax 3.0 eşik değerine göre hesaplanan tümör TLG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0.027). Tümör yerleşim yeri sağ kolon olan hastaların SUVmax 3.0 eşik değerine göre hesaplanan tümör TLG değeri (64323.8±155684.4) yerleşim yeri sol kolon olan hastalara (14772.8±24284.8) kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir.

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile karaciğer SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.307).

Mann Whitney U analizine göre; tümör lateralizasyonu ile tümör/karaciğer SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.366).

Tablo 11. FDG PET/BT parametrelerinin primer tümör lateralizasyonuna göre karşılaştırılması

Değişkenler	Sağ Kolon	Sol Kolon	p
	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	
Tümör SUVmax	25.82±16.33 (21.8)	20.40±11.56 (17.8)	0.113*
Tümör SUVmean (2.5)	7.61±3.34 (7.3)	6.91±2.45 (6.3)	0.286*
Tümör MTV (2.5)	5632.1±9016.9 (2499.5)	1790.8±1908.9 (1244.6)	0.008*
Tümör TLG (2.5)	66400.9±158391.7 (19781.6)	15402.9±24795.4 (8044.9)	0.023*
Tümör SUVmean (3.0)	8.41±3.66 (8.0)	7.50±2.59 (6.9)	0.226*
Tümör MTV (3.0)	4908.0±8018.6 (2085.8)	1572.2±1726.4 (1045.9)	0.010*
Tümör TLG (3.0)	64323.8±155684.4 (18772.2)	14772.8±24284.8 (7383.4)	0.027*
Karaciğer SUVmax	4.76±1.03 (4.6)	4.46±1.06 (4.3)	0.307**
Tümör/Karaciğer SUVmax	5.45±3.25 (4.8)	4.73±2.67 (4.08)	0.366*

n: Sayı, SS: Standart Sapma, SUV: Standart Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Hacmi, TLG: Toplam Lezyon Glikoliz, *Mann Whitney U Testi, **Independent Sample t Testi

FDG PET/BT parametrelerinin tümör T evresine göre karşılaştırılması Tablo 12'de yer almaktadır. Primer tümör T evreleri ile FDG PET/BT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12. FDG PET/BT parametrelerinin tümör T evresine göre karşılaştırılması

Değişkenler	T2/T3	T4a	T4b	p
	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	
Tümör SUVmax	27.02±18.02 (21.5)	20.56±9.10 (20.1)	17.56±6.03 (17.7)	0.222*
Tümör SUVmean (2.5)	8.00±3.67 (7.4)	6.95±2.18 (6.6)	6.08±1.14 (6.0)	0.187*
Tümör MTV (2.5)	4740.8±9072.1 (1463.8)	1759.9±1124.2 (1929.6)	3183.7±2776.5 (1788.0)	0.419*
Tümör TLG (2.5)	62176.6±157391.6 (8631.5)	13760.0±11319.7 (11183.6)	21553.7±22039.0 (9948.1)	0.682*
Tümör SUVmean (3.0)	8.77±3.98 (7.9)	7.59±2.35 (7.2)	6.63±1.19 (6.5)	0.188*
Tümör MTV (3.0)	4152.3±8055.8 (1315.6)	1535.5±1014.8 (1558.1)	2761.5±2493.3 (1447.3)	0.492*
Tümör TLG (3.0)	60460.9±154640.8 (8259.5)	13175.5±11105.2 (10617.0)	20304.5±21070.5 (9442.5)	0.753*
Karaciğer SUVmax	4.58±1.08 (4.5)	4.40±0.91 (4.2)	4.86±1.17 (4.8)	0.488**
Tümör/Karaciğer SUVmax	5.88±3.67 (4.9)	4.79±2.25 (4.3)	3.79±1.49 (3.78)	0.132*

n: Sayı, SS: Standart Sapma, SUV: Standart Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Hacmi, TLG: Toplam Lezyon Glikoliz, *Kruskal Wallis H Testi, **One-Way Anova Testi

FDG PET/BT parametrelerinin tümör N evresine göre karşılaştırılması Tablo 13'de yer almaktadır. Primer tümör N evreleri ile FDG PET/BT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Tablo 13. FDG PET/BT parametrelerinin tümör N evresine göre karşılaştırılması

Değişkenler	N0	N1a/N1b	N2a/N2b	p
	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	
Tümör SUVmax	25.01±17.19 (20.6)	18.06±8.83 (16.1)	21.99±9.10 (21.0)	0.341*
Tümör SUVmean (2.5)	7.67±3.50 (7.0)	6.23±1.74 (5.8)	7.11±2.01 (6.9)	0.319*
Tümör MTV (2.5)	3289.4±7008.1 (1463.8)	2130.0±2069.3 (1244.6)	4612.0±6990.8 (2536.1)	0.140*
Tümör TLG (2.5)	44257.8±138414.5 (8253.8)	15044.9±15948.3 (8088.0)	40023.9±74997.6 (16231.0)	0.213*
Tümör SUVmean (3.0)	8.42±3,80 (7.6)	6.75±1.83 (6.3)	7.77±2,14 (7.5)	0.286*
Tümör MTV (3.0)	2878.7±6265.7 (1315.6)	1864.3±1849.2 (1045.9)	4014.6±6135.2 (2085.8)	0.162*
Tümör TLG (3.0)	43094.1±136293.6 (7770.0)	14271.4±15367.1 (7241.5)	38285.8±72249.4 (14688.0)	0.203*
Karaciğer SUVmax	4.62±1,11 (4.5)	4.46±1,10 (4.3)	4.62±0,94 (4.3)	0.899**
Tümör/Karaciğer SUVmax	5.41±3.46 (4.3)	4.32±2.42 (4.0)	4.88±2,12 (4.6)	0.639*

n: Sayı, SS: Standart Sapma, SUV: Standart Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Hacmi, TLG: Toplam Lezyon Glikoliz, *Kruskal Wallis H Testi, **One-Way Anova Testi

FDG PET/BT parametrelerinin tümör M evresine göre karşılaştırılması Tablo 14'de yer almaktadır. Primer tümör M evreleri ile FDG PET/BT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).



Tablo 14. FDG PET/BT parametrelerinin tümör M evresine göre karşılaştırılması

Değişkenler	M0	M1a	M1b	M1c	p
	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	Ort.±SS (medyan)	
Tümör SUVmax	26.48±16.79 (20.9)	19.26±11.39 (17.0)	20.41±9.24 (17.1)	17.40±4.28 (17.7)	0.316*
Tümör SUVmean (2.5)	8.06±3.50 (7.4)	6.16±1.77 (5.9)	6.92±2.39 (6.0)	6.54±1.11 (6.9)	0.248*
Tümör MTV (2.5)	5044.8±8681.9 (1714.8)	1631.2±1743.0 (651.2)	1838.1±1462.0 (1390.0)	2975.2±1829.9 (2536.1)	0.183*
Tümör TLG (2.5)	62309.7±150798.5 (11968.1)	12148.2±14059.0 (4176.1)	12890.7±11298.2 (7995.6)	20513.2±14938.2 (16231.0)	0.129*
Tümör SUVmean (3.0)	8.84±3.81 (7.9)	6.76±1.92 (6.4)	7.45±2.49 (6.5)	7.18±1.12 (7.5)	0.290*
Tümör MTV (3.0)	4413.5±7713.3 (1435.0)	1426.6±1561.5 (551.2)	1584.8±1280.2 (1093.5)	2587.7±1737.5 (1958.4)	0.188*
Tümör TLG (3.0)	60449.4±148181.7 (10813.7)	11609.5±13577.1 (3983.6)	12178.2±10959.9 (7626.6)	19463.5±14681.0 (14688.0)	0.143*
Karaciğer SUVmax	4.83±1.15 (4.8)	4.62±1.09 (4.4)	4.17±0.62 (4.3)	3.88±0.26 (3.9)	0.172**
Tümör/Karaciğer SUVmax	5.63±3.52 (4.6)	4.25±2.43 (3.6)	4.97±2.25 (4.5)	4.51±1.24 (4.6)	0.561*

n: Sayı, SS: Standart Sapma, SUV: Standart Uptake Value, MTV: Metabolik Tümör Hacmi, TLG: Toplam Lezyon Glikoliz, *Kruskal Wallis H Testi, **One-Way Anova Testi

FDG PET/BT parametrelerinin CEA ve CA 19-9 düzeylerinin korelasyonu Tablo 15’de yer almaktadır.

Spearman korelasyon analizine göre; FDG PET/BT parametreleri ile CEA ve CA 19-9 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. FDG PET/BT parametrelerinin CEA ve CA 19-9 düzeylerinin korelasyonu

Değişkenler	CEA		CA 19-9	
	r	p*	r	p*
Tümör SUVmax	-0.072	0.672	-0.106	0.539
Tümör SUVmean (2.5)	-0.087	0.610	-0.065	0.708
Tümör MTV (2.5)	-0.055	0.745	-0.110	0.524
Tümör TLG (2.5)	-0.097	0.566	-0.087	0.615
Tümör SUVmean (3.0)	-0.080	0.640	-0.088	0.609
Tümör MTV (3.0)	-0.066	0.699	-0.096	0.578
Tümör TLG (3.0)	-0.085	0.618	-0.078	0.651
Tümör/Karaciğer SUVmax	0.068	0.691	-0.083	0.631

r: Spearman korelasyon katsayısı, *Spearman korelasyon analizi (r katsayısı için; <0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

V. TARTIŞMA

Kolon kanseri gastrointestinal sistemde en çok görülen kanserdir (181). Hastalıkla ilgili araştırmalar arttıkça kolon kanseri daha iyi anlaşılmakta ve hastaların erken tanı ve tedavisinin sağlanmasının yanı sıra sağkalımda olumlu gelişmeler de yaşanmaktadır. Kolon kanserinde hastalığın seyrini etkileyen prognostik faktörlerin bilinmesi, hastalığın doğru evrelemesi ve hastaya ve hastalığa yönelik seçilecek doğru tedavi açısından oldukça önem teşkil etmektedir (182). Bu amaçla F-18 FDG PET/BT görüntülemeyi de içeren yöntemler kolorektal kanserlerin teşhis, evreleme, yeniden evreleme ve tedavisinin izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. F-18 FDG PET/BT'nin özellikle tedaviye yanıtı değerlendirmede, geleneksel görüntülemelere kıyasla daha avantajlı olduğu bilinmektedir (183). F-18 FDG PET/BT'den elde edilen yarı kantitatif volümetrik parametreler ile klinikopatolojik faktörler arasındaki ilişkinin anlaşılması, klinik tedaviye daha fazla rehberlik edebilir ve prognozu değerlendirebilir.

Bu çalışmada kolon kanseri tanısı alan hastaların F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametreler ile başlıca tümörün evresi ve lateralizasyonu arasındaki ilişki araştırıldı.

Kolorektal karsinomda ileri yaş en önemli risk faktörlerinden olup 50 yaşından sonra KRK görülme ihtimali belirgin olarak artış göstermektedir (34,37,41). Literatürde 228 olgudan oluşan KRK çalışmasında hastaların çoğunluğunu ileri yaş grubu (>50 yaş) oluşturmakta, ortalama tanı yaşı 64.4 ± 13.1 yıl ve erkek-kadın cinsiyet oranı 1.15 olarak bildirilmiştir (184). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların yaş ortalaması 65.8 ± 13.7 yıl, erkek-kadın cinsiyet oranı 1.29 olarak tespit edilmiş olup literatürde belirtilen verilerle uyumlu görünmektedir.

Aynı grup altında toplanan kolorektal kanserlerin, son yıllarda klinik ve moleküler yapı, embriyolojik gelişim, tümör histolojik tip ve moleküler alt tipler açısından birçok farklılık gösterdiği rapor edilmiştir (185-187). Bu sebeple tümör lokalizasyonunun hastalığın prognozu ve tedavi sürecini etkilediğine dair

klirik ve laboratuvar çalışmaları giderek artmaya başlamıştır. Kolon kanseri sıklıkla sol kolon yerleşimli olmaktadır (9,10). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %58.2'sinin sol kolon yerleşimli olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde sağ kolon yerleşimli KRK'lerin daha ileri histolojik dereceye ve daha ileri tümör evresine sahip olduğu belirtilmiştir (188). Bunun yanı sıra sol kolon tümörleri daha semptomatik seyrettiği için genelde daha erken evrede saptanmaktadır (189). F. Benedix ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada sağ kolon yerleşimli tümörlerin ileri T evresi ve kötü diferansiyasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (190). Ülkemizde Mammadova'nın 244 kolon kanserli hasta ile yapmış olduğu çalışmada tümörün lokalizasyonu ile tümörün klinik evresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (191). Çalışmamızda TNM sistemine göre tümörün evresini değerlendirdiğimizde; hastaların %50.9 ile çoğunluğu Evre 4, %31'i Evre 2, %16.4'ü Evre 3'tür. Bu bulgular sağ ve sol kolon kanserli hastalarda benzer oranlarda görülmüş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Karsinoembriyonik antijen immünglobulin süper ailesinden, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Yapılan birçok araştırmada KRK'li hastalarda CEA düzeylerinin, sağlıklı bireylere oranla daha fazla arttığı gösterilmiştir (192). CEA'nın KRK'de erken rekürrensin saptanmasında önemli rolü bulunmaktadır (133,134). CA 19-9 KRK'de CEA'dan sonra en sık kullanılan belirteçtir. Kolorektal kanserlerin tanı ve takibinde önemi sınırlıdır. Ancak diğer bulgulara tanısal anlamda az da olsa ek katkısı bulunduğu bildirilmiştir (135).

İnci ve Karataş'ın 2021 yılında 255 KRK tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada, sağ kolon ve sol kolon tümörü olan hastalarda preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (193). Yayın'ın 153 KRK tanılı hasta ile yaptığı çalışmada tümörün lateralizasyonu (sağ ve sol kolon) ile preoperatif CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (194). Tabuchi Y ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada yüksek CEA seviyeleri ile tümörün lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (195). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde tümör lateralizasyonu ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda serum CEA ve CA 19-9 düzeyi yüksek çıkan hastalarda tümörün invazyon derinliği ve tümörün lenf nodu evresi, serum CEA ve CA 19-9 düzeyi normal çıkan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Tümörün T ve N evreleri ile tümör belirteç düzeyleri arasında anlamlı yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (196-199). Tümörün evresi en iyi prognostik belirteçtir. Ancak aynı patolojik evredeki hastaların bir kısmında klinik sonuçlar farklı olabilmektedir. Bu nedenle tümör belirteçlerinin belirli bir düzeyin üstünde olması ileri hastalık ve kötü sağkalım ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak T ve N evresi ile serum CEA değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat literatürle benzer şekilde T ve N evresi arttıkça CA 19-9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür.

Metastaz varlığı KRK'de TNM evrelemesinde Evre 4 olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmamızda uzak metastazı olan hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre serum CEA ve CA 19-9 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ve literatür bilgisi ile uyumludur (135,200).

Çalışmamızda daha önce bildirilen çoğu çalışmadan farklı olarak F-18 FDG PET/BT'de tutulum saptanan lezyonların SUVmax, MTV ve TLG değerinin tümör lokalizasyonu, T, N ve M evresi ve tümör belirteçleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Malign tümör hücreleri aktif metabolizmaya ve yüksek düzeyde glikolize sahiptir. Bu nedenle F-18 FDG tutulumu artar ve hücrelerde birikir (201). PET/BT görüntüleme, lezyonları erken saptayabilir aynı zamanda tümör hücresi çoğalmasını ve metabolik değişiklikleri hemen gözlemleyebilir (202). F-18 FDG PET/BT, lezyonun metabolizmasını yansıtmak için yarı kantitatif volümetrik parametreler (SUVmax, MTV ve TLG) kullanır. SUVmax, MTV ve TLG'nin birçok kanserde sağkalım için prognostik faktörler olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (203). Bu parametreler ve klinikopatolojik faktörler

Çalışmamızda sağ kolon (25.82 ± 16.33) ve sol kolon (20.40 ± 11.56) tümörü olan hastalarda ortalama SUVmax değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Li ve ark.'nın 88 kolon kanserli hasta ile yapmış oldukları çalışmada sağ (15.12 ± 7.32) ve sol (16.53 ± 8.01) kolon tümörü olan hastalarda ortalama tümör SUVmax değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (204). Ülkemizde Arslan ve ark.'nın 83 KRK tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada, ortalama SUVmax açısından sol ($21,2 \pm 8,6$) ve sağ kolon ($20,4 \pm 11,6$) tümörlerinde ortalama SUVmax değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (205). Bulgularımız literatürle uyumludur.

60

Daha önce kolon kanserinde yapılan çalışmalarda MTV ve TLG değerlerinin T evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (207,208). Japonya’da yapılan bir çalışmada ise MTV ve TLG değerlerinin hem T hem N evresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (209). Zhang ve ark.’nın 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada 38 KRK hastasında PET/BT volümetrik parametreleri ile tümör T, N ve M evreleri arasındaki korelasyona bakmışlardır. SUVmax 2.5 eşik değeri alındıktan sonra; SUVmax, MTV ve TLG değerleri ile T evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş, N ve M evreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Ayrıca SUVmean değerleri ile M evresi arasında korelasyon bulunmuştur (183). Woff ve ark.’nın 2 ayrı prospektif merkezli çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiği meta-analizde yüksek MTV ve TLG’ye sahip KRK hastalarının, düşük MTV ve TLG’ye sahip KRK hastalarından önemli ölçüde daha kötü bir klinik gidişata sahip olduğu bildirilmiştir (210). Çalışmamızda literatürden farklı olarak SUVmax, MTV ve TLG değerleri ile T, N ve M evreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kolon kanseri metastazlarının en sık görüldüğü organ karaciğer olup KRK tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında 5 yıl içerisinde hepatik metastaz gelişmektedir (118,119). Karaciğerde metastaz tespit edilmesi tedavi stratejisi üzerinde etkili olması nedeniyle önem taşımakta olup görüntüleme yöntemleri bu metastazların saptanmasında önemli rol oynamaktadır (211). Birçok çalışma, metastatik kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli malign primer ve tekrarlayan tümörlerin değerlendirilmesinde F-18 FDG PET/BT önemini bildirmiştir (212,213). Çalışmamızda hastaların %52.7’sinde metastaz saptanmış olup bunların %79.3’ü karaciğer metastazı idi. Yapılan korelasyon analizi sonucunda primer tümör/karaciğer SUVmax oranı ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Literatürde KRK tanılı ve hepatik metastazı olduğu saptanan hastalar ile yapılan birkaç çalışmada SUVmax ile CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bildirilmiştir (214-216). Bu çalışmaların yazarları, özellikle CEA’nın morfolojik özelliklerden çok tümör metabolik özelliklerini yansıtmamasının klinisyenler için kesinlikle büyük fayda sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Jones ve ark.’nın çalışmasında da

CEA'nın SUVmax değerlerinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (217).

Choi ve ark.'nın 29 KRK tanılı hastada yapmış olduğu çalışmada MTV değeri ile CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (218). Bu çalışmaların yazarları, F-18 FDG PET/BT ile belirlenen MTV'nin cerrahi sonrası KRK hastalarında tümör yükünün etkili bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Çağlar ve ark. 155 KRK hastasında serum CEA seviyeleri ile SUVmax, MTV, TLG arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca CA 19-9 seviyeleri ile SUVmax, MTV, TLG arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlılık saptanmıştır (219). Öner ve ark.'nın 55 KRK hastası ile yaptığı çalışmada F-18 FDG PET/BT parametreleri (MTV, TLG ve SUVmax) ile CEA ve CA 19-9 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamamıştır (220). Shi ve ark.'nın 21 KRK tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada serum CEA düzeyleri ile MTV ve TLG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (221). Güzel ve ark.'nın 87 KRK tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada preoperatif serum CEA düzeyi ile primer tümörün MTV, TLG ve SUVmax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (222). Bizim çalışmamızda da başta SUVmax olmak üzere MTV ve TLG değerleri ile CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemli kısıtlılıkları örneklem sayısının az olması ve verilerin retrospektif olarak toplanmış olmasıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise 18 hastanın F-18 FDG PET/BT görüntüleme öncesinde serum tümör belirteç düzeylerinin çalışılmamış olmasıdır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kolon kanseri tanılı hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametrelerin tümörün evresi ve lateralizasyonu başta olmak üzere birkaç değişken ile ilişkisi araştırıldı.

Primer tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon yerleşimli hastalar arasında tümörün klinik evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. T ve N evresi ile serum CEA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmezken, T ve N evresi arttıkça CA 19-9 düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi. Uzak metastazı olan hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre serum CEA ve CA 19-9 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek gözlemlendi.

Çalışmamızda daha önce bildirilen çoğu çalışmadan farklı olarak F-18 FDG PET/BT’de tutulum saptanan primer lezyonların SUVmax, MTV ve TLG değerinin tümör lokalizasyonu ile ilişkisini değerlendirdik. Tümör lokalizasyonu sağ ve sol kolon olan hastalar arasında F-18 FDG PET/BT parametreleri olan ve farklı eşik değerler ile ölçülen MTV2.5, MTV3.0, TLG2.5, TLG3.0 parametreleri açısından anlamlı farklılık gözlemlendi. Sağ kolon tümörlerinde bu parametreler anlamlı düzeyde daha yüksek gözlemlendi.

Çalışmamızda T, N ve M evreleri arasında F-18 FDG PET/BT parametreleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Daha fazla sayıda hasta popülasyonları ile çok merkezli yapılacak ve takip süresi daha uzun olan çalışmalar gelecekte bu konuya daha çok ışık tutacaktır.

VII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kolon kanseri tanısı alan hastaların F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametrelerin tümörün evresi ve lateralizasyonu başta olmak üzere birkaç değişken ile ilişkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kolon kanseri tanılı, cerrahi operasyon geçirmemiş ve evreleme amaçlı F-18 FDG PET/BT tetkiki uygulanan 55 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, kilo, boy vb.) klinikopatolojik özellikleri (histolojik alt tip, TNM sınıflaması, metastaz yeri, tümör yerleşimi) ve CEA ve CA 19-9 gibi biyokimyasal parametreleri hastane sisteminden retropektif olarak elde edildi. Hastalara tedavi öncesi evreleme amaçlı çekilen F-18 FDG-PET/BT görüntülerinde SUVmax 2.5 ve 3.0 olacak şekilde sabit eşik değeri alınarak metabolik tümör volümü (MTV), SUVmax ve SUVmean ölçümleri kaydedildi. MTV ile SUVmean'in çarpımı ile total lezyon glikoliz (TLG) değeri hesaplandı. Kaydedilen bu verilerin tümör lateralizasyonu, TNM evresi, CEA ve CA 19-9 gibi çeşitli parametreler ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 31'i (%56.4) erkek , 24'ü (%43.6) kadın olup yaş ortalaması 65.8 ± 13.7 yıldır. Hastaların %58.2'sinde tümör sol kolon yerleşimliydi. Klinik evre değerlendirildiğinde, hastaların %50.9 ile çoğunluğu Evre 4, %31'i Evre 2, %16.4'ü Evre 3'tür. Primer tümör lokalizasyonu ile tümörün klinik evresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.483$). Primer tümör lokalizasyonu ile serum CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.577$, $p=0.912$). T ve N evresi ile serum CEA değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.925$, $p=0.473$). T ve N evresi arttıkça CA 19-9 düzeyinde anlamlı bir artış saptandı (sırasıyla $p=0.042$, $p=0.014$). Uzak metastazı olan hastalarda uzak metastazı olmayan hastalara göre serum CEA ve CA 19-9 düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.025$). Sağ kolon tümörlerinde MTV2.5 ve TLG2.5 değerleri daha yüksek saptandı (sırasıyla

$p=0.008$, $p=0.023$). Sağ kolon tümörlerinde MTV3.0 ve TLG3.0 değerleri daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.010$, $p=0.027$). T, N ve M evreleri arasında SUVmax, MTV, TLG parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Kolon kanseri tanılı hastalarda F-18 FDG PET/BT görüntülerinden elde edilen volümetrik parametreler ile tümörün klinik evresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sağ kolon tümörlerinde MTV ve TLG değerleri daha yüksek saptandı. Çalışmamızın sonuçlarında ve bu amaçla yapılan daha önceki çalışmaların bulgularında gözlenen farklılıkların hasta sayısı, hasta seçimi, hastaların klinik ve tümör ile ilgili özellikleri, gözlemci ile ilgili faktörler gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği düşünüldü. Bu nedenle hasta sayısının fazla olduğu prospektif çalışmalar gelecekte bu konuya daha çok ışık tutacaktır.

VIII. ABSTRACT

Aim: In this study, the relationship between volumetric parameters obtained from F-18 FDG PET/CT images of patients diagnosed with colon cancer and several variables, primarily tumor stage and lateralization, was examined.

Materials and Methods: The study included 55 patients who were diagnosed with colon cancer, had not undergone surgery, and underwent F-18 FDG PET/CT for staging purposes in Manisa Celal Bayar University, Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine. Demographic characteristics (age, gender, weight, height, etc.), clinicopathological characteristics (histological subtype, TNM classification, metastasis site, tumor location) and biochemical parameters such as CEA and CA 19-9 were obtained from the hospital system retrospectively. Metabolic tumor volume (MTV), SUVmax and SUVmean measurements were measured by taking a fixed threshold value of 2.5 and 3.0 SUVmax in the F-18 FDG-PET/CT images taken for staging purposes before the treatment. Total lesion glycolysis (TLG) value was calculated by multiplying the MTV and SUVmean value. The relationship of these recorded data with various parameters such as tumor lateralization, TNM stage, CEA and CA 19-9 were evaluated.

Results: Of the 55 patients included in the study, 31 (56.4%) were male and 24 (43.6%) were female, with a mean age of 65.8 ± 13.7 years. The tumor was located in the left colon in 58.2% of the patients. When the clinical stage is evaluated, 50.9% of the patients are Stage 4, 31% are Stage 2, and 16.4% are Stage 3. There was no significant difference between the localization of the primary tumor and the clinical stage of the tumor ($p=0.483$). There was no significant difference between the localization of the primary tumor and serum CEA and CA 19-9 levels ($p=0.577$, $p=0.912$, respectively). No significant correlation was found between T and N stages and serum CEA values ($p=0.925$, $p=0.473$, respectively). As T and N stages increased, a significant increase was found in CA 19-9 levels ($p=0.042$, $p=0.014$, respectively). Serum

CEA and CA 19-9 levels were found to be significantly higher in patients with distant metastases compared to patients without distant metastases ($p=0.001$, $p=0.025$, respectively). MTV2.5 and TLG2.5 values were found to be higher in right colon tumors ($p=0.008$, $p=0.023$, respectively). MTV3.0 and TLG3.0 values were found to be higher in right colon tumors ($p=0.010$, $p=0.027$, respectively). There was no significant difference between T, N and M stages in terms of SUVmax, MTV, TLG parameters ($p>0.05$).

Conclusion: There was no significant relationship between the volumetric parameters obtained from F-18 FDG PET/CT images and the clinical stage of the tumor in patients with a diagnosis of colon. MTV and TLG values were found to be higher in right colon tumors. It was thought that the differences observed in the results of our study and the findings of previous studies conducted for this purpose may be caused by various factors such as the number of patients, patient selection, clinical and tumor-related characteristics of the patients, and observer-related factors. Therefore, prospective studies with a large number of patients will shed more light on this issue in the future.

IX. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, van Vugt MATM, Beets-Tan RG, van Etten B, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(8):671–9.
3. Lee YC, Lee YL, Chuang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. Goel A, editor. *PLoS One.* 2013;8(11):e78709.
4. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):57–64.
5. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer.* 2002;101(5):403–8.
6. Mik M, Berut M, Dziki L, Trzcinski R, Dziki A. Right- and left-sided colon cancer – clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Archives of Medical Science.* 2017;13(1):157–62.
7. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, El-Deiry WS, Hwang JJ, Gatalica Z, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget.* 2017;8(49):86356–68.
8. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211–9.
9. Seydaoğlu G, Özer B, Arpacı N, Parsak CK, Eray IC. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* 2013;24(6):521–31.
10. Cucino C, Buchner AM, Sonnenberg A. Continued Rightward Shift of Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(8):1035–40.

11. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2767–810.
12. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(3):418–23.
13. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):264–73.
14. Miles K. FDG-PET and colon cancer. Vol. 3, *Cancer Imaging*. 2003. p. 135–8.
15. Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol*. 2009;70(3):382–92.
16. Chowdhury FU, Shah N, Scarsbrook AF, Bradley KM. [18F]FDG PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. *Postgrad Med J*. 2010;86(1013):174–82.
17. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(5):471–82.
18. Kido H, Kato S, Funahashi K, Shibuya K, Sasaki Y, Urita Y, et al. The metabolic parameters based on volume in PET/CT are associated with clinicopathological N stage of colorectal cancer and can predict prognosis. *EJNMMI Res*. 2021;11(1):87.
19. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean J Radiol [Internet]*. 2013;14(1):1–12.
20. Kwaan MR, Stewart Sr DB, Dunn KB. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunickardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao LS, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2019. p. 1259–330.
21. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi (5. Baskı), 1. cilt*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2014.

22. Azzouz LL, Sharma S. Physiology, Large Intestine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
23. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
24. Harkins JM, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Sigmoid Colon. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
25. Shaikh H, Wehrle CJ, Khorasani-Zadeh A. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Superior Mesenteric Artery. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
26. Skinner D, Wehrle CJ, van Fossen K. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Inferior Mesenteric Artery. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
27. Bruzzi M, M'harzi L, Poghosyan T, ben Abdallah I, Papadimitriou A, Ragot E, et al. Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. Surgical and radiologic anatomy. 2020;42(4):429–35.
28. Gartner LP. Textbook of Histology. Fourth edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. 435–71 p.
29. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji (Onbirinci baskıdan çeviri). Ankara: Palme Yayıncılık; 2011:209–33.
30. Ross MH, Pawlina W. Histology A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology. Seventh Edition. Wolters Kluwer; 2016:568–627.
31. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Onüçüncü baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017:797–841.
32. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf> (28.11.2022).
33. <https://gco.iarc.fr/today> (28.11.2022).
34. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. Cancers (Basel). 2021;13(9):2025.

35. Thélin C, Sikka S. Epidemiology of Colorectal Cancer — Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends. In: Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy. London: InTech; 2015.
36. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012;118(14):3636–44.
37. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89–103.
38. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91.
39. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):1002–13.
40. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberg AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116(3):544–73.
41. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Health Services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(3):133–40.
42. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
43. Ohri A, Robinson A, Liu B, Bhuket T, Wong R. Updated Assessment of Colorectal Cancer Incidence in the U.S. by Age, Sex, and Race/Ethnicity. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1838–49.
44. Win AK, MacInnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2012;21(3):398–410.

45. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(8):939–49.
46. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2015;34(3):1087–96.
47. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–10.
48. Bhattacharya P, McHugh TW. *Lynch Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
49. Sehgal R, Sheahan K, O’Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):497–507.
50. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med*. 2016;32(3):158–64.
51. Valle L, Vilar E, Tavtigian S V, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol*. 2019;247(5):574–88.
52. Yang Y, Han Z, Li X, Huang A, Shi J, Gu J. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):729–41.
53. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(8):764–73.
54. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):385–98.
55. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3(2):121–5.
56. Rozen P, Samuel Z, Rabau M, Goldman G, Shomrat R, Legum C, et al. Familial adenomatous polyposis at the Tel Aviv Medical Center: demographic and clinical features. *Fam Cancer*. 2001;1(2):75–82.

57. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 1991;100(6):1658–64.
58. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
59. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):131–44.
60. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(12):906–16.
61. Ocvirk S, Wilson AS, Appolonia CN, Thomas TK, O'Keefe SJD. Fiber, Fat, and Colorectal Cancer: New Insight into Modifiable Dietary Risk Factors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11):62.
62. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6):e20456.
63. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, et al. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:3.
64. Hur SJ, Yoon Y, Jo C, Jeong JY, Lee KT. Effect of Dietary Red Meat on Colorectal Cancer Risk-A Review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(6):1812–24.
65. S Deoula M, El Kinany K, Huybrechts I, Gunter MJ, Hatime Z, Boudouaya HA, et al. Consumption of meat, traditional and modern processed meat and colorectal cancer risk among the Moroccan population: A large-scale case-control study. *Int J Cancer*. 2020;146(5):1333–45.
66. O'Keefe SJD, Li J V, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun*. 2015;6:6342.
67. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident

and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4):881–90.

68. Hullings AG, Sinha R, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Lofftfield E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(3):603–12.
69. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med.* 2019;69:2–9.
70. Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop S V. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ.* 1990;68(3):377–85.
71. Encarnação JC, Abrantes AM, Pires AS, Botelho MF. Revisit dietary fiber on colorectal cancer: butyrate and its role on prevention and treatment. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):465–78.
72. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 2010;303(11):1077–83.
73. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713–32.
74. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(12):827–38.
75. Guraya S. Chemopreventive role of vitamin D in colorectal carcinoma. *J Microsc Ultrastruct.* 2014;2(1):1–6.
76. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(11):430–7.
77. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):31–8.
78. Carr PR, Alwers E, Bienert S, Weberpals J, Kloor M, Brenner H, et al. Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite

instability status: a systematic review and meta-analyses. *Ann Oncol*. 2018;29(4):825–34.

79. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5177–90.
80. Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, MacInnis RJ, Hodge AM, Giles GG, et al. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *BMC Cancer*. 2016;16:157.
81. Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med*. 2004;34(4):239–52.
82. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(7):725–31.
83. Huang YM, Wei PL, Ho CH, Yeh CC. Cigarette Smoking Associated with Colorectal Cancer Survival: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(4):913.
84. Johnson CH, Golla JP, Dioletis E, Singh S, Ishii M, Charkoftaki G, et al. Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Colorectal Carcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17).
85. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958–72.
86. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2724–9.
87. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789–99.
88. Grega T, Vojtechova G, Gregova M, Zavoral M, Suchanek S. Pathophysiological Characteristics Linking Type 2 Diabetes Mellitus and Colorectal Neoplasia. *Physiol Res*. 2021;70(4):509–22.

89. Buysschaert M, Sadikot S. Diabetes and cancer: a 2013 synopsis. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(4):247–50.
90. Jung M, Lee S. Efficacy of Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases and Cancer in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in Korea. *Drugs Aging*. 2020;37(1):43–55.
91. Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):762–9.
92. Ng CAW, Jiang AA, Toh EMS, Ng CH, Ong ZH, Peng S, et al. Metformin and colorectal cancer: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(8):1501–12.
93. Ajouz H, Mukherji D, Shamseddine A. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:164.
94. Zhang Y, Liu H, Li L, Ai M, Gong Z, He Y, et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0181852.
95. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(23):1760–70.
96. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2552–8.
97. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(22):3484–9.
98. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):758–67.
99. Hurlstone DP, Wells JM, Bhal N, McAlindon ME. Ureterosigmoid anastomosis: risk of colorectal cancer and implications for colonoscopists. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(2):248–54.
100. Jass JR. Gastrointestinal polyposes: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36(4):927–46.

101. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343–64.
102. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Oral Cavities and Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 583–636.
103. Müller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2016;469(2):125–34.
104. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res.* 1990;50(23):7717–22.
105. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2020;158(2):291–302.
106. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):9–14.
107. Poulogiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology.* 2010;56(2):167–79.
108. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):466–74.
109. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2013;6(3):120–8.
110. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18654–9.
111. Huang A, Yang Y, Shi JY, Li YK, Xu JX, Cheng Y, et al. Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(12):1567–83.
112. Weng MT, Chao KH, Tung CC, Chang HC, Shih IL, Lin BR, et al. Characteristics of primary signet ring cell carcinoma of colon and rectum: a case control study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):173.

113. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153–73.
114. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*. 2021;53(4):454–61.
115. Wen P, Xu Y, Frankel WL, Shen R. Invasive micropapillary carcinoma of the sigmoid colon: distinct morphology and aggressive behavior. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1(5):457–60.
116. Akkoca AN, Yanık S, Ozdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2828–35.
117. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1454–5.
118. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):1–24.
119. Cappell MS. From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Clin Lab Med*. 2005;25(1):135–77.
120. Gualco G, Reissenweber N, Cliché I, Bacchi CE. Flat elevated lesions of the colon and rectum: a spectrum of neoplastic and nonneoplastic entities. *Ann Diagn Pathol*. 2006;10(6):333–8.
121. Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today*. 2014;44(9):1685–91.
122. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(4):338–51.
123. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med*. 1986;104(1):66–73.
124. Ito K, Hibi K, Ando H, Hidemura K, Yamazaki T, Akiyama S, et al. Usefulness of analytical CEA doubling time and half-life time for

overlooked synchronous metastases in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32(2):54–8.

125. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch.* 2013;67(6):397–401.
126. Grem JL, Steinberg SM, Chen AP, McAtee N, Cullen E, Hamilton JM, et al. The utility of monitoring carcinoembryonic antigen during systemic therapy for advanced colorectal cancer. *Oncol Rep.* 1998;5(3):559–67.
127. Halilovic E, Rasic I, Sofic A, Mujic A, Rovcanin A, Hodzic E, et al. The Importance of Determining Preoperative Serum Concentration of Carbohydrate Antigen 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in Assessing the Progression of Colorectal Cancer. *Med Arch.* 2020;74(5):346–9.
128. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(10):999–1017.
129. Egevall M, Martling A, Veres K, Horváth-Puhó E, Wille-Jørgensen P, Høirup Petersen S, et al. No benefit of more intense follow-up after surgery for colorectal cancer in the risk group with elevated CEA levels – An analysis within the COLOFOL randomized clinical trial. *European Journal of Surgical Oncology.* 2021;47(8):2053–9.
130. Li Destri G, Rubino AS, Latino R, Giannone F, Lanteri R, Scilletta B, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis of colorectal cancer. An independent prognostic factor still reliable. *Int Surg.* 2015;100(4):617–25.
131. Sonoda H, Yamada T, Matsuda A, Ohta R, Shinji S, Yokoyama Y, et al. Elevated serum carcinoembryonic antigen level after curative surgery is a prognostic biomarker of stage II-III colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Nov;47(11):2880–7.
132. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *Med Clin North Am.* 2005;89(1):1–42.
133. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291–305.

134. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32.
135. Yu H, Son GM, Joh YG. The clinical significance of preoperative serum levels of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc*. 2013;84(4):231–7.
136. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, et al. High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96(3):107–15.
137. Li JN, Yuan SY. Fecal occult blood test in colorectal cancer screening. *J Dig Dis*. 2019;20(2):62–4.
138. Ransohoff DF. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. *Ann Intern Med*. 1997;126(10):811–22.
139. Oh HH, Joo YE. Novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Intest Res*. 2020;18(2):168–83.
140. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418–32.
141. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):458–79.
142. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287–97.
143. Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23(28):5086–96.
144. Bevan R, Rutter MD. Colorectal Cancer Screening-Who, How, and When? *Clin Endosc*. 2018;51(1):37–49.
145. Suman G, Baheti AD, Ankathi SK, Shetty N, Kulkarni S, Ostwal V, et al. Role of Ultrasonography in the Surveillance of Disease-Free Patients with Colorectal Cancer: a Retrospective Audit. *Indian J Surg Oncol*. 2018;9(4):452–5.

146. Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, Maas M, Bakers FCH, van den Bosch HCM, et al. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients With Colon Cancer? *Dis Colon Rectum*. 2017;60(4):385–92.
147. Liu LH, Lv H, Wang ZC, Rao SX, Zeng MS. Performance comparison between MRI and CT for local staging of sigmoid and descending colon cancer. *Eur J Radiol*. 2019;121:108741.
148. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207(5):984–95.
149. Hong EK, Landolfi F, Castagnoli F, Park SJ, Boot J, Van den Berg J, et al. CT for lymph node staging of Colon cancer: not only size but also location and number of lymph node count. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(9):4096–105.
150. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med*. 1975;16(3):210–24.
151. Surti S, Pantel AR, Karp JS. Total Body PET: Why, How, What for? *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2020;4(3):283–92.
152. Khalil MM, editor. *Basic Science of PET Imaging*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing; 2017.
153. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*. 2000;30(3):150–85.
154. Turkington TG. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol*. 2001;29(1):4–11.
155. Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(11):1574–97.
156. Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. *EJNMMI Phys*. 2020;7(1):35.
157. Kilicoglu O, Sepay N, Ozgenc E, Gundogdu E, Kara U, Alomairy S, et al. Evaluation of F-18 FDG radiopharmaceuticals through Molecular Docking and radiation effects. *Appl Radiat Isot*. 2023;191:110553.

158. Griffeth LK. Use of PET/CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005;18(4):321–30.
159. Basu S, Kwee TC, Surti S, Akin EA, Yoo D, Alavi A. Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:1–18.
160. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology. *Nuclear Medicine Seminars*. 2020;6(3):339–57.
161. Lee SH, Jin S, Lee HS, Ryu JS, Lee JJ. Metformin discontinuation less than 72 h is suboptimal for F-18 FDG PET/CT interpretation of the bowel. *Ann Nucl Med*. 2016;30(9):629–36.
162. Im HJ, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho SY. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(1):5–15.
163. Chong GO, Jeong SY, Lee YH, Park SH, Lee HJ, Lee SW, et al. Improving the Prognostic Performance of SUVmax in 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Using Tumor-to-Liver and Tumor-to-Blood Standard Uptake Ratio for Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Clin Med*. 2020;9(6):1878.
164. Pellegrino S, Fonti R, Pulcrano A, Del Vecchio S. PET-Based Volumetric Biomarkers for Risk Stratification of Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Diagnostics*. 2021;11(2):210.
165. Ketabi A, Ghafarian P, Mosleh-Shirazi MA, Mahdavi SR, Rahmim A, Ay MR. Impact of image reconstruction methods on quantitative accuracy and variability of FDG-PET volumetric and textural measures in solid tumors. *Eur Radiol*. 2019;29(4):2146–56.
166. Fonti R, Conson M, Del Vecchio S. PET/CT in radiation oncology. *Semin Oncol*. 2019;46(3):202–9.
167. Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z, Mollura DJ. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput Biol Med*. 2014;50:76–96.
168. Laurens ST, Oyen WJG. Impact of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on the Management of Patients with Colorectal Cancer. *PET Clin*. 2015;10(3):345–60.

169. Maffione AM, Rubello D, Caroli P, Colletti PM, Matteucci F. Is It Time to Introduce PET/CT in Colon Cancer Guidelines? *Clin Nucl Med*. 2020;45(7):525–30.
170. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(5):471–82.
171. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JIS. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16178–83.
172. Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing JMJ, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1647–59.
173. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3103–11.
174. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912–9.
175. Fotheringham S, Mozolowski GA, Murray EMA, Kerr DJ. Challenges and solutions in patient treatment strategies for stage II colon cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(3):151–61.
176. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(7).
177. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938–47.
178. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041–7.

179. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1670–6.
180. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2207–18.
181. Murphy CC, Wallace K, Sandler RS, Baron JA. Racial disparities in incidence of young-onset colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2019;156(4):958–965.
182. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
183. Zhang M, Yang J, Jiang H, Jiang H, Wang Z. Correlation between glucose metabolism parameters derived from FDG and tumor TNM stages and metastasis-associated proteins in colorectal carcinoma patients. *BMC cancer*. 2021;21:1-9.
184. Goh KL, Quek KF, Yeo GTS, Hilmi IN, Lee CK, Hasnida N, et al. Colorectal cancer in Asians: a demographic and anatomic survey in Malaysian patients undergoing colonoscopy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(9):859-864.
185. Lee YC, Lee YL, Chuang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *PLoS One*. 2013;8(11).
186. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gasteringer I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57– 64.
187. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(4):iv22–40.
188. Hemminki K, Santi I, Weires M, Thomsen H, Sundquist J, Bermejo JL. Bermejo, “Tumor location and patient characteristics of colon and rectal

adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes,” BMC Cancer. 2010;10:1-6.

189. Yang J, Du XL, Li ST, Wang BY, Wu YY, Chen ZL, et al. Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients. PLoS One. 2016;11:e0167540.
190. Benedix F, Meyer F, Kube R, Gastinger I, Lippert H. “Karzinome des rechten und linken kolons - Verschiedene tumorentitäten?,” Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral- und Gefasschirurgie, vol. 2010;135(4):312–317.
191. Günel M. Kolon Kanserlerinde Tümör Depoziti Varlığının Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkisi, Tümör Lokalizasyonu ve Histopatolojisi ile İlişkisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2022.
192. Oğuz H, Yasasever V. Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler. Türk Onkoloji Dergisi. 2004;19(1):28-36.
193. Inci F, Karatas F. The relationship of preoperative and postoperative serum CEA and CA 19-9 levels with tumor localization, stage and overall survival in patients with colorectal cancer; 2021.
194. Hasan Esad Y. Kolorektal Kansere Nedeniyle Opere Olan Hastalarda Ameliyat Öncesi CA 19-9 ve EA Düzeyleri ile Tümörün Histopatolojisi Arasındaki İlişki. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2019.
195. Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patients correlation with histopathologic and immunohistochemical variables. Cancer. 1988;62(8):1605-1613.
196. Ning S, Wei W, Li J, Hou B, Zhong J, Xie Y, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients. Journal of Cancer. 2018;9(3):494–501.
197. Wang Y, Jiang X, Dong S, Shen J, Yu H, Zhou J, et al. Serum TK1 is a more reliable marker than CEA and AFP for cancer screening in a study of 56,286 people. Cancer Biomark. 2016;16:529-36.

198. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007;43:1348-60.
199. Halilovic E, Rasic I, Sofic A, Mujic A, Rovcanin A, Hodzic E, et al. The Importance of Determining Preoperative Serum Concentration of Carbohydrate Antigen 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in Assessing the Progression of Colorectal Cancer. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2020;74(5):346–349.
200. Truszkowski JA, Robert W. Colorectal Neoplasms *Postgraduate Medicine*. 1995;98:97-99.
201. Nguyen VX, Nguyen BD, Ram PC. Occult colon cancer with initial cutaneous metastatic manifestation: PET/CT detection. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37(5):506-508.
202. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Japanese journal of clinical oncology*. 2008;38(5):347-353.
203. Jun Z, Yi S, Jianjun J, Jieping S, Zhiwen Y, Qingyuan M. Comparison of various PET metabolic parameters between left and right-sided colon cancer;2018.
204. Li D, Wang Y, Liu W, Chen Q, Cai L, Xing X, Gao S. The correlation between 18F-FDG PET/CT imaging SUVmax of preoperative colon cancer primary lesions and clinicopathological factors. *Journal of Oncology*. 2021:1-7.
205. Arslan E, Aksoy T, Gürsu RU, Dursun, N, Çakar E, Çermik TF. The prognostic value of 18F-FDG PET/CT and KRAS mutation in colorectal cancers. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*. 2020;29(1):17.
206. Jun Z, Yi S, Jianjun J, Jieping S, Zhiwen Y, Qingyuan M. Comparison of various PET metabolic parameters between left and right-sided colon cancer; 2018.
207. Chen SW, Chen WTL, Wu YC, Yen KY, Hsieh TC, Lin TY, et al. Which FDG/PET parameters of the primary tumors in colon or sigmoid cancer provide the best correlation with the pathological findings?. *European journal of radiology*. 2013;82(9), e405-e410.
208. Deantonio L, Caroli A, Puta E, Ferrante D, Apicella F, Turri L, et al. Does baseline [18F] FDG-PET/CT correlate with tumor staging, response after

neoadjuvant chemoradiotherapy, and prognosis in patients with rectal cancer?. *Radiation Oncology*. 2018;13(1):1-9.

209. Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Murakami K, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in PET/CT correlate with the pathological findings of colorectal cancer and allow its accurate staging. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(10):761-765.
210. Woff E, Hendlisch A, Ameye L, Garcia C, Kamoun T, Guiot T, et al. Validation of metabolically active tumor volume and total lesion glycolysis as 18F-FDG PET/CT-derived prognostic biomarkers in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(2):178-184.
211. Erturk SM, Ichikawa T, Fujii H, Yasuda S, Ros PR. PET imaging for evaluation of metastatic colorectal cancer of the liver. *Eur J Radiol*. 2006;58(2):229-35.
212. Cabrera Villegas A, Gamez Cenzano C, Martin Urreta JC. Tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología clínica. *Rev Esp Med Nuclear*. 2002;2:131-47.
213. Rodríguez Fernández A, Gómez Río M, Llamas-Elvira JM, Ortega- Lozano S, Ferron-Orihuela JA, Ramia-Angel JM, et al. Positronemission tomography with fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose for gallbladder cancer diagnosis. *Am J Surg*. 2004;188:171-5.
214. Sokolović E, Cerić T, Cerić Š, Bešlija S, Vegar-Zubović S, Bešlić N, et al. The prognostic value of SUVmax of 18F-FDG PET/CT in patients with metastatic colorectal cancer. *Acta Med Acad*. 2020;49(1):1-8.
215. Panagiotidis E, Datseris IE, Rondogianni P, Vlontzou E, Skilakaki M, Exarhos D, et al. Does CEA and CA 19-9 combined increase the likelihood of 18F-FDG in detecting recurrence in colorectal patients with negative CeCT? *Nucl Med Commun*. 2014;35(6):598-605.
216. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Kir KM, Ibis E. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting colorectal cancer recurrence in patients with elevated CEA levels. *Nucl Med Commun*. 2012;33(4):395-402.
217. Jones C, Badger SA, Stevenson M, Diamond T, McKie LD, Taylor MA, et al. PET-CT as a predictor of outcome in resectable colorectal liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(4):466-72.

218. Choi MY, Lee KM, Chung JK, Lee DS, Jeong JM, Park JG, et al. Tekrarlayan kolorektal kanserli postoperatif hastalarda FDG PET tarafından belirlenen serum CEA seviyesi ile metabolik hacim arasındaki korelasyon. *Ann Nucl Med*. 2005;19:123–129.
219. 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*. 2015;10(7): 993-1002.
220. Oner AO, Budak ES, Yıldırım S, Aydın F, Sezer C. 18 The value of FDG PET/CT parameters, hematological parameters and tumor markers in predicting KRAS oncogene mutation in colorectal cancer. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2017;20(2):160-165.
221. Shi P, Meng X, Ni M, Sun X, Xing L, Yu J. Association between serum tumor markers and metabolic tumor volume or total lesion glycolysis in patients with recurrent small cell lung cancer. *Oncology letters*. 2015;10(5):3123-3128.
222. Güzel Y, Gündoğan C, Can C. Evaluation of Preoperative Carcinoembryonic Antigen Positivity in Relation to Volume-based PET/CT Parameters in Patients with Colorectal Cancer. *European Archives of Medical Research*. 2021;37(3).